



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0010176
(43) 공개일자 2009년01월29일

- (51) Int. Cl.⁹
A61K 31/7076 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7026487
 (22) 출원일자 2008년10월29일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년10월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/002905
 국제출원일자 2007년03월30일
 (87) 국제공개번호 WO 2007/112986
 국제공개일자 2007년10월11일
- (30) 우선권주장
 60/787,771 2006년03월31일 미국(US)

- (71) 출원인
아데노바이오 엔.브이.
 네덜란드 엔엘-1118 비에이치 암스테르담 스키폴
 스키폴 불리바드 231
- (72) 발명자
고르니, 필리페
 프랑스 에프-75116 파리 아브뉴 말라코프 131
- (74) 대리인
양영준, 양영환

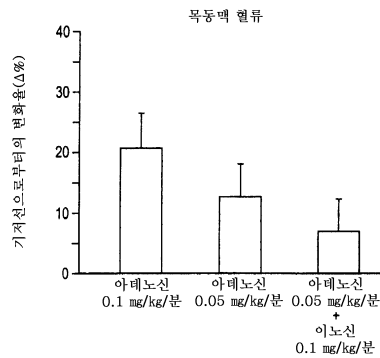
전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 아데노신 및 이노신을 병용하는, 진단 및 치료를 위한 조성물, 방법 및 키트

(57) 요약

본 개시내용은 아데노신 및 이노신을 병용하는, 진단 및 치료를 위한 조성물, 방법 및 키트(kit)에 관한 것이다.

대표도 - 도2A



A:1 비 1:2

특허청구의 범위

청구항 1

아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 중량비 약 1:1 내지 약 1:20으로 포함하는 약학 조성물.

청구항 2

아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 중량비 약 1:1 내지 약 20:1로 포함하는 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 비가 약 1:1인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 비가 약 1:3 내지 약 1:6인 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 비가 약 1:4인 약학 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 비가 약 1:5인 약학 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 비가 약 10:1인 약학 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 비가 약 7:1 내지 약 4:1인 약학 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내, 심방내 또는 동맥내 주입에 적합한 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 아데노신 투여 속도 10 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 이노신 투여 속도 10 내지 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 투여하기에 적합한 농도로 존재하는 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 아데노신 투여 속도 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 이노신 투여 속도 35 내지 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 투여하기에 적합한 농도로 존재하는 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 아데노신 및 이노신을 아데노신 투여 속도 10 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 이노신 투여 속도 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 투여하기에 적합한 농도로 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 아데노신 및 이노신을 아데노신 투여 속도 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 이노신 투여 속도 10 내지 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 투여하기에 적합한 농도로 존재하는 약학 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, 아데노신 및 이노신을 아데노신 투여 속도 20 내지 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 이노신 투여 속도 40 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 동맥내 투여하기에 적합한 농도로 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 항에 있어서, 아데노신의 농도가 약 0.5 내지 4 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 아데노신의 농도가 약 0.5 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 아데노신의 농도가 약 1 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 아데노신의 농도가 약 3 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 19

제15항에 있어서, 아데노신의 농도가 약 4 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 20

제15항에 있어서, 이노신의 농도가 약 0.3 내지 약 20 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 0.3 내지 약 0.4 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 3 내지 약 4 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 6 내지 약 8 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 9 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 10 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 12 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 15 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서, 이노신의 농도가 약 18 내지 약 20 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 29

제1항, 제4항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항, 제15항, 제18항, 제19항 및 제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른, 멸균된 비발열성 유체인 약학 조성물 약 7 내지 30 ml를 함유하는 단위 투여형.

청구항 30

제29항에 있어서, 약 5 ml를 함유하는 단위 투여형.

청구항 31

제29항에 있어서, 약 10 ml를 함유하는 단위 투여형.

청구항 32

제29항에 있어서, 약 15 ml를 함유하는 단위 투여형.

청구항 33

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제13항, 제15항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른, 멸균된 비발열성 유체인 약 학 조성물 약 200 내지 750 ml를 함유하는 단위 투여형.

청구항 34

제33항에 있어서, 멸균 유체 약 250 ml를 함유하는 단위 투여형.

청구항 35

제33항에 있어서, 멸균 유체 약 500 ml를 함유하는 단위 투여형.

청구항 36

아데노신 및 이노신을 동시에 투여하여 약물 부하를 유도함을 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 투여함으로써 개선된 약물 부하 검사 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 정맥내 주입에 의해 투여되는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 포함하는 조성물의 정맥 내 주입에 의해 아데노신 및 이노신이 투여되는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 아데노신:이노신 비가 약 1:4인 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 아데노신:이노신 비가 약 1:5인 방법.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신이 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만으로 주입되는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 아데노신이 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하로 주입되는 방법.

청구항 43

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 2분 이상의 시간동안 계속 투여되는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 2분 초과 6분 미만의 시간동안 계속 투여되는 방법.

청구항 45

아데노신 및 이노신을 동시에 투여하여 약물 부하를 유도하고, 이때 아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 투여하고; 주입하는 동안 또는 주입 후 심장 기능의 하나 이상의 변수를 평가함을 포함하

는 약물 부하 검사 방법.

청구항 46

제36항 또는 제45항에 있어서, 심장 기능의 평가가 심전도 검사, M 모드 초음파 검사, 2차원 초음파 검사, 3차원 초음파 검사, 초음파 도플러법(echo-doppler), 심장 영상화, 평면(종래의) 심광조영술, 단광자 방출 전산화 단층촬영(SPECT), 동적 단광자 방출 전산화 단층촬영, 양전자 방출 단층촬영(PET), 1차 통과 방사성 핵종 혈관 촬영, 평형 방사성 핵종 혈관촬영, 핵 자기 공명(NMR) 영상화, 관류 조영 심초음파 검사, 디지털 감산 혈관촬영(DSA), 및 극초단 x선 전산화 단층촬영(CINE CT)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 기술의 사용을 포함하는 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 평가가 SPECT에 의해 수행되는 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 평가가 PET에 의해 수행되는 방법.

청구항 49

급성 심장 허혈 사건 동안 또는 그 후에 아데노신 및 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20 또는 약 1:1 내지 20:1로 주입하는, 허혈 후 심근 손상을 치료하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 급성 허혈 사건이 심근 경색인 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 아데노신 및 이노신을 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물로 주입하는 방법.

청구항 52

제49항 또는 제50항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 정맥내 주입되는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 아데노신이 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입되는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 아데노신이 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입되는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 아데노신이 약 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 아데노신이 약 10 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 57

제49항 또는 제52항에 있어서, 이노신이 약 35 내지 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 58

제49항 또는 제52항에 있어서, 이노신이 약 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 59

제49항 또는 제52항에 있어서, 이노신이 약 10 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 60

제49항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 비경구 주입이 급성 허혈이 시작된 지 6시간 이내에 시작되는 방법.

청구항 61

제49항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신 및 이노신의 2차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 추가로 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20 또는 약 1:1 내지 20:1로 주입하는 방법.

청구항 62

제49항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 각 주입이 30분 이상 지속되는 방법.

청구항 63

중추 신경계 또는 말초 신경계에 대한 급성 손상 동안 또는 그 후에 아데노신 및 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20 또는 약 1:1 내지 20:1로 주입하는, 중추 신경계 또는 말초 신경계에 대한 급성 손상을 치료하는 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 손상이 척수의 급성 손상인 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 손상이 뇌졸중인 방법.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물로 주입되는 방법.

청구항 67

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신 및 이노신이 정맥내 주입되는 방법.

청구항 68

제63항에 있어서, 아데노신이 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입되는 방법.

청구항 69

제63항에 있어서, 아데노신이 약 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 70

제63항에 있어서, 이노신이 약 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 71

제63항에 있어서, 이노신이 약 10 내지 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되는 방법.

청구항 72

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 주입이 급성 손상이 시작된 지 6시간 이내에 시작되는 방법.

청구항 73

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노신 및 이노신의 2차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 추가로 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20 또는 약 1:1 내지 20:1로 주입하는 방법.

청구항 74

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 각 주입이 30분 이상 지속되는 방법.

청구항 75

급성 심혈관 또는 호흡기 장애 동안 또는 그 후에 아데노신 및 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 주입하는, 급성 폐혈관 저항을 치료하는 방법.

청구항 76

혈관확장술 또는 혈전용해 동안 아데노신 및 이노신을 동시 투여함을 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 비 약 1:1 내지 약 1:20 또는 약 1:1 내지 20:1로 투여함으로써 개선된 경피 경혈관 관상동맥 확장술 또는 혈전용해 방법.

청구항 77

심박출량을 증가시키기에 충분한 양으로 충분한 시간동안 아데노신 및 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함하는, 심박출량을 증가시키는 방법.

청구항 78

수술 후 또는 수술 과정이 끝난 직후 중환자실 기간 동안 아데노신 및 이노신을 동시 투여함을 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 비 약 1:1 내지 약 1:20 또는 약 1:1 내지 20:1로 투여하는, 수술 후 합병증을 예방하는 방법.

명세서

배경 기술

- <1> 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 본원에 참조로 인용된, 2006년 3월 31일자로 출원된 미국 특허출원 제 60/787,771호를 우선권 주장한다.
- <2> 퓨린 뉴클레오사이드인 아데노신은 약물 부하 검사 프로토콜에서 심장 및 관상동맥 이상의 진단 및 심실상성 빈맥의 치료를 위한 임상 진료에 널리 사용된다. 그의 강한 혈관확장 작용 및 음성 변시성 효과 이외에, 연구 결과 아데노신은 심장, 뇌 및 척수의 허혈성 발작 후의 재관류 손상에 대한 방어 효과를 가지고, 강력한 항염증 활성을 가지고, 복구 과정을 촉진하고, 혈소판 응집을 저해하며, 수술 중 통증 및 마취 요건을 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- <3> 그러나, 그의 매우 짧은 반감기(수 초 정도)에도 불구하고, 부작용이 있어서 아데노신을 최대 효능을 제공하는 용량으로 사용하는 것을 방해한다. 예를 들어, 약물 부하 검사에 권장되는 용량(6분 동안 140 µg/kg/분)으로 연속 정맥내 주입에 의해 투여되는 경우, 아데노신은 빈번한 부작용을 일으킨다. 아데노스캔(Adenoscan, 등록 상표)(아데노신 주사) 제품 표지를 참조한다. 열, 홍조, 호흡곤란, 가슴통증의 감각과 같은 자각증상을 포함한 부작용은 용량과 관련이 있는데, 70 µg/kg/분 이하의 투여량일 때 아데노신의 불리한 반응은 거의 없고 강도가 가볍다. 그러나, 70 µg/kg/분 이하 또는 심지어 90 내지 120 µg/kg/분으로 정맥내 관류에 의한 부하 검사를 한 경우, 아데노신은 감소된 효능을 보이고, 이러한 감소된 투여량에서의 임상 사용은 권장되지 않는다.
- <4> 최대로 효과적인 작동약 용량에서의 부작용을 감소시키기 위한 노력으로, 다양한 아데노신 수용체 아형에 선택적인 아데노신작용성 제제가 개발되고 있다. 예컨대 미국 특허 제7,019,027호; 제6,531,457호; 제6,448,235호; 제6,322,771호; 및 제5,877,180호를 참조한다. 그러나, 이들 화합물은 아데노신보다 훨씬 더 긴 반감기를 가지며, 이들이 특이성인 수용체 아형과 관련된 부작용, 예컨대 아데노신 A_{2a} 수용체의 자극시 홍조, 두통 및 호흡곤

란, 또는 아데노신 A₁ 수용체의 자극 후 가슴통증을 유도하는 경향이 있다. 따라서, 상기 제제는 더 특이적이지만, 투여를 중지하면 부작용이 급속히 없어지는 아데노신 자체보다, 장기간의 부작용을 개시하고 약리적 해독제의 투여를 필요로 하기가 더 쉽다. 게다가, 상기 선택적 제제 중 어느 것도 임상 사용이 인가된 바 없다. 따라서, 최대 효능을 나타내며 사용될 수 있고 아데노신과 동일한 식으로 임상 관리될 수 있으면서 부작용이 감소된, 주사가 가능한 아데노신작용성 작용약에 대한 필요가 당업계에 계속 존재한다.

<5> 발명의 요약

- <6> 하기 실시예에 기술한 바와 같이, 본 발명에 이르러, 이노신은 선택된 아데노신:이노신 중량비에서 임의의 아데노신 작용을 충분히 강화하고/강화하거나 조절하여, 부작용이 감소되면서 최대의 효능을 나타내는 감소된 투여량으로 아데노신을 사용할 수 있게 한다는 것이 밝혀졌다. 상기 두 천연 뉴클레오사이드(이들은 각각 약물동력학 및 안전성 프로파일의 확립되어 있음)의 조합물은 진단 및 치료에서 즉각적으로 사용된다.
- <7> 따라서, 아데노신의 가장 빈번한 부작용이 상당히 감소되거나 회피되는 투여량에서의 아데노신 및 이노신의 혈관확장 효과, 세포 방어 활성 및 세포 복구 능력을 이용하는 한편, 손상된 조직의 치료 및 진단의 면에 있어서 최대 효능을 유지하기에 유용한 조성물, 키트(kit) 및 방법이 본원에 기술되어 있다.
- <8> 하나의 양상에서, 아데노신 및 이노신을 둘다 포함하는 약학 조성물이 제공된다(하나의 조성물 내 아데노신 및 이노신의 조합물을 이후 "비도신(BIDOSINE)"이라고 함).
- <9> 하나의 일련의 실시양태에서, 아데노신:이노신(A:I) 중량비는 1:1 내지 1:20이고, 전형적인 실시양태에서는 A:I 비가 1:1 내지 1:6이다. 다른 일련의 실시양태에서, A:I 비는 약 1:1 내지 약 20:1이고, 전형적인 실시양태에서는 A:I 비가 4:1 내지 7:1이다.
- <10> 다양한 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내, 심방내 또는 동맥내 주입하기에 적합하다.
- <11> 전형적인 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 10 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 아데노신 투여 속도 및 10 내지 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 이노신 투여 속도로의 정맥내 투여하기에 적합한 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 아데노신 및 이노신을 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 아데노신 투여 속도 및 35 내지 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 이노신 투여 속도로 정맥내 투여하기에 적합한 농도로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 아데노신 및 이노신을 10 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 아데노신 투여 속도 및 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 이노신 투여 속도로 정맥내 투여하기에 적합한 농도로 포함한다.
- <12> 다양한 실시양태에서, 약학 조성물은 아데노신을 약 0.5 내지 4 mg/ml 의 농도로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 이노신을 약 0.3 내지 약 20 mg/ml 의 농도로 포함한다.
- <13> 다른 양상에서, 비경구 투여에 적합한 멸균된 비발열성 유체로서 약학 조성물 7 내지 30 ml 를 함유하는 약학 조성물의 단위 투여량이 제공된다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량은 약 5 ml , 10 ml 또는 15 ml 를 함유한다. 다른 실시양태에서, 단위 투여량은 약 200 내지 750 ml 를 함유한다.
- <14> 다른 양상에서, 아데노신 및 이노신이 비경구 경로에 의해 하나의 "비도신" 약학 조성물 또는 별개의 조성물로 동시 주입되는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 아데노신은 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분으로 주입되고, 이노신은 A:I 비 2:1 내지 10:1로 주입된다(예컨대, 하나의 일련의 실시양태에서, 아데노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분이고, 이노신은 10 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분임).
- <15> 본원에 기술한 약학 조성물은 포유동물에게 정맥내, 심방내 또는 동맥내 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 깨어 있는 포유동물에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 수술을 받고 있는 마취된 포유동물에게 투여된다.
- <16> 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 인간에게 투여된다. 인간에 대한 정맥내 투여에 전형적인 투여량은 10 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분 투여량의 아데노신 및 10 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분 투여량의 이노신을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 인간에 대한 투여량은 아데노신 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분 및 이노신 35 내지 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 아데노신은 10 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분으로 주입되고, 이노신 투여량은 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분으로 주입된다. 일부 특정한 실시양태에서, 아데노신은 40 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분으로 주입되고, 이노신은 10 내지 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분으로 주입된다.
- <17> 인간에 대한 선택적 동맥내 투여에 전형적인 투여량(1분 이상)은 아데노신 20 내지 40 μg /분의 투여량 및 이노신 20 내지 100 μg /분의 투여량을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 선택적 동맥내 주입을 위한 투여량은 아데

노신 30 μg /분 및 이노신 30 내지 60 μg /분을 포함한다.

- <18> 하나의 양상에서, 아데노신 및 이노신을 동시에 투여하여 약물 부하를 유도함을 포함하고, 이때 아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 투여함으로써 개선된 약물 부하 검사 방법이 제공된다.
- <19> 일부 실시양태에서, 아데노신 및 이노신을 포함하는 약학 조성물을 부하 인자로서 투여하고, 단일 광자 방출 전산화 단층촬영(SPECT) 또는 양전자 방출 단층촬영(PET)을 사용하여 심근 기능이상의 존재 및/또는 중증도를 평가한다.
- <20> 다른 양상에서, 예컨대 본원에 기술한 약학 조성물에 의한, 아데노신과 이노신의 동시 비경구 투여를 사용하여 급성 염증 및 재관류 질환(비제한적인 예: 심근 경색이 있거나 없는 급성 관상 증후군, 뇌졸중, 사지 허혈, 척수 손상 또는 허혈, 급성 이차염, 장간막 허혈)을 치료한다.
- <21> 하나의 일련의 실시양태에서, 예를 들어 허혈 후 심근 손상을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이 방법은 급성 심장 허혈 사건이 일어나고 있는 동안 또는 그 후에 아데노신 및 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함한다. 아데노신:이노신 비는 약 1:1 내지 약 1:20, 또는 반대로 약 1:1 내지 20:1이다. 일부 실시양태에서, 급성 허혈 사건은 심근 경색이다.
- <22> 다른 양상에서, 중추 신경계 또는 말초 신경계에 대한 급성 손상을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이 방법은 중추 신경계 또는 말초 신경계에 급성 손상이 일어나고 있는 동안 또는 그 후에 아데노신 및 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 약 1:1 내지 약 1:20, 또는 약 1:1 내지 약 20:1의 A:I 비로 주입된다.
- <23> 다른 양상에서, 예컨대 본원에 기술한 약학 조성물에 의한, 아데노신과 이노신의 동시 비경구 투여를 사용하여 급성 폐 저항을 치료하고/치료하거나 좌심실 박출률을 증가시키고/증가시키거나 심박출량을 증가시킨다.
- <24> 다른 양상에서, 예를 들어 본원에 기술한 비도신 조성물의 비경구 투여에 의한, 아데노신과 이노신을 수술을 받고 있는 마취된 환자에게 동시 비경구 투여하여 통증을 줄인다.
- <25> 임의의 실시양태에서, 약학 조성물을 심장 또는 신경 수술 과정을 받고 있는 마취된 환자에게 투여하여 심근 경색 또는 인지 손상과 같은 수술 후 합병증의 비율을 줄인다.
- <26> 일부 실시양태에서, 약학 조성물을 이식 수술 과정을 받고 있는 마취된 환자에게 투여한다.
- <27> 다양한 실시양태에서, 아데노신 및 이노신을 직접 뇌척수액에 경막내로 또는 대조(cisterna magna)로 도입하기에 적당한 전달 방법을 사용하여 동시 투여한다. 일부 실시양태에서, 아데노신 및 이노신을 하나의 조성물로 투여한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 이 조성물을 대뇌액에 직접 투여하여 아데노신 및 이노신의 국소 농도가 1 μM 내지 1 mM 범위가 되게 한다.

발명의 상세한 설명

- <39> 1. 개요
- <40> 하기 실시예에 기술한 바와 같이, 본 발명에 이르러 퓨린 뉴클레오사이드인 이노신이 임의의 중량(또는 몰)비에 서 아데노신의 활성을 충분히 강화하여, 부작용이 감소되고, 진단적 및 치료적 혈관확장, 신경 보호를 위한 심혈관 요법, 및 기타 급성 병적 장애의 치료에서 최대의 효능을 나타내면서, 아데노신을 감소된 용량으로 사용할 수 있게 함이 발견되었다.
- <41> 아데노신 대 이노신의 몇몇 비(A:I)에서, 상가의 효과가 나타난다. 다른 A:I 비에서는, 상승작용적 효과가 나타난다.
- <42> 본 개시내용을 통하여, A:I 비는 중량비로서 표현된다. 예를 들어, 하나의 조합된 조성물내 상대적 농도의 관계에서 또는 별개 투여되는 조성물내 상대적 농도의 관계에서, 본원에 표현된 A:I 비는 아데노신(mg):이노신(mg), 또는 아데노신(mg/ml):이노신(mg/ml)을 가리킨다. 정맥내 주입 투여량의 관계에서, 본원에 표현된 A:I 비는 아데노신(μg 뉴클레오사이드/kg 체중/분):이노신(μg 뉴클레오사이드/kg 체중/분)을 가리킨다. 관상동맥내 주입 투여량과 같은 동맥내 주입 투여량의 관계에서, 본원에 표현된 A:I 비는 아데노신(μg /분):이노신(μg /분)을 가리킨다. 이들 분자량의 근사성을 생각한다면(아데노신의 경우 267.42, 이노신의 경우 268.27), 중량비는 몰비에 밀접하게 근사하다.
- <43> 임상 목적이 관상동맥 혈관확장 또는 동맥 저항의 감소인 실시양태에서, 최적의 효과는 전형적으로 1:3 내지

1:6의 A:I 비에서 관찰된다. 임상 목표가 세포 보호를 수행하고, 세포 기능을 유지하고/유지하거나, 세포 복구를 유도하는 실시양태에서, 최적의 A:I 비는 전형적으로 1:1 내지 10:1이거나, 반대로 1:15 내지 1:20이고, 다른 비는 현재 덜 유리하다.

- <44> 임상 목표가 무엇이든지, 이노신의 동시 투여는, 아데노신이 단일 제제로 사용될 때 최대의 혈관확장 또는 최적의 세포 보호 또는 세포 복구를 제공하는데 필요한 투여량(이후, "최대 아데노신량" 또는 "최대 아데노신 투여량")보다 덜 투여되게 하면서 최대의 효능을 유지하게 한다.
- <45> 예를 들어, 심장 검사를 받고 있는 인간 환자의 경우, 정맥내 투여를 위한 최대 아데노신량은 6분동안 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이고, 임의의 실시양태에서 바람직한 비의 이노신의 동시 투여는 아데노신을 4분동안 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 또는 심지어 그 미만으로 효능있게 투여되게 한다.
- <46> 예를 들어, 급성 관상동맥 증후군에서, 연구 결과 단일 제제로서 3시간동안 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 아데노신의 정맥내 투여가 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 3시간 정맥내 주입의 경우보다 더 효과적인 것으로 나타났다. 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 보다 큰 용량은 부작용이 없도록 시험하지 않았다. 임의의 실시양태에서, 바람직한 비의 이노신의 동시 투여는 아데노신을 3시간동안 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하로 투여되게 한다.
- <47> 이노신은 매우 내성이 우수하고 아데노신 부작용은 용량-의존적이기 때문에, 다양한 실시양태에서 본 발명의 방법 및 조성물은 현재 진료에서 관찰되는 유해한 부작용을 감소시킨다.
- <48> 아데노신 및 이노신은 인간 급성 염증 및 재관류 질환, 임의의 병인을 치료 또는 예방하고, 선택된 질환의 환자에서 심근 이상의 존재를 검출하고/검출하거나 증증도를 평가하고, 폐동맥 저항을 줄이고/줄이거나 좌심실 박출량을 증가시키고/증가시키거나 심박출량을 증가시키고, 수술 중 또는 수술 후 다양한 특정 합병증의 비율을 감소시키고, 기관으로의 줄기 세포의 전달을 개선시키기 위하여 동시 투여될 수 있다.
- <49> 본원에 사용된 바와 같이, "급성 염증 질환"이란 원인이 무엇이든지(허혈, 감염, 중독, 외상, 염증 등), 임의로는 세포독성 물질의 방출과 함께 급성 염증 과정 및 국소 혈류의 감소가 일어나는, 최근에 손상된 임의의 조직 또는 기관을 가리킨다. 재관류 질환이란 허혈 단독의 경우에 관찰되는 것 이상으로 손상을 확대시키는 사건을 종종 일으키는 허혈 조직에 혈류를 복원시킴을 가리킨다. "급성 염증 및 재관류 질환"은 심근 경색, 수술 과정 중의 뇌 허혈 또는 척수 허혈, 뇌졸중, 위험 사지 허혈, 척수 손상, 급성 이차염, 신장 허혈, 장간막 허혈 또는 이식 과정 중의 임의의 재관류 기관과 같은 상태를 포함한다.
- <50> 2. 약학 조성물
- <51> 제1 양상에서, 본 발명은 아데노신 및 이노신을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이러한 조성물을, 아데노신 및 이노신의 절대량 또는 상대량에 관계없이, 본 개시내용에서 비도신으로 부른다.
- <52> 전형적인 실시양태에서, 약학 조성물은 아데노신 및 이노신을 아데노신:이노신(A:I) 중량비 약 1:1 내지 약 1:20으로 포함한다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 약 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 심지어 1:20이고, 1:1과 1:20 사이의 비정수 비가 허용가능하다. 본 발명의 임의의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 아데노신 및 이노신을 약 1:1 내지 1:10, 바람직하게는 약 1:3 내지 약 1:6으로 포함한다. 이후 추가로 기술되는 임의의 임상 방법에 있어서, 조성물은 유용하게는 아데노신 및 이노신을 A:I 중량비 약 1:4 또는 1:5로 포함한다.
- <53> 임의의 실시양태에서, 약학 조성물은 아데노신 및 이노신을 A:I 중량비 약 20:1 내지 약 1:1로 포함한다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 약 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 심지어 1:1이고, 20:1과 1:1 사이의 비정수 비가 허용가능하다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, A:I 비는 약 2:1 내지 10:1이다.
- <54> 임의의 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내, 심방내 또는 동맥내 주입에 적합하다.
- <55> 조성물은, 예를 들어 멸균된 비발열성의 유체 조성물의 형태일 수 있다.
- <56> 전형적인 유체 실시양태에서, 아데노신의 농도는 약 0.5 mg/ml 이상, 종종 약 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 심지어 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml 이상이고, 중간 비정수 수치가 허용가능하다. 임의의 실시양태에서, 아데노신은 약 3 mg/ml의 농도로 존재한다.
- <57> 다양한 실시양태에서, 이노신의 농도는 약 0.3 mg/ml 이상이고, 유용하게는 20 mg/ml 정도일 수 있다. 이 농도는, 임의의 실시양태에서, 약 0.3 mg/ml, 0.4 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml

이상, 및 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml 또는 20 mg/ml 이상이고, 중간의 비정수 수치가 허용가능하다.

- <58> 임의의 실시양태에서, 조성물은 약 3 mg/ml 농도의 아테노신 및 약 9 내지 18 mg/ml 농도의 이노신을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 예를 들어 조성물은 약 3 mg/ml 농도의 아테노신 및 약 15 mg/ml 농도의 이노신을 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 약 3 mg/ml 농도의 아테노신 및 약 12 mg/ml 농도의 이노신을 포함한다.
- <59> 다른 실시양태에서, 조성물은 건성이고, 주입하기 전에 식염수와 같은 멸균액을 첨가하여 재구성하기에 적합하다. 유용하게는, 조성물은 봉입 용기에서 전술한 아테노신 및 이노신 농도로 재구성하기에 적합한 양으로 아테노신 및 이노신을 포함한다.
- <60> 유체이든지 건성이든지, 조성물은 당업계에 널리 공지된 바와 같이 정맥내, 심방내, 동맥내 투여에 적합한 담체 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 참조로 인용된 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. (2005), Lippincott Williams & Wilkins(ISBN: 0781746736)]을 참조한다.
- <61> 조성물은 부가의 활성물질을 추가로 포함할 수 있고, 일부 실시양태에서 초음파 및 MRI 조영제를 포함한 조영제를 추가로 포함할 수 있다.
- <62> 이후 기술한 다양한 방법의 정맥내 주입에 있어서, 아테노신 및 이노신의 투여량은 포유동물 대상체(예: 인간 환자)의 중량, 및 활성물질인 아테노신 및 이노신 각각의 투여량에 근거하여 유용하게 정해지고, 유용하게는 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 주어진 주입속도로서 표현된다.
- <63> 따라서, 연속 정맥내 주입을 목적으로 하는 실시양태에서, 아테노신은 전형적으로 약학 조성물에 아테노신이 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되도록 하는 농도 또는 중량으로 존재한다.
- <64> 이들 실시양태의 일부에서, 아테노신은 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상의 속도로 주입되게 하는 양으로 존재한다.
- <65> 일부 실시양태에서, 아테노신은 조성물에 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하의 속도로 주입되게 하는 양으로 존재한다.
- <66> 동맥내 주입(예: 관상동맥내 주입) 또는 심방내 주입을 목적으로 하는 실시양태에서, 투여량은 유용하게는 대상체의 크기 또는 순환의 양과 관계없이 정해진다. 따라서, 동맥내(예: 관상동맥내) 주입의 경우, 투여량은 유용하게는 활성물질인, 아테노신 및 이노신 각각의 $\mu\text{g}/\text{분}$ 으로서 주어지는 주입 속도로서 표현된다.
- <67> 이들 실시양태의 일부에서, 아테노신은 조성물에 약 10 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 15 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 25 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 35 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 심지어 약 45 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상의 속도로 동맥내 주입되게 하는 양으로 존재한다.
- <68> 다양한 실시양태에서, 아테노신은 조성물에 아테노신이 약 45 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 25 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 15 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 심지어 10 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하의 속도로 주입되게 하는 양으로 존재한다.
- <69> 연속 정맥내 주입을 목적으로 하는 실시양태에서, 이노신은 전형적으로 약학 조성물에 이노신이 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되게 하는 농도 또는 중량으로 존재한다.
- <70> 이들 실시양태의 일부에서, 이노신은 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 190 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 220 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 230 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약

280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 290 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 330 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 340 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 390 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 410 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 430 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 440 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 460 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 470 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 및 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상의 속도로 주입되게 하는 양으로 존재한다.

<71> 일부 실시양태에서, 이노신은 조성물에 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 470 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 460 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 440 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 430 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 410 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 390 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 345 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 340 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 335 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 330 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 325 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 305 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 295 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 290 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 285 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 275 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 265 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 255 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 245 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 235 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 230 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 225 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 220 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 215 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 195 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 190 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 185 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 175 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 165 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 155 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 145 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 115 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 105 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 심지어 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하의 속도로 정맥내 주입되게 하는 양으로 존재한다.

<72> 동맥내 또는 심방내 주입을 목적으로 하는 약학 조성물의 실시양태에서, 이노신은 전형적으로 이노신이 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 내지 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 의 속도로 주입되게 하는 농도 또는 증량으로 존재한다.

<73> 이들 실시양태의 일부에서, 이노신은 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 50 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 60 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 70 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 80 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 90 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상 및 약 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상의 속도로 주입되게 하는 양으로 존재한다.

<74> 다양한 실시양태에서, 이노신은 조성물에 이노신이 약 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 95 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 90 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 85 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 80 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 75 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 70 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 65 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 60 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 55 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 50 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 45 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 25 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하의 속도로 주입되게 하는 양으로 존재한다.

<75> 3. 단위 투여형 및 키트

<76> 본 발명의 약학 조성물은 유용하게는 이후 추가로 기술되는 다양한 임상 방법에 맞게 적합화된 단위 투여형으로 포장된다.

<77> 약학 조성물이 비경구 주입에 적합한, 멸균된 비발열성 액체의 형태인 실시양태에서, 조성물은 예를 들어 5 내지 500 ml의 체적으로 포장될 수 있다.

<78> 단시간 정맥내 주입을 위한(예컨대, 이후 추가로 기술되는 심장 관류 영상화에 사용하기 위한) 편리한 단위 투여형은 5 내지 15 ml, 전형적으로는 7, 10, 12 또는 15 ml를 함유할 수 있다. 장시간 정맥내 주입을 목적으로 하는 실시양태(예컨대, 재관류 손상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한)는 250, 300, 350, 400, 450, 500 ml 이상을 함유할 수 있다.

- <79> 임의의 실시양태에서, 단위 투여형은 총 10 ml 내에 아데노신 30 mg 및 이노신 90 mg, 120 mg, 150 mg 또는 180 mg을 함유하고, 중간량의 이노신이 허용가능하다. 다양한 실시양태에서, 단위 투여형은 총 250 ml 내에 아데노신 750mg 및 이노신 75, 750, 1,500 또는 2,250 mg을 함유하고, 중간량의 이노신이 허용가능하다.
- <80> 본 발명의 단위 투여형을 위한 용기는 전형적으로 표준의 정맥내 주입 세트와 함께 사용하도록 적합화된다.
- <81> 비경구 주입에 적합한 비발열성 유체에 합할 때, 최대 아데노신 용해도는 약 4 mg/ml이고, 최대 이노신 용해도는 20 mg/ml이다. 이들 최대값 중 하나 또는 둘다에 접근하는 농도가 오랜 주입 시간을 목적으로 단위 투여형에 편리한데, 고농도의 뉴클레오사이드 활성물질이 주입에 필요한 체적을 감소시키기 때문이다. 전형적인 실시양태의 예로는 아데노신 1,000 mg 및 이노신 100 mg, 1,000 mg, 2,000 mg, 또는 심지어 3,000 mg, 4,000 mg, 5,000 mg, 심지어 6,000 mg(중간량의 이노신이 허용가능함)을 함유하는 250 ml 들이 용기(바이알 등)가 있다.
- <82> 임의의 보존제가 없어도, 본 발명의 멸균 포장된 조성물은 실온에서 1 내지 2년 이상 안정할 수 있다.
- <83> 다른 양상에서, 키트가 제공된다.
- <84> 하나의 일련의 실시양태에서, 키트는 다수의 단위 용량의 본 발명의 약학 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다수의 단위 용량은 동일한 조성을 갖는다. 다른 실시양태에서, 단위 용량 중 조성은 아데노신 및/또는 이노신의 양 및/또는 농도, 또는 이들 사이의 비에서 상이하다. 임의의 실시양태에서, 키트는 정맥내 주입을 수행하기에 적합한 주입 세트를 추가로 포함한다.
- <85> 다른 실시양태에서, 키트는 비경구 투여에 적합한 하나 이상의 단위 용량의 아데노신 및 비경구 투여에 적합한 하나 이상의 별개 포장된 단위 용량의 이노신을 포함한다. 유용하게는, 키트는 다수의 단위 용량의 이노신과 함께 포장된, 고정된 양 또는 고정된 농도의 아데노신을 각각 갖는 다수의 단위 용량의 아데노신을 포함하고, 다수 이상의 단위 용량의 이노신은 이노신의 양 또는 농도에서 상이하여, 바람직한 A:I 비를 쉽게 선택할 수 있다. 임의의 실시양태에서, 키트는 정맥내 주입을 수행하기에 적합한 주입 세트를 포함한다.
- <86> 4. 심장정지액
- <87> 다른 양상에서, 본 발명은 아데노신 및 이노신을 A:I 비 1:1 내지 1:20으로 포함하는 심장정지액을 제공한다.
- <88> 다양한 실시양태에서, 심장정지액은 아데노신 및 이노신을 A:I 비 약 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 이상, 심지어 약 1:5 이상으로 포함한다. 임의의 실시양태에서, A:I 비는 유용하게는 약 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10 이상이다. 임의의 실시양태에서, 심장정지액은 아데노신 0.5 내지 3 mg/ml 및 이노신 0.5 내지 15 mg/ml를 함유한다.
- <89> 일부 실시양태에서, 심장정지액은 부가의 심장정지성 활성물질(예: 칼륨)을 함유하지 않는다. 다른 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 기존의 심장정지액을 보충하는데 사용된다.
- <90> 5. 방법
- <91> 5.1 투여
- <92> 본 발명의 방법에서, 아데노신 및 이노신은 비경구 주입에 의해 바람직한 치료 또는 진단 효과를 달성하기에 충분한 양, 충분한 A:I 비로, 충분한 시간동안 동시 투여된다.
- <93> 일부 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 별개의 조성물로서 투여될 수 있다. 이러한 실시양태는 그 과정 동안 A:I 비의 적정 또는 조절이 필요하거나 바람직한 경우에 바람직할 수 있다. 이들 실시양태에서, 아데노신 및 이노신을 포함하는 조성물은 상이한 혈관 부위내로 또는 동일한 부위를 통해 주입될 수 있다. 동일한 부위를 통한 주입은 유용하게는 하나의 주입 세트를 포함하는 두 조성물의 투여에 의해 달성될 수 있다. 다른 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 정해진 A:I 비를 갖는 단일 조성물, 예를 들어 전술한 약학 조성물로 투여된다.
- <94> 임상 진료에서 전형적인 바와 같이, 프로그램가능한 주사기 펌프 또는 마이크로펌프(micropump)는 치료 또는 진단 방법 중 혈장내 아데노신 및 이노신 농도의 변동이 일어나지 않도록 돕기 위하여 유용하게 사용된다.
- <95> 투여 경로는 이후 추가로 기술되는 바와 같이 바람직한 임상 효과에 근거하여 선택된다. 임의의 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 다른 실시양태에서, 조성물은 동맥내(예: 관상동맥내) 주입에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 심방내 주입에 의해 투여된다. 임의의 실시양태에서, 조성물은 경막내 주입된다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 관류액으로서 투여된다.

- <96> 전형적인 실시양태에서, 심실상서 빈맥의 치료의 경우와는 달리, 볼루스(bolus) 투여는 불리하고, 아테노신 및 이노신은 1분 이상, 전형적으로는 2분, 3분, 4분, 5분, 6분 이상의 시간에 걸쳐 주입되고, 다양한 실시양태에 있어서 심지어 10분, 20분 또는 30분 이상의 시간에 걸쳐 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아테노신 및 이노신은 30분, 40분, 50분, 60분, 심지어 120 분 이상 동안 주입된다. 본원에 사용된 바와 같이, "연속 주입"이란 2 분 이상의 시간에 걸친 주입을 가리킨다.
- <97> 다양한 실시양태에서, 1차 비경구 주입 후에, 하나 또는 두 활성물질의 동일하거나 상이한 용량으로 2차 이상의 비경구 주입이 있을 수 있다.
- <98> 임의의 실시양태에서, 이 방법은 아테노신:이노신(A:I) 중량비 약 1:1 내지 약 1:20의 아테노신 및 이노신의 1 차 이상의 동시 비경구 주입을 포함한다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 약 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 심지어 1:20이고, 1:1과 1:20 사이의 비정수 비가 허용가능하다. 임의의 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 이 방법은 약 1:2 내지 1:10, 바람직하게는 약 1:3 내지 약 1:6의 아테노신 및 이노신의 동시 주입을 포함한다. 이후 추가로 기술되는 임의의 방법에 있어서, 실시양태는 유용하게는 A:I 중량비 약 1:4 또는 1:5의 아테노신 및 이노신의 동시 비경구 주입을 포함한다.
- <99> 임의의 실시양태에서, 이 방법은 A:I 중량비 약 20:1 또는 약 1:1의 아테노신 및 이노신의 동시 비경구 주입을 포함한다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 약 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 심지어 1:1이고, 20:1과 1:1 사이의 비정수 비가 허용가능하다. 임의의 이들 실시양태에서, A:I 비는 약 2:1 내지 10:1이다.
- <100> 일부 실시양태에서, 아테노신은 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 주입 속도로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 따라서, 일부 실시양태에서 아테노신은 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 및 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상의 속도로 주입된다.
- <101> 다양한 실시양태에서, 아테노신은 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하 및 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하의 속도로 정맥내 주입된다.
- <102> 일부 실시양태에서, 아테노신은 20 내지 45 $\mu\text{g}/\text{분}$ 의 주입 속도로 동맥내 주입(예: 관상동맥내 주입)에 의해 투여된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 아테노신은 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 25 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 35 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상 및 약 45 $\mu\text{g}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다.
- <103> 다양한 실시양태에서, 아테노신은 약 45 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 25 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 심지어 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하의 주입 속도로 동맥내 주입된다.
- <104> 일부 실시양태에서, 이노신은 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 주입 속도로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 따라서, 일부 실시양태에서 이노신은 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 190 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 220 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 230 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 290 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 330 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 340 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 390 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 410 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 430 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 440 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 460 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 470 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약

560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상의 속도로 정맥내 주입된다.

<105> 일부 실시양태에서, 이노신은 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 470 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 460 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 440 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 430 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 410 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 390 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 345 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 340 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 335 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 330 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 325 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 305 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 295 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 290 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 285 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 275 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 265 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 255 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 245 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 235 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 230 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 225 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 220 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 215 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 205 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 195 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 190 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 185 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 175 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 165 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 155 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 145 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 135 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 115 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 105 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하 및 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하의 속도로 정맥내 주입된다.

<106> 일부 실시양태에서, 이노신은 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 내지 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 의 주입 속도로 동맥내 주입에 의해 투여된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 이노신은 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 50 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 60 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 70 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 80 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 약 90 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상, 심지어 약 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이상의 속도로 동맥내 주입된다.

<107> 다양한 실시양태에서, 이노신은 약 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 95 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 90 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 85 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 80 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 75 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 70 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 65 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 60 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 55 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 50 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 45 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 35 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 30 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하, 약 25 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하 또는 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이하의 주입 속도로 동맥내 주입된다.

<108> 5.2 약물 부하 검사

<109> 하나의 양상에서, 본 발명은 약물 부하 인자로서 아데노신 및 이노신의 동시 투여를 포함함으로써 개선된 약물 부하 검사 방법을 제공한다. 전형적으로, 아데노신 및 이노신은 약 1:1 내지 약 1:20의 아데노신:이노신 비로 투여된다.

<110> 임의의 실시양태에서, 아데노신:이노신 비는 약 1:3, 1:4, 1:5 이상이다. 다양한 실시양태에서, 아데노신:이노신 비는 약 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10 이상, 또는 심지어 약 1:20 이상의 정도이다. 일부 실시양태에서, 아데노신:이노신 비는 약 1:20 이하, 전형적으로는 약 1:15 이하, 약 1:10 이하이고, 약 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4 이하 또는 심지어 약 1:3 이하일 수 있다.

<111> 아데노신 및 이노신은 관상동맥의 혈관확장을 일으키기에 충분한 투여량으로 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 관상동맥의 최대 혈관확장을 일으키기에 충분한 투여량으로 주입된다.

<112> 전형적인 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 아데노신을 유일한 부하 인자로서 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 사용할 때 흔히 나타나는 하나 이상의 부작용(예: 고혈압; 흉조; 흉부 불쾌감; 깊은 호흡에 의한 호흡곤란 또는 절박; 두통; 목구멍, 목 또는 턱 불쾌감; 위장관 불쾌감; 어지럼증/현기증; 팔 불쾌감)의 중증도를 감소시키거나 또는 그를 제거하는 투여량으로 주입된다.

<113> 임의의 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 전형적인 실시양태에서, 아데노신은 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 정맥내 연속 주입된다. 다양한 실시양태에서, 아데노신은 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$,

120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 또는 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다.

- <114> 임의의 실시양태에서, 아테노신은 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상, 심지어 약 60 또는 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이상의 속도로 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아테노신은 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 주입 속도로 투여되고, 이노신은 약 1:3 이상, 약 1:4 이상 또는 약 1:5 이상의 아테노신:이노신 비로 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아테노신은 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 약 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다. 다른 실시양태에서, 아테노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로, 이노신은 150 내지 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다(A:I 비 1:3 내지 1:6).
- <115> 편리하게는, 아테노신 및 이노신은 전술한 바와 같이 아테노신과 이노신을 둘다 포함하는 본 발명의 약학 조성물의 연속 비경구 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.
- <116> 비도신의 효능은 단일 제제로서 아테노신을 사용하는 경우에 비하여 주입 시간을 짧아지게 한다. 일부 실시양태에서, 아테노신 및 이노신은 6분 이상의 시간동안 주입된다. 다른 실시양태에서, 아테노신 및 이노신은 5분, 4분, 3분 및 심지어 2분 동안의 주입을 포함한, 6분보다 짧은 시간 동안 연속 주입된다. 단시간의 주입 시간은 부작용의 빈도 및 크기를 감소시키는데 있어서 이점을 제공한다.
- <117> 따라서, 본원에 기술한 약물 부하 검사 방법은 주입하는 동안 심장 기능의 하나 이상의 변수를 질적으로 또는 양적으로 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 유용하게 측정되는 기능은 심근 관류의 영상화, 혈관 기능의 영상화 또는 측정, 및 관상동맥 혈류 속도의 측정을 포함한다.
- <118> 다양한 실시양태에서, 심장 기능의 평가는 심전도 검사, 초음파 검사(M 모드, 2차원 및 3차원), 초음파 도플러법(echo-doppler), 평면(종래의) 섭광조영술을 포함한 심장 영상화, 단광자 방출 전산화 단층촬영(SPECT), 동적 단광자 방출 전산화 단층촬영(D-SPECT™ 심장 스캔), 양전자 방출 단층촬영(PET), 방사성 핵종 혈관촬영(예컨대, 테크네튬 99m-동위원소 표지된 적혈구를 사용한 1차 통과 및 평형 연구), 핵 자기 공명(NMR) 영상화, 관류 조영 심초음파 검사, 디지털 감산 혈관촬영(DSA), 및 극초단 x선 전산화 단층촬영(CINE CT)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 기술의 사용을 포함한다. SPECT 연구는 이러한 연구에 적합한 것으로 알려진 임의의 동위원소(예: 탈륨-201, 테크네튬 세스타미비, 테트로포스민)를 사용하여 수행할 수 있다. PET 연구는 이러한 연구에 적합한 것으로 알려진 임의의 동위원소(예: 루비듐-82, 질소-13, 플루오르-18, 탄소-11, 붕소-11 및 산소-15)를 사용하여 수행할 수 있다.
- <119> 전형적으로, 동위원소는 아테노신과 이노신을 주입하는 동안 주사되고, 영상화는 주입이 끝난 후에 시작한다.
- <120> 5.3 심근 재관류 손상의 치료
- <121> 하기 실시예 3에 설명한 바와 같이, 아테노신과 이노신의 동시 비경구 주입은, 급성 관상동맥 기능부족의 실험 동물 모델의 심장 허혈 발작 직후 투여된 경우 박출물을 유지시킨다.
- <122> 따라서, 다른 양상에서 본 발명은 재관류 손상과 같은 허혈 후 심근 손상의 치료 방법을 제공한다. 치료는 예방을 포함하고, 허혈 후 재관류 손상의 중증도, 크기 및/또는 증상의 감소, 및 심장 기능의 복원을 포함한다.
- <123> 이 방법은 급성 허혈 사건 동안 또는 그 후에 아테노신 및 이노신의 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함한다. 급성 허혈 사건은, 예를 들어 심근 경색일 수 있다.
- <124> 전형적인 실시양태에서, 아테노신 및 이노신은 정맥내 주입된다. 일부 실시양태에서, 아테노신 및 이노신은 두 뉴클레오사이드를 포함하는 하나의 조성물(예: 전술한 약학 조성물)로 주입된다.
- <125> 다양한 실시양태에서, 아테노신은 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아테노신은 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아테노신은 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아테노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 두 수치 사이의 비정수 값의 속도로 주입된다.
- <126> 전형적인 실시양태에서, A:I 비는 1:1 내지 1:20이다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 1:1 이상, 1:2 이상, 1:3 이상, 1:4 이상, 심지어 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10 이상이다. 일부 실시양태에서, 이 비는 약 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16 또는 1:15 미만이다. 임의의 실시양태에서, 아테노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 유용하게는 50 내지 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다(A:I 비 1:1 내지 1:3). 다른 실시양태에서, 아테노신은 20 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입

된다(A:I 비 1:10 내지 1:20).

- <127> 1차 비경구 주입은 바람직하게는 허혈이 발견되자마자 시작하고, 유용하게는 허혈 발작한 지 늦어도 24 내지 48 시간 후에 개시할 수 있다.
- <128> 임의의 실시양태에서, 본 방법은 A:I 비 1:1 내지 1:20의 아데노신 및 이노신의 하나 이상의 후속 비경구 주입을 추가로 포함한다. 임의의 실시양태에서, 하나 이상의 후속 주입은 1차 주입과 동일한 아데노신 및 이노신 주입 속도 및 A:I 비에서 행한다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 후속 주입은 아데노신 주입 속도, 이노신 주입 속도 또는 A:I 비 중 하나 이상이 1차 주입과 상이하다.
- <129> 다양한 실시양태에서, 1차 및 임의의 후속 주입은 각각 약 10분 이상의 시간동안 행한다. 전형적인 실시양태에서, 각 주입은 약 20분, 30분, 40분, 50분 이상, 심지어 약 60분, 120분, 또는 심지어 약 180분 이상의 시간 동안 행한다. 유용하게는, 각 주입은 약 60 내지 120분 지속된다. 임의의 실시양태에서, 주입은 허혈이 발견된 후 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 심지어 1일 4회 이상, 전형적으로는 1일, 2일, 3일 이상, 심지어 5일 정도 동안 투여된다. 유용하게는, 주입은 환자의 입원이 지속되는 동안 투여될 수 있다.
- <130> 임의의 개별 환자를 위한 아데노신과 이노신의 바람직한 투여량은 아데노신 및/또는 이노신 주입 속도를 하나 이상의 혈류역학적 변수(예: 관상동맥 혈류, 심박출량, 심근 관류, 또는 좌심실 박출물)의 바람직한 수준의 개선을 달성하도록 개별적으로 적정함으로써 심장학의 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 부가적으로 또는 선택적으로, 먼저 아데노신 주입 속도를 유의적인 고혈압; 흉조; 흉부 불쾌감; 깊은 호흡에 의한 호흡곤란 또는 절박; 두통; 목구멍, 목 또는 턱 불쾌감; 위장관 불쾌감; 어지럼증/현기증; 또는 팔 불쾌감을 야기하지 않는 최대 투여량으로 적정한 다음, 이노신 투여량을 바람직한 혈류역학적 변수(예: 바람직한 좌심실 수축기압, 평균 동맥 혈압, 심박출량, 관상동맥 혈류, 심근 관류, 또는 좌심실 박출물)를 달성하도록 개별적으로 적정할 수 있다.
- <131> 5.4 심근 미세순환의 증가
- <132> 아데노신 및 이노신의 동시투여는 심근 미세순환 및 관상동맥에 영향을 발휘한다.
- <133> 따라서, 다른 양상에서 본 발명은, 예컨대 급성 심근 경색, 만성 허혈, 및/또는 울혈성 심장기능 상실 후 심근 미세순환을 증가시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 부가적 치료제의 존재하 또는 부재하의 비경구 주입에 의한 아데노신과 이노신의 동시 투여를 포함한다.
- <134> 본 발명은 심근 경색의 하나 이상의 영역을 포함하는 심근 허혈의 하나 이상의 영역을 갖는 환자에게 아데노신과 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 주입액을 투여함을 포함하고, 이때 아데노신과 이노신은 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 주입된다.
- <135> 전형적인 실시양태에서, 아데노신과 이노신은 정맥내 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신과 이노신은 두 뉴클레오사이드를 포함하는 단일 조성물(예: 전술한 약학 조성물)로 주입된다.
- <136> 다양한 실시양태에서, 아데노신은 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신은 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아데노신은 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이들 사이의 비정수 값을 포함한다.
- <137> 전형적인 실시양태에서, A:I 비는 1:1 내지 1:20이다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 1:2 이상, 1:3 이상, 1:4 이상, 심지어 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10 이상이다. 일부 실시양태에서, 약 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16 또는 1:15 미만이다. 임의의 실시양태에서, 아데노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 유용하게는 50 내지 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다(A:I 비 1:1 내지 1:3). 다른 실시양태에서, 아데노신은 20 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다(A:I 비 1:10 내지 1:20).
- <138> 또 다른 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 직접 관상동맥내 주입에 의해 주입된다. 임의의 상기 실시양태에서, 아데노신은 20 내지 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 으로 주입되고, 이노신은 유용하게는 20 내지 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 으로 주입된다.
- <139> 1차 비경구 주입은 유용하게는 허혈이 발견되자마자 시작하고, 급성 허혈 발작을 해결한 후에 개시할 수 있다.
- <140> 임의의 실시양태에서, 본 방법은 A:I 비 1:1 내지 1:20의 아데노신 및 이노신의 하나 이상의 후속 비경구 주입을 추가로 포함하고, 하나 이상의 후속 주입은 1차 주입과 동일한 아데노신 및 이노신 주입 속도 및 A:I 비에서

행한다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 후속 주입은 아데노신 주입 속도, 이노신 주입 속도 또는 A:I 비 중 하나 이상이 1차 주입과 상이하다.

- <141> 다양한 실시양태에서, 1차 및 임의의 후속 주입은 각각 약 5분 이상의 시간동안 행한다. 전형적인 실시양태에서, 각 주입은 약 10분 이상, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분 이상, 심지어 약 120분 이상의 시간 동안 행한다. 유용하게는, 각 주입은 약 30 내지 60분 동안 지속된다. 임의의 실시양태에서, 주입은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 심지어 1일 4회 이상, 전형적으로는 1일, 2일, 3일 이상, 심지어 5일 정도 동안 투여된다.
- <142> 임의의 개별 환자를 위한 아데노신과 이노신의 바람직한 투여량은 아데노신 및/또는 이노신 주입 속도를 하나 이상의 혈류역학적 변수(예: 관상동맥 혈류, 심박출량, 심근 관류, 또는 좌심실 박출물)의 바람직한 수준의 개선을 달성하도록 개별적으로 적정함으로써 심장학의 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 부가적으로 또는 선택적으로, 먼저 아데노신 주입 속도를 유의적인 고혈압; 홍조; 흉부 불쾌감; 깊은 호흡에 의한 호흡곤란 또는 절박; 두통; 목구멍, 목 또는 턱 불쾌감; 위장관 불쾌감; 어지럼증/현기증; 또는 팔 불쾌감을 야기하지 않는 최대 투여량으로 적정한 다음, 이노신 투여량을 바람직한 혈류역학적 변수(예: 바람직한 좌심실 수축기압, 평균 동맥 혈압, 심박출량, 관상동맥 혈류, 심근 관류, 또는 좌심실 박출물)를 달성하도록 개별적으로 적정할 수 있다.
- <143> 5.5 신경계 손상의 치료
- <144> 하기 실시예에서 설명한 바와 같이. 아데노신과 이노신의 동시 비경구 투여는 급성 허혈성 척수 손상의 표준 동물 모델에서 행동 회복을 앞당긴다.
- <145> 따라서, 다른 양상에서 본 발명은 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:5, 또는 약 1:1 내지 10:1의 아데노신 및 이노신의 동시 비경구 투여에 의해 중추 신경계 또는 말초 신경계에 대한 손상을 치료하는 방법을 제공한다.
- <146> 다양한 실시양태에서, 손상은 급성 또는 자발성이고, 예컨대 혈관 기원의 급성 발작(예: 뇌졸중) 또는 급성 척수 손상이다. 임의의 실시양태에서, 손상은 급성이고, 예컨대 척추 수술(예: 척수 또는 척수근 압박의 완화를 위한 척추 수술) 및 뇌 수술(예: 뇌동맥자루의 수술)을 포함한 신경외과 수술로부터 일어나는 병원내 기원이다. 일부 실시양태에서, 급성 손상은 발견되지 않고, 이 방법은, 허혈 또는 색전에 의해 유도되든지 아니든지, 예컨대 목동맥 수술; 목동맥 내막절제술; 심장 수술(심장폐 우회술에 의한 심장 수술뿐만 아니라); 척수/척수근 압박의 완화를 포함한 척추 수술; 뇌동맥자루 수술을 포함한, 뇌에 대한 신경외과 수술 과정을 포함한, 신경계에 대한 손상에 관련된 것으로 알려진 수술 또는 의학적 환경에서 예방적으로 또는 부속적으로 적용된다.
- <147> 전형적인 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 정맥내 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 두 뉴클레오사이드를 포함하는 단일 조성물(예: 전술한 약학 조성물)로 주입된다.
- <148> 다양한 실시양태에서, 아데노신은 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신은 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아데노신은 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신은 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 이들 사이의 비정수 값의 속도로 주입된다.
- <149> 전형적인 실시양태에서, A:I 비는 1:1 내지 1:5이다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 1:2 이상, 1:3 이상, 1:4 이상, 심지어 1:5 이상이다. 일부 실시양태에서, 이 비는 반대로 약 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1 또는 2:1이고, 비정수 비가 허용가능하다. 임의의 실시양태에서, 아데노신은 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 10 내지 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다(최대 A:I 비 1:3). 다른 실시양태에서, 아데노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 10 내지 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다. 임의의 수술 중 실시양태에서, 아데노신은 수술 중에 70 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 투여되고, 이노신은 10 내지 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 동시 주입된다.
- <150> 급성 손상의 경우에, 1차 비경구 주입은 바람직하게는 손상이 발견되자마자, 바람직하게는 손상이 시작된 후 6시간이 지나지 않아 시작한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 1차 비경구 주입은 손상 후 1시간, 손상 후 2시간, 손상 후 3시간, 손상 후 4시간, 심지어 손상 후 5 또는 6시간 이내에 개시되지만, 손상이 진행중인 것을 포함한 임의의 실시양태에서는 1차 주입의 더 늦은 개시가 사용된다.
- <151> 치료가 예방적이거나 수술에 부속적인 실시양태에서, 1차 비경구 주입은 유용하게는 수술 중에 시작된다. 다양한 수술적 실시양태에서, 아데노신 및 이노신은 수술 과정이 끝난 직후, 중환자실 기간 동안 비경구 주입에 의해 부가적으로 또는 선택적으로 투여된다. 임의의 수술 후 실시양태에서, 아데노신은 약 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 일

부 실시양태에서는 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하의 속도로 정맥내 주입되고, 이노신은 약 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하, 때때로 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이하의 주입 속도로 정맥내 주입된다. 임의의 수술 후 실시양태에서, A:I 비는 1:1 내지 7:1 또는 10:1 내지 4:1이다.

- <152> 임의의 실시양태에서, 본 방법은 A:I 비 1:1 내지 1:20의 아데노신 및 이노신의 하나 이상의 후속 비경구 주입을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 후속 주입은 1차 주입과 동일한 아데노신 및 이노신 주입 속도, 및 A:I 비에서 행한다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 후속 주입은 아데노신 주입 속도, 이노신 주입 속도 또는 A:I 비 중 하나 이상이 1차 주입과 상이하다.
- <153> 다양한 실시양태에서, 1차 및 임의의 후속 주입은 각각 약 10분 이상의 시간동안 행한다. 전형적인 실시양태에서, 각 주입은 약 20분, 30분, 40분, 50분, 60분 이상, 심지어 약 120분 및 180분 이상의 시간 동안 행한다. 유용하게는, 각 주입은 약 60 내지 120분 지속된다. 임의의 실시양태에서, 주입은 손상 후 또는 허혈이 발견된 후 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 심지어 1일 4회 이상, 1일 12회 이하, 전형적으로는 1일, 2일, 3일 이상, 심지어 5일 또는 10일 정도 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 주입은 유용하게는 수술 후 3일, 4일, 5일 중지된다. 유용하게는 주입은 환자의 입원이 지속되는 동안 투여될 수 있다.
- <154> 다른 실시양태에서, 아데노신과 이노신은 A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20으로 정맥내 주입에 의해 동시 투여된다. 다른 실시양태에서, 투여는 뇌척수액으로의 주입에 의해 이루어진다. 임의의 이들 실시양태에서, 아데노신과 이노신의 주입 속도는 손상 부위의 아데노신의 국소 농도가 5 내지 25 μM 이고, 손상 부위의 이노신의 국소 농도가 25 내지 50 μM 이도록 적정한다.
- <155> 임의의 개별 환자를 위한 아데노신과 이노신의 바람직한 투여량은 아데노신 및/또는 이노신 주입 속도를 체혈압 및/또는 뇌혈류량에 불리한 영향을 주지 않는 수준으로 개별적으로 상향 적정함으로써 임상 분야의 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, 아데노신과 이노신이 신경외과 수술 환자에게 수술 후에 비경구 주입에 의해 동시 투여되는 실시양태에서, 아데노신 및/또는 이노신의 투여량은 수축기 혈압을 수술 전 항정상태의 20% 이내로 유지하도록 적정할 수 있다.
- <156> 아데노신은 유의적인 환자 불편감을 일으키지 않는 투여량에서 효과있게 사용될 수 있기 때문에, 본원에 제시된 방법은 의식있는 환자에게 사용할 수 있다.
- <157> 5.6 급성 폐혈관 저항의 치료
- <158> 다른 실시양태에서, A:I 비 약 1:1 내지 약 1:20의 아데노신 및 이노신의 1차 이상의 동시 비경구 투여에 의해, 돌발 중증 우심실 기능상실 동안의 급성 폐 저항, 및 만성 폐질환 및 호흡곤란 증후군과 관련된 급성 허탈을 포함한, 급성 폐혈관 저항을 치료하기 위한 방법이 제공된다.
- <159> 전형적인 실시양태에서, 아데노신과 이노신은 정맥내 주입된다. 다른 실시양태에서, 아데노신과 이노신은 동맥내로, 예를 들어 폐동맥으로 직접 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신과 이노신은 두 뉴클레오사이드를 포함하는 단일 조성물(예: 전술한 약학 조성물)로 주입된다.
- <160> 다양한 실시양태에서, 아데노신은 약 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 정맥내 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신은 약 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 임의의 실시양태에서, 아데노신은 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만, 심지어 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 미만의 속도로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아데노신은 30 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이들 사이의 비정수 값을 포함한다.
- <161> 전형적인 실시양태에서, A:I 비는 1:1 내지 1:20이다. 임의의 실시양태에서, 이 비는 1:2 이상, 1:3 이상, 1:4 이상, 심지어 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10 이상이다. 일부 실시양태에서, 약 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16 또는 1:15 미만이다.
- <162> 임의의 정맥내 주입 실시양태에서, 아데노신은 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입되고, 이노신은 90 내지 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 주입된다(A:I 비 1:3 내지 1:5). 다른 실시양태에서, 아데노신은 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 주입되고, 이노신은 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 동시 주입된다(몰 비 1:5). 또 다른 실시양태에서, 아데노신과 이노신은 둘다 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 주입된다(A:I 비 1:1).
- <163> 1차 비경구 주입은 바람직하게는 폐혈관 저항의 증가가 발견되자마자 시작한다.
- <164> 임의의 실시양태에서, 본 방법은 A:I 비 1:1 내지 1:20의 아데노신 및 이노신의 하나 이상의 후속 비경구 주입을 추가로 포함한다. 임의의 실시양태에서, 하나 이상의 후속 주입은 1차 주입과 동일한 아데노신 및 이노신

주입 속도 및 A:I 비에서 행한다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 후속 주입은 아테노신 주입 속도, 이노신 주입 속도 또는 A:I 비 중 하나 이상이 1차 주입과 상이하다.

- <165> 5.7 심장 혈관재생 과정에 대한 보조약
- <166> 다른 양상에서, 급성 관상동맥 증후군 환자에서 수행된 과정을 포함한, 스텐트(stent) 장착의 존재하 또는 부재하의, 경피 경혈관 관상동맥 확장술(PTCA) 및/또는 관상동맥 혈전용해 과정에서 임상 결과를 개선시키기 위한 방법이 제공된다.
- <167> 다양한 실시양태에서, 아테노신과 이노신은 A:I 비 1:1 내지 1:10을 포함하여 1:1 내지 1:20으로 주입된다. 다른 실시양태에서, 이 비는 유용하게는 7:1 내지 5:1이다.
- <168> 다양한 실시양태에서, 아테노신은 유용하게는 PTCA 및/또는 관상동맥 혈전용해 동안 수술 중에, 임의로는 수술 후에, 35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 이노신과 함께(35 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$) 정맥내 주입에 의해 투여된다(A:I 비 1:1). 다른 실시양태에서, 아테노신은 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 주입되고, 이노신은 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 주입되고(A:I 비 1:1), 또 다른 실시양태에서 아테노신은 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 주입되고, 이노신은 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 주입된다. 일부 실시양태에서, 아테노신은 20 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 주입되고, 이노신은 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 동시 주입된다. 또 다른 실시양태에서, 아테노신은 50 내지 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 투여되고, 이노신은 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 투여된다(A:I 비 7:1 내지 5:1). 또 다른 실시양태에서, 아테노신과 이노신은 직접 관상동맥내 주입에 의해 투여된다. 임의의 상기 실시양태에서, 아테노신은 20 내지 40 $\mu\text{g}/\text{분}$ 으로 주입되고, 이노신은 유용하게는 20 내지 100 $\mu\text{g}/\text{분}$ 으로 주입된다.
- <169> 전형적인 실시양태에서, 투여는 혈관재생 과정이 시작하기 수 분 전에 시작하고 혈관 재생 과정 동안 계속되며, 수 시간동안 계속될 수 있다.
- <170> 임의의 실시양태에서, 혈전용해제(예: 스트렙토키나제, 유로키나제 및 조직 플라스미노겐 활성제)가 아테노신 및 이노신 중 하나 또는 둘다와 함께 동시 투여된다. 임의의 실시양태에서, 아테노신 및 이노신은 단일 조성물(예: 전술한 약학 조성물)로 동시 투여되고, 하나 이상의 혈전용해제가 제2 조성물로 또는 그 안에 혼합되어 동시 투여된다.
- <171> 5.8 심박출량 증가
- <172> 하나의 양상에서, 아테노신과 이노신은, 전형적으로 심박출량 증가가 심작업의 증가 없이 달성되는 것이 바람직한 의학적 상태에서, 심박출량을 증가시키도록 동시 주입된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 아테노신과 이노신은 도파민의 추가 투여의 존재하 또는 부재하에, 급성 심장성 쇼크(shock)를 치료하기 위하여 동시 투여된다. 다양한 실시양태에서, 아테노신은 35 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로, 이노신은 35 내지 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 속도로 정맥내 투여된다(A:I 비 1:1 내지 1:3). 아테노신 축적으로 인한 부작용의 위험을 줄이기 위하여 심작업 수행능력을 안정화하는데 장시간의 주입 시간(1시간 내지 수 시간)이 필요할 수 있는 일부 실시양태에서, 1:10 내지 1:20의 A:I 비가 바람직할 수 있다. 예를 들어, 임의의 실시양태에서, 아테노신은 20 내지 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로, 이노신은 200 내지 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 주입된다.
- <173> 5.9 수술 중 및 수술 후 진통
- <174> 다른 양상에서, 비 약 1:1 내지 약 1:20의 아테노신과 이노신의 동시 비경구 주입에 의해 수술 중 및 수술 후 동통을 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 임의의 실시양태에서, 아테노신은 70 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로, 이노신은 70 내지 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 정맥내 주입된다.
- <175> 다른 양상에서, 관상동맥 우회로 수술을 받고 있는 환자의 수술 후 합병증을 감소시키기 위하여, 비 약 1:1 내지 약 1:20, 또는 다른 실시양태에서는 비 7:1 내지 5:1의 아테노신과 이노신의 동시 비경구 투여를 사용한다. 임의의 이들 실시양태에서, 아테노신 70 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 을 이노신 10 내지 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 함께 정맥내 주입에 의해 투여한다. 일부 실시양태에서, 아테노신과 이노신의 추가 투여는 클램핑(clamping) 시간 동안, 전술한 바와 같이, 심장정지역에 이들 뉴클레오사이드를 도입하여 수행한다.

실시예

- <176> 실시예 1: 이노신은 쥐의 동맥 혈류량에 대한 아테노신의 영향을 강화한다
- <177> 이노신이 동맥 혈류량에 대한 아테노신의 영향을 조합물내에서 충분히 강화하여, 아테노신이 단일 제제로서 투여될 때 최대 효과를 달성하는데 필요한 투여량("최대 아테노신량" 또는 "최대 아테노신 용량")의 절반으로 아

데노신이 최대 효능을 나타내며 투여될 수 있는지 여부 및 그러한 용량이 얼마인지를 결정하기 위하여 연구를 수행하였다.

- <178> 이 연구는 체중 250 내지 300 g의 7주령의 수컷 위스타(Wistar) 쥐에 대하여 수행하였다. 쥐는 인액틴(Inactin) 100 mg/kg(복강내)으로 마취시켰다. 인액트는 혈압에 대한 적당한 충격 때문에 다른 마취제에 비해 바람직하였다. 혈압 및 약물 투여를 각각 측정하기 위하여 헤파린 충전된(식염수 내 100 IU/ml) 카테터를 좌측 온목동맥 및 좌측 목정맥에 도입하였다. 목동맥 혈류량(CaBF)의 측정을 위해 우측 목동맥 주위에 유속 탐침을 삽입하였다.
- <179> 수술 과정이 끝난 후, 안정한 혈류역학적 상태를 얻기 위하여 15분의 평형 시간을 관찰하였다.
- <180> 제1 일련의 실험에서, 목동맥 혈류량에 최대 증가를 제공하는 투여량("최대 아데노신량")을 밝히기 위하여 아데노신을 단일 제제로서 투여하였다. 이 실험에서, 다양한 농도의 아데노신을 목정맥 카테터를 통하여 5분동안 연속 주입하고, 목동맥 혈류량을 동시 측정하였다.
- <181> 결과를 도 1에 요약하였다. 데이터는 마취된 쥐에서 CaBF(ml/분)에 대한 아데노신 용량 증가(0.01, 0.03, 0.1, 0.3 및 1 mg/kg/분, 각각 5분의 연속 정맥내 주입액으로서 투여됨)의 영향을 나타낸다. 수치는 기저선 CaBF로부터의 변화율로서 표현된다(평균±SEM, n=6). 데이터는 이 시스템에서 단일 제제로서 최대 CaBF를 제공하는 아데노신 용량이 0.1 mg/kg/분임을 나타낸다.
- <182> 이노신이 최대 아데노신량의 절반의 아데노신의 연속 정맥내 주입의, CaBF에 대한 영향을 강화할 수 있는지를 평가하기 위하여 제2 일련의 실험을 수행하였다.
- <183> 각 실험에서, (i) 최대 아데노신량(0.1 mg/kg/분)으로 5분동안 연속 주입된, 단일 제제로서의 아데노신, (ii) 최대 아데노신량의 절반(0.05 mg/kg/분)으로 5분동안 연속 주입된, 단일 제제로서의 아데노신, 및 (iii) 이노신과 함께 최대 아데노신량의 절반(0.05 mg/kg/분)의 아데노신의 고정된 용량을 함유하는, 5분동안 연속 주입된 조성물의, CaBF에 대한 영향을 평가하였다. 별개의 실험에서, 이노신은 0.1 mg/kg/분(A:I 중량비 1:2, 도 2A), 0.15 mg/kg/분(A:I 중량비 1:3, 도 2B), 0.2 mg/kg/분(A:I 중량비 1:4, 도 2C), 및 0.25 mg/kg/분(A:I 중량비 1:5, 도 2D)의 주입을 달성하는데 필요한 양으로 조합된 ("비도신") 조성물에 포함되었다.
- <184> 도 2A 내지 도 2D에서 볼 수 있듯이, 이노신은 A:I 비 1:4 및 1:5에서 CaBF를 증가시키는 아데노신의 능력을 강화시켰다.
- <185> 도 3은 최대 아데노신량의 절반의 아데노신과 이노신을 A:I 중량비 1:4로 조합하는 것의, CaBF의 증가에 대한 상승작용적 영향을 도시한다. 데이터는, 마취된 쥐의 CaBF(ml/분)에 대한 아데노신(0.05 mg/kg/분), 이노신(0.2 mg/kg/분) 및 아데노신(0.05 mg/kg/분)+이노신(0.2 mg/kg/분)의 6분 연속 정맥내 주입의 영향을 나타낸다. 수치는 기저선으로부터의 변화율로서 표현된다(평균±SEM, n=6). 데이터로부터, 최대 아데노신량의 절반의 아데노신(0.05 mg/kg/분)과 0.2 mg/kg/분의 이노신의 조합물(A:I 중량비 1:4)이 CaBF를 13±6% 증가시켰고, 이에 비하여 최대 아데노신량의 절반(0.05 mg/kg/분)의 아데노신 단독의 경우는 7±4% 증가시켰고, 0.2 mg/kg/분의 이노신 단독의 경우는 4±2% 증가시켰음을 알 수 있다. 기저선으로부터의 증가율로서 표현된, 조합물에 의해 일어난 CaBF의 증가는 단일 제제로서 아데노신 및 이노신에 의해 일어난 증가의 합보다 더 컸다.
- <186> 다른 일련의 실험에서, 아데노신 고정 용량을 0.05 mg/kg/분의 최대 아데노신량 절반으로부터 0.03 mg/kg/분으로 약간 감소시켰고, 1:8의 A:I 중량비를 제공하기 위하여 이노신 투여량을 0.25 mg/kg/분으로 약간 증가시켰다. 결과를 도 4에 나타내었다.
- <187> 도 4는 아데노신 투여량을 최대 아데노신량의 절반 미만으로 감소시킨 경우에 여전히 보이는 아데노신과 이노신 조합의 강화 효과를 도시한다. 데이터는, 마취된 쥐에서 CaBF(ml/분)에 대한 아데노신(0.1 mg/kg/분, 최대 아데노신량), 아데노신(0.03 mg/kg/분), 및 아데노신(0.03 mg/kg/분)+이노신(0.25 mg/kg/분)의 6분 연속 정맥내 주입의 영향을 나타낸다. 이 실시예에서, 강화는 0.25 mg/kg/분의 이노신과 조합된 0.03 mg/kg/분의 아데노신 투여량에서 보인다(A:I 중량비 1:8). 이러한 감소된 아데노신 약량학에서라도, CaBF에 대한 영향은 분명히 이노신에 의해 강화된다. 수치는 기저선으로부터의 변화율로서 표현된다(평균±SEM, n=6).
- <188> 이노신 단독으로는 이 시스템에서 CaBF를 증가시키지 않는다.
- <189> 도 5는 아데노신 단독이 효과적인 용량의 10배의 투여량이라도, 이노신 단독으로는 CaBF의 증가에 효과적이지 못함을 도시한다. 데이터는, 마취된 쥐에서 증가하는 용량의 이노신(0.3, 1, 3, 10 및 30 mg/kg/분)(이들은 각각 5분 정맥내 주입액으로 투여됨)의 CaBF(ml/분)에 대한 영향을 나타낸다. 수치는 기저선으로부터의 변화율로

서 표현된다(평균±SEM, n=6). 0.3 mg/kg/분에서는 반응이 보이지 않는다. 1 mg/kg/분(최대 아데노신량의 10 배)에서 CaBF의 적당한 감소가 보인다. 1 내지 10 mg/kg/분에서, CaBF에 급격한 폭락 및 용량-의존적 감소가 있다.

<190> 다른 일련의 실험에서, 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관저항에 대한 아데노신 및 아데노신:이노신 조합물(비도신)의 영향을 실험하였다. 결과를 도 6A 내지 도 6F 및 도 7A 내지 도 7D에 나타내었다.

<191> 도 6A 내지 도 6F는 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관저항에 대한 아데노신과 이노신의 조합물의 영향을 도시한다. 아데노신은 최대 아데노신량의 절반으로 고정해 놓고, A:I 비를 1:1에서 1:3으로 증가시키기에 따라, (감소하는) 동맥 저항 및 (감소하는) 혈압에 대한 조합물의 효과는 점진적으로 증가하고, 이는 A:I 비 1:3에서의 평균에 대한 최대 아데노신량의 효과와 같다. 도 6A 및 도 6B는 각각 아데노신 단독(0.1 mg/kg/분, 최대 아데노신량), 아데노신 단독(0.05 mg/kg/분, 최대 아데노신량의 절반), 및 최대 아데노신량의 절반의 아데노신+이노신(0.05 mg/kg/분, A:I 비 1:1)의 연속 주입의 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관저항에 대한 영향을 나타낸다. 도 6C 및 도 6D는 각각 아데노신 단독(0.1 mg/kg/분, 최대 아데노신량), 아데노신 단독(0.05 mg/kg/분, 최대 아데노신량의 절반), 및 최대 아데노신량의 절반의 아데노신+이노신(0.1 mg/kg/분, A:I 비 1:2)의 연속 주입의 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관저항에 대한 영향을 나타낸다. 도 6E 및 도 6F는 아데노신 단독(0.1 mg/kg/분, 최대 아데노신량), 아데노신 단독(0.05 mg/kg/분, 최대 아데노신량의 절반), 및 최대 아데노신량의 절반의 아데노신+이노신(0.15 mg/kg/분, A:I 비 1:3)의 연속 주입의 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관저항에 대한 영향을 나타낸다.

<192> 도 7A 내지 도 7D는, 아데노신이 최대 아데노신량의 절반이고 A:I 비가 1:4 이상일 때, (감소하는) 혈압 및 (감소하는) 동맥 저항에 대한 영향이 최대 유효 투여량의 아데노신 단독의 경우를 초과함을 추가로 설명한다. 도 6A 내지 도 6F의 데이터와 함께, 도 7A 내지 도 7D는 아데노신:이노신 비가 1:1로부터 1:5로 증가함에 따라 혈압에 대한 용량-관련 영향을 설명한다.

<193> 이들 연구에서 관찰된 혈압 강하는 주로 혈관 저항의 동반 감소로 인한 것이다. 그러나, 심장 박동수는 다양한 A:I 조합 비에서 약간 감소하였고, 이 또한 감소된 압력 때문일 수 있다. 이들 연구에서 이노신 농도의 증가에 따라, 심장 박동수 감소에 대한 통계학적으로 비유의적인 경향이 관찰되었지만(하기 표 1 참조), 마취가 심장의 교감신경 자극을 억제하는 것으로 알려져 있음에 주의해야 한다. 따라서, 경계중인(즉, 깨어 있는) 동물(환자 포함)에서는 유사한 심장 박동수 경향이 관찰될 것으로 생각되지 않을 것이다.

표 1

아데노신:이노신 비	심장 박동수 조절률(%)
1:1	안정함, 변화 없음
1:2	- 6 ± 2
1:3	- 6 ± 1
1:4	안정함, 변화 없음
1:5	- 7 ± 2

<194>

<195> 요약하면, 상기 실험들은 연속 정맥내 주입에 의해 아데노신과 함께 동시 투여된 이노신이 아데노신의 임의의 생리학적 효과를 강화시킬 수 있어서, 목동맥 혈류량의 최대 증가를 달성하기 위하여, 아데노신이 단일 제제일 때 필요한 투여량의 절반으로 투여되게 함을 설명한다. 임의의 중량비에서, 이노신은 아데노신과 상승작용적으로 작용한다. 또한 (i) 이노신 단독으로는 효과가 거의 없고; (ii) 아데노신과 이노신의 조합물은 동맥 저항을 조절할 수 있는 것으로 결론내릴 수 있다.

<196> 실시예 2: 양에서 감소된 용량의 아데노신과 조합된 이노신은 부작용이 거의 없이 관상동맥 혈류 및 심박출량을 개선시킨다

<197> 다양한 조건하의 관혈적 혈류역학적 측정을 위해 개발된 실험용 양 모델을 사용하여 연속 아데노신 주입에 대한 이노신의 강화 및 상승작용적 영향을 연구하였다. 모델은 본원에 참조로 인용된 문헌([Tanoue et al., "Ischemic preconditioning reduces unloaded myocardial oxygen consumption in an in-vivo sheep model", *Cardiovascular Research* 55: 633-641(2202)]; [Xia et al., "Remote preconditioning lessens the deterioration of pulmonary function after repeated coronary artery occlusion and reperfusion", *Canadian Journal of Anesthesia* 50:481-488(2003)])에 기술되어 있다. 총 12마리의 양이 연구되었다.

<198> 간단히 말해서, 양을 예비마취시키고, 마취시키고, 삽관하고, 양압 호흡에 의해 산소를 공급하였다. 계속해서 심전도(ECG)를 주시하였다. 목동맥을 수술에 의해 노출시켜 동맥 혈관을 동맥 혈압(ABP) 측정을 위하여 위치시켰다. 목정맥의 노출을 수행하여 이중관 또는 삼중관 중심 정맥 혈관을 중심 정맥압(CVP)의 측정, 및 체액 및 약물 투여를 위해 위치시켰다. 3번 또는 4번 갈비사이 공간에 작은 좌측 개흉술을 실시하여 심장을 심장막 지지대에 매달았다. 혈류 탐침(소리 투과 탐침)을 폐 동맥 주위 및 좌측 휘돌이 관상동맥 주위에 위치시켰다. 카테터를 폐 동맥에 삽입하여 폐 동맥압을 결정하였다. 또한, 9마리의 동물에게 좌우 심실에 전도성 카테터를 위치시키고, 심근 수축성을 연구하기 위하여 대정맥 및/또는 폐 동맥 및/또는 대동맥의 폐색 및/또는 수축에 의해 전부하-후부하 변화를 주었다. 착색 미세구 주사 기술을 사용하여 국소 혈류 측정을 또한 수행하였다.

<199> 각 동물은 각각의 대조물의 역할을 하였다. 측정 순서는 항상 다음과 같이 동일하였다: 1) 기저선 조건하의 측정; 2) 아데노신의 측정; 3) 15분 안정화에 이어서, 기저선 조건하의 새 측정; 4) 비도노신의 측정. 처음 3마리의 동물 실험에서, 아데노신 200 µg/kg/분이 최적의 단일 제제 아데노신 투여량, 즉 최고 관상동맥 혈류를 보장하는 용량(최대 아데노신량)인 것으로 결정되었다. 따라서, 모든 추가 실험은 이 용량을 아데노신 100 µg/kg/분(즉, 최대 아데노신량의 절반)+이노신 500 µg/kg/분을 함유하는 비도노신 배합물(A:I 비 1:5)에 비교하였다. 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

양의 심장 혈류역학적 데이터				
	1)기저선	2)아데노신	3)기저선	4)비도노신
심장 박동수(HR)				
평균	89.0375	90.6375	89.825	93.3125
SEM	5.104373	5.531692	5.564195	5.803399
좌심실 수축기압 (LVP_{sys})				
평균	77.8625	59.35	78.9375	67.55
SEM	3.498721	3.116431	5.655937	6.980253
좌심실 dP/dt_{max}(수축)(dp_{max})				
평균	1110	1077.714	1295.875	1475.125
SEM	70.96377	63.01765	152.2697	333.8587
좌심실 dP/dt_{min}(이완)(dp_{min})				
평균	-1268.86	-821.286	-1247	-890
SEM	100.8682	58.60348	143.0898	132.0914
중심 정맥압 (CVP)				
평균	9.325	9.4875	8.9875	9.3
SEM	1.216956	1.131282	1.142903	1.12726
평균 동맥압 (ABP_m)				
평균	66.35	43.2625	65.9	49.0875
SEM	3.690286	2.648985	5.714018	5.766821
평균 폐 동맥압 (pup_m)				
평균	16.5625	16.425	17.25	17.75
SEM	1.201181	1.150272	1.192237	1.209634
심박출량 (co)				
평균	4179.5	4943	4380.625	5072.875
SEM	385.1477	448.6707	337.1507	427.7918
관상동맥 혈류 (cf)				
평균	50.775	129.55	57.875	145.5375
SEM	11.93787	27.62579	12.94075	33.16207

<200>

비도노신은 관상동맥 혈류 및 심박출량에 있어서 부작용이 거의 없이 동일하거나 그 이상의 효능을 보였다.

<201>

<202>

특히, 관상동맥 혈류를 관찰한 결과, 초기 기저선의 50.7 cm/초로부터 단일 제제로서 아데노신을 투여했을 때의 129.5 cm/초로 되고, 제2 기저선의 57.8 cm/초로부터 비도노신을 연속 정맥내 주입했을 때의 145.5 cm/초로 되었다.

- <203> 비도신의 심박출량(5072.9)은 단일 제제로서 아데노신을 투여했을 때(4943) 및 상기 기저선의 경우와 같은 정도였다.
- <204> 수축기, 확장기 및 평균 동맥압은 비도신의 경우보다 아데노신의 경우에 더 유의적으로 감소하였다.
- <205> 좌심실 수축기압은 비도신의 경우보다 아데노신의 경우에 더 유의적으로 감소하였다.
- <206> 중심 정맥압은 차이를 보이지 않았다.
- <207> 심장 박동수는 약간 증가하였으나, 비도신의 경우 더 유의적으로 증가하였다.
- <208> dP/dt_{max} 는 차이를 보이지 않았다.
- <209> dP/dt_{min} 은 비도신의 경우보다 아데노신의 경우에 더 유의적으로 악화되었다.
- <210> 확장기 및 평균 폐 동맥압에 관해서는 차이가 나타나지 않았다.
- <211> 국소 혈류, 및 관상동맥 혈류의 상이한 심근 부분으로의 분배에서의 가능한 변화를 또한 연구하였다. 이는 본질적으로 본원에 참조로 인용된 문헌([Muller et al., "Developmental changes in cerebral autoregulatory capacity in the fetal sheep parietal cortex, " *J. Physiol.* 539(Pt 3):957-67(2202)]; [Miller et al., "Physiological evidence for arteriovenous anastomoses in the uterine circulation of late-pregnant ewes", *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25(2):92-9(1998)]; [Herijgers et al., "Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines", *Transplantation* 62:330-335(1996)]; 및 [Wouters et al., "Ischemic event characteristics determine the extent of myocardial stunning in conscious dogs", *Basic Res. Cardiol.* 91(2):140-6(1996)]에 기술된 바와 같이 착색 미세구 기술을 사용하여 수행하였다.
- <212> 간단히 말해서, 착색 미세구를 기저선에서 주사하고, 아데노신 또는 비도신을 투여한 지 5분 후에 주사하였다. 부검시, 조직을 분해하고 조직 샘플 내 습윤 중량 g당 착색 미세구의 수를 결정하였다. 이들 수를, 대동맥으로부터 예정된 속도로 채취한 기준 샘플 내 미세구의 수와 비교함으로써, 본 발명자들은 미세구를 주사한 순간의 조직 샘플에 대한 절대 유속을 정량화할 수 있었다. 혈류역학적 변수의 경우와 동일한 방법에 의해 통계학적 분석을 수행하였다.
- <213> 미세구 실험의 결과를 하기 표 3에 나타내었다. 수치는 ml/분/g조직(습윤 중량)으로 표현하였다. LV는 좌심실이고, RV는 우심실이고, endo는 심장내막 절반이고; epi는 심장외막 절반이다. 표 2에서와 같이, 숫자는 다음과 같이 실험 조건의 순서를 나타낸다: 1) 기저선 조건하의 측정; 2) 아데노신하의 측정 ; 3) 15분 안정화에 이어서, 기저선 조건하의 새 측정; 4) 비도신하의 측정.

표 3

국소 혈류								
좌심실								
실험	Lvendo1	Lvendo2	Lvendo3	Lvendo4	Lvepi1	Lvepi2	Lvepi3	Lvepi4
Herado4	0.928	2.04	0.894	1.392	0.939	2.829	0.764	2.129
Herado5	0.7	0.873	0.973	1.695	0.847	1.558	1.109	2.75
Herado6	1.027	3.119	1.252	1.968	1.173	3.441	1.244	1.989
Herado8	1.209	1.662	1.342	1.429	0.267	0.603	0.256	0.583
Herado9	0.59	0.854	0.581	0.335	0.778	0.903	0.913	1.205
Herado7	0.636	1.704	1.254	4.635	0.712	1.386	1.137	3.204
Herado10	0.695	0.167	0.736	3.78	0.837	0.629	1.045	5.337
Herado11	0.684	3.6	0.555	3.448	0.602	3.028	0.669	2.952
Herado12	0.846	1.854	0.761	1.749	0.914	3.977	1.154	2.14
평균	0.812778	1.763667	0.927556	2.270111	0.785444	2.039333	0.921222	2.476556
SD	0.194741	1.02619	0.280895	1.298575	0.236793	1.21665	0.295604	1.277424

우심실								
	RVendo1	RVendo2	RVendo3	RVendo4	RVepi1	RVepi2	RVepi3	RVepi4
Herado4	0.748	3.164	0.651	2.111	0.621	2.118	0.785	1.774
Herado5	0.752	1.831	1.142	3.183	0.55	1.08	0.83	1.952
Herado6	1.116	3.944	1.284	2.374	0.947	2.795	1.061	1.967
Herado8	0.987	2.286	1.052	2.117	1.027	1.455	1.085	1.374
Herado9	0.83	1.146	0.913	1.501	0.947	1.354	1.796	2.527
Herado7	0.588	0.922	0.731	2.427	1.329	0.957	1.075	2.757
Herado10	0.655	0.235	0.801	4.342	0.983	1.119	1.333	4.595
Herado11	0.522	3.74	0.604	3.226	0.662	2.647	1.296	2.402
Herado12	0.713	2.776	1.072	1.759	0.727	2.027	0.919	1.704
평균	0.767889	2.227111	0.916667	2.56	0.865889	1.728	1.131111	2.339111
SD	0.187841	1.295018	0.235679	0.88179	0.246961	0.691392	0.311381	0.95167

<214>

<215>

좌측 심장내막에서, 아테노신은 혈관확장을 증가시켰고, 국소 혈류는 기저선에서의 0.812 ml/분/g으로부터 1.763 ml/분/g으로 되었다. 비도신은 혈류를 기저선에서의 0.927 ml/분/g으로부터 2.270 ml/분/g으로 증가시켰다. 유사한 증가가 좌측 심장외막에서 관찰되었다. 심장외막 혈관확장은 우심실에서가 아니라 좌심실에서 심장내막 혈관확장보다 더 현저하였다.

<216>

전체적으로 보아, 아테노신 및 비도신 1:5는 관상동맥 혈관확장에 동일한 영향을 나타내었고, 둘다 심장 혈류역학을 개선시켰다. 그러나, 비도신은 부작용이 거의 없이, 특히 혈압 강하를 많이 줄이면서 이러한 효과를 제공하였다.

<217>

또한, 단일 제제로서의 아테노신, 및 비도신은 둘다 좌심실 이완에 유리한 영향을 주었다. 도 8A 및 도 8B는 이 실험 모델에서 좌심실 이완 상수(Tau)에 대한 아테노신 및 비도신의 영향을 나타낸다. Tau(좌심실 이완 상수)는 이완의 변수이다. Tau는 dP/dt_{min} 보다 덜 부하량-의존성이다. 데이터는 최대 아테노신량의 아테노신 및 비도신(최대 아테노신량의 절반의 아테노신, A:I 비 1:5)은 둘다 박출물을 증가시키고, 수축 기능을 촉진시켰고, 또한 확장 기능을 개선시켰음을 나타내었다. 데이터는 또한 비도신이 아테노신보다 약간 더 우수하게 기능함을 나타내었다. 특히, Tau는 기저선과 비교하였을 때 아테노신 및 비도신 투여 후에 유의적으로 더 짧았다(ANOVA $p=0.001$). 아테노신 및 비도신에 의한 Tau의 변화는 동등하였다. 이는 두 제품이 이완을 개선시켰음을 뜻한다. 이러한 결과는 dP/dt_{min} 의 부하량-의존성에 의해 초래된 편차인 dP/dt_{min} (표 2 참조)에 의해 기술된 영향과는 반대인 것으로 보이고, 비도신은 아테노신보다 부하량 조건에 영향을 덜 준다.

- <218> 실시예 3: 비도신은 쥐의 심근 허혈 후 재관류 손상을 예방한다
- <219> 이 연구의 목적은 재관류 손상의 감소 또는 예방에 있어서 아데노신 및 아데노신(최대 아데노신량의 절반)과 이노신(A:I 중량비 1:5)의 조합물의 영향을 평가하는 것이었다. 이들 실험에서, 쥐에게 좌측 심근 허혈을 일으킨 후, 좌심실 박출물(EF)에 대한 아데노신 및 비도신 1:5의 연속 주입의 영향을 평가하였다. 주 목적은 단일 제제로서 최대 정맥내 유효 용량으로 투여된 아데노신보다 비도신이 동일하거나 더 큰 효능을 나타내며 재관류 손상을 감소시킬 수 있음을 확인하는 것이었다.
- <220> 총 24마리의 숫컷 위스터 쥐를 근육내 주사를 사용하여 케타민(케탈라(Ketalar)) 50 mg/kg과 아세프로마진(베트란퀸(Vetranquil)) 2 mg/kg의 혼합물로 마취시켰다. 경구 삽관 후, 쥐를 공기에 의해 기계적으로 산소 공급하고(하바드 로던트 베틸레이터(Harvard Rodent Ventilator) 모델 683), 쥐의 왼쪽을 위로 하여 고정시켰다. 좌측 개흉술을 3번 갈비사이 공간을 통해 수행하고, 근육 및 심장막을 조심스럽게 절개하였다. LAD(좌전하방) 관상동맥을 확대경을 사용하여 위치결정하고, LAD의 갈림에 거의 근접하게 6-0 비흡수성 프로렌(Prolene) 봉합사로 연결하였다.
- <221> 관상 봉합을 폐색한 지 35분 후에 풀었다. 다음 60분 동안, 제제들을 전기 주입 펌프를 사용하여 넓다리 정맥을 통해 계속해서 투여하였다. 쥐에게 (i) 아데노신 0.1 mg/kg/분(최대 아데노신량), (ii) 아데노신 0.05 mg/kg/분(최대 아데노신량의 절반)+이노신 0.25 mg/kg/분(A:I 중량비 1:5); 또는 식염수를 제공하였다. 갈비사이 공간을 6-0 비흡수성 프롤렌 봉합사로 닫고, 피부를 5-0 흡수성 비크릴(Vicryl) 봉합사로 닫았다.
- <222> 수술 후 2일째(기저선) 및 수술 후 30일째에 심장 초음파 검사를 수행하였다.
- <223> 하기 표 4는 아데노신, 비도신 및 대조군(식염수)에 대한, 수술 후 2일째(기저선) 및 수술 후 30일째의 확장기 말 용적(EDV), 수축기말 용적(ESV), 및 박출물(EF)을 나타낸다.

표 4

좌심실 박출물에 대한 영향

비도신 1:5 군					
수술 후 2일째			수술 후 30일째		
EDV	ESV	EF	EDV	ESV	EF
0.14	0.05	0.64	0.28	0.12	0.59
0.45	0.24	0.47	0.44	0.13	0.71
0.20	0.05	0.73	0.25	0.08	0.67
0.27	0.06	0.79	0.27	0.11	0.58
0.33	0.12	0.63	0.36	0.19	0.48
0.33	0.13	0.61	0.29	0.10	0.66
0.46	0.18	0.61	0.46	0.18	0.61
0.42	0.22	0.47	0.42	0.22	0.47
0.32	0.13	0.62	0.35	0.14	0.60
아데노신 군					
수술 후 2일째			수술 후 30일째		
EDV 1	ESV	EF	EDV	ESV	EF
0.41	0.14	0.67	0.44	0.17	0.61
0.35	0.13	0.64	0.42	0.29	0.32
0.37	0.15	0.60	0.33	0.12	0.65
0.48	0.24	0.49	0.36	0.20	0.44
0.40	0.16	0.60	0.38	0.20	0.59
대조군					
수술 후 2일째			수술 후 30일째		
EDV	ESV	EF	EDV	ESV	EF
0.40	0.23	0.42	0.50	0.25	0.50
0.47	0.23	0.51	0.43	0.29	0.31
0.34	0.16	0.55	0.05	0.03	0.25
0.42	0.10	0.77	0.33	0.10	0.70
0.45	0.22	0.53	0.39	0.25	0.36
0.33	0.10	0.71	0.39	0.15	0.62
0.40	0.17	0.58	0.34	0.18	0.46

- <224>
- <225> 데이터는 아데노신이 최대 유효 용량으로 허혈성 발작 직후 투여되었을 때 아데노신의 연속 정맥내 주입이 박출물을 유지시켰음을 설명한다(박출물 59%). 데이터는 또한 최대 유효 용량의 절반의 아데노신과 이노신의 A:I

중량비 1:5의 조합물을 연속 주입하면 동등한 보호를 제공함을 나타낸다(박출률 60%). 30일째의 대조군 박출률은 겨우 46%이었다.

<226> 45분의 허혈 시간동안 또 하나의 비도신 실험 군을 추가하여 실험을 반복하였다. 이 부가 군의 비도신 조성물은 0.01 mg/kg/분(단일 제제로서 최대 유효 용량의 1/10)으로 투여된 아데노신과 함께 이노신 0.20 mg/kg/분을 포함하였다(A:I 중량비 1:20).

<227> 이러한 진행중인 연구의 예비 결과(군당 n=5)가 하기 표 5에 나와 있는데, 허혈 후 30일째의 결과를 보고한다. 통계학적 유의성은 아직 얻지 않았지만, 놀랍게도 좌심실 EF(LVEF)의 경우 아데노신 단독에 비하여 비도신 1:20 및 비도신 1:5(아데노신 0.05 mg/kg/분+이노신 0.25 mg/kg/분)에 유리한 분명한 경향이 있다(각각 69%, 45% 및 34%).

표 5

군	EDV	ESV	LVEF
비도신 1:20	0.49	0.15	0.69
비도신 1:5	0.58	0.39	0.34
아데노신	0.47	0.26	0.45

<228>

실시예 4: 쥐의 척수 손상에 대한 비도신 영향

<229>

<230> 급성 척수 손상(SCI) 후의 미소혈관의 이전 연구는 장기간 장애의 주 원인 중 하나가 미세순환의 속발성 장애임을 나타내었다.

<231>

<231> 본 연구의 목적은 아데노신 0.05 mg/kg/분(아데노신 최대량의 절반) 및 이노신 0.25 mg/kg/분의 조합물(A:I 중량비 1:5)인 비도신 1:5의 30분 및 60분 연속 정맥내(i.v.) 주입의 가능한 신경보호 효과를 평가하는 것이었다. 비도신 투여를, 손상 후 30분 내지 60분 연속 i.v. 주입에 의해 투여된 아데노신(0.1 mg/kg/분)과 비교하였다(각 군당 n=13). 대조군으로서, 한 군의 동물(n=11)에게 손상 후 30분에서 시작하는 식염수 용액의 60분 IV 관류를 제공하였다. 다양한 행동 연구를 수행함으로써 화합물의 가능한 신경보호 효과를 평가하였다.

<232>

<232> 이들 실험에서, 폐색 모델(대동맥 검자)보다 허혈의 광혈전 모델을 선택하였는데, 광혈전 모델이 허혈성 발작의 병태생리학을 더 우수하게 재현하기 때문이다. 광혈전 모델은 (i) 임상에서 관찰되는 병태생리학적 상태를 더 완벽하게 모방하는 재관류 과정이 있는 영구 국소 허혈을 일으키고, (ii) 신경 조직의 조절 용적에 영향을 준다는 이점이 있다. 게다가, 병변의 장소를 정확한 영역에 제한시킬 수 있다(3 내지 4개 분절). 손상은 선택된 척추 부위에 광섬유에 의해 이송된 크세논등의 광선을 사용하여 일으켰다. 조사는 추궁관의 투명 뒷면 위에 수행하였다. 녹색광(560 nm)은 척수 미소혈관에 존재하는 사전 주사된 염료(로즈 벵갈(Rose Bengal))의 여기상태를 유도한다. 결과로서 생기는 광화학 반응은 수질관의 내피를 손상시키고 미소혈관의 혈소판 응집 및 혈전을 유도하는 비라디칼 반응성 산소 종을 방출한다.

<233>

<233> 결과를 도 9 내지 11에 요약하였는데, 모든 시험된 기능에서 비도신 1:5는 손상 후 10일째(D10)의 아데노신과 동등하고, 방광 기능의 회복의 경우에는 아데노신보다 더 우수하였음을 설명한다. 또한, D4 내지 D10 사이의 회복 속도는 비도신의 경우 더 빨랐다. 비도신은 척수 허혈의 쥐 모델에서 행동 회복을 앞당겼는데, 다중 검사에서 0.1 mg/kg/분의 아데노신 효과와 동등한 결과를 나타내었다. 결과는 손상 후 10일째까지 나타내었다.

<234>

<234> 도 9A 내지 도 9C는 야외 시험(도 9A), 사면 시험(도 9B) 및 그리드 내비게이션(도 9C)의 결과를 나타낸다. 대조군에 비하여 통계학적으로 유의적인 개선은, 대조군(n=12/군)(비도신 대 식염수, 2원 ANOVA p<0.001)에 비교하였을 때, 아데노신 및 비도신 둘다 조대 운동 및 미세 운동 기능적 결과에서 증명되었다.

<235>

<235> 도 10A 및 도 10B는 비도신 1:5(아데노신: 최대 아데노신량의 절반 0.05 mg/kg/분, 이노신: 0.25 mg/kg/분)가 고유 감각의 복귀를 앞당기고, 이 결과는 0.1 mg/kg/분의 아데노신 효과와 동등하다.

<236>

<236> 도 11은 비도신이 척수 손상후 방광 기능의 회복을 앞당김을 나타내는, 방광 기능의 비교 데이터(비도신 대 식염수, 2원 ANOVA p<0.001)를 나타낸다.

<237>

<237> 상기 데이터는 최대 아데노신 투여량의 아데노신을 단독으로 연속 i.v. 주입하면 4일째까지 최상의 효능을 제공하였음을 설명한다. 그러나, 60분 비도신 군의 경우 다른 경우에 비하여, 행동 추적 결과, 항상 운동, 감각 및 반사 점수의 더 빠른 개선을 나타냈다. 따라서, 10일째(D10)에, 이 군의 동물들은 아데노신 치료로 얻어진 점수에 매우 필적하는 점수에 도달하였다. 이러한 시간에 따른 회복은 발작후 60분동안 비도신에 의한 치료가 예

비 조직의 기능성을 개선시킬 수 있고, 더 빠른 행동 회복 속도를 가져왔음을 나타낸다(특히 방광 기능의 경우). 또한, 운동 및 감각 점수 곡선의 분석 결과, 더 장시간의 추적 시간에서, 손상후 60분 동안 비도신에 의한 치료가 아테노신에 의한 초기 치료보다 더 유리할 수 있는 것으로 나타났다.

<238> 본 출원에 인용된 모든 공개 공보, 특허, 특허출원 및 기타 서류는, 각각의 개별 공개 공보, 특허, 특허출원 또는 기타 서류가 모든 목적을 위하여 참조로 인용됨을 지적한 것처럼 동일한 정도로 모든 목적을 위하여 본원에 참조로 인용되어 있다.

<239> 다양한 특정 실시양태를 설명하고 기술하였지만, 본 발명의 요지 및 범주를 벗어남이 없이 다양하게 변화시킬 수 있음을 알 것이다.

도면의 간단한 설명

<28> 도 1은 아테노신의 연속 투여에 의한, 쥐에서 달성가능한 최대 목동맥 혈류(CaBF)가 5분 동안 제공된 0.1 mg/kg/분의 아테노신의 주입에 의해 얻어짐을 설명한다. (실험 또는 임상 환경에서 아테노신을 단일 제제로서 사용하는 경우 최대 효과를 제공하는데 필요한 용량을, 그 환경에 있어서, 이하 "최대 아테노신량" 또는 "최대 아테노신 용량"으로 부른다.) 데이터는, 마취된 쥐의 CaBF(ml/분)에 대한 증가하는 아테노신(0.01, 0.03, 0.1, 0.3 및 1 mg/kg/분) 용량(각각 5분 연속 정맥내 주입액으로 투여됨)의 효과를 나타낸다. 수치는 기저선으로부터의 변화율로서 표현된다(평균±SEM, n=6).

<29> 도 2A 내지 도 2D는 최대 아테노신량에서의 CaBF에 비하여, 고정된 용량의 아테노신(최대 아테노신량의 절반과 같은, 연속 주입에 의해 투여된 0.05 mg/kg/분)과 이노신을 상이한 아테노신:이노신(A:I) 중량비로 조합함으로써 생긴 CaBF(ml/분)에 대한 강화 효과를 나타낸다.

<30> 도 3은 최대 아테노신량의 절반인 아테노신과 이노신을 A:I 중량비 1:4로 조합하여 생긴 CaBF의 증가에 대한 상승작용적 효과를 도시한다. 데이터는, 마취된 쥐의 CaBF(ml/분)에 대한 아테노신(0.05 mg/kg/분), 이노신(0.2 mg/kg/분), 및 아테노신(0.05 mg/kg/분)+이노신(0.2 mg/kg/분)의 6분 연속 정맥내 주입의 효과를 나타낸다. 수치는 기저선으로부터의 변화율로서 표현된다(평균±SEM, n=6). 데이터로부터, 최대 아테노신량의 절반의 아테노신(0.05 mg/kg/분)과 0.2 mg/kg/분의 이노신의 조합물(A:I 중량비 1:4)이 CaBF를 13±6% 증가시켰고, 이에 비하여 최대 아테노신량의 절반의 아테노신 단독(0.05 mg/kg/분)의 경우는 7±4% 증가시켰고, 0.2 mg/kg/분의 이노신 단독의 경우는 4±2% 증가시켰음을 알 수 있다. 기저선으로부터의 증가율로서 표현된, 상기 조합물에 의한 CaBF의 증가는 단일 제제로서 아테노신 및 이노신에 의해 일어난 증가의 합보다 더 컸다.

<31> 도 4는 아테노신 용량을 최대 아테노신량의 절반 미만으로 감소시킨 경우에 여전히 보이는 아테노신과 이노신 조합의 강화 효과를 도시한다. 데이터는, 마취된 쥐의 CaBF(ml/분)에 대한 아테노신(0.1 mg/kg/분, 최대 아테노신량), 아테노신(0.03 mg/kg/분), 및 아테노신(0.03 mg/kg/분)+이노신(0.25 mg/kg/분)의 6분 연속 정맥내 주입의 영향을 나타낸다. 이 실시예에서, 강화는 0.25 mg/kg/분의 이노신과 조합된 0.03 mg/kg/분의 아테노신 용량에서 보인다(A:I 중량비 1:8). 이러한 감소된 아테노신 약량학에서도, CaBF에 대한 효과는 분명히 이노신에 의해 강화된다. 수치는 기저선으로부터의 변화율로서 표현된다(평균±SEM, n=6).

<32> 도 5는 이노신 단독으로는, 아테노신 단독이 효과적인 용량의 10배의 용량에서도, CaBF의 증가에 효과적이지 못함을 도시한다. 데이터는, 마취된 쥐에서 증가하는 용량의 이노신(0.3, 1, 3, 10 및 30 mg/kg/분)(이들은 각각 5분 정맥내 주입액으로 투여됨)의 CaBF(ml/분)에 대한 영향을 나타낸다. 수치는 기저선으로부터의 변화율로서 표현된다(평균±SEM, n=6). 1 mg/kg/분(최대 아테노신량의 10배)에서 CaBF의 적당한 감소가 보인다. 1 내지 10 mg/kg/분에서, CaBF에 급격한 폭락 및 용량-의존적 감소가 있다.

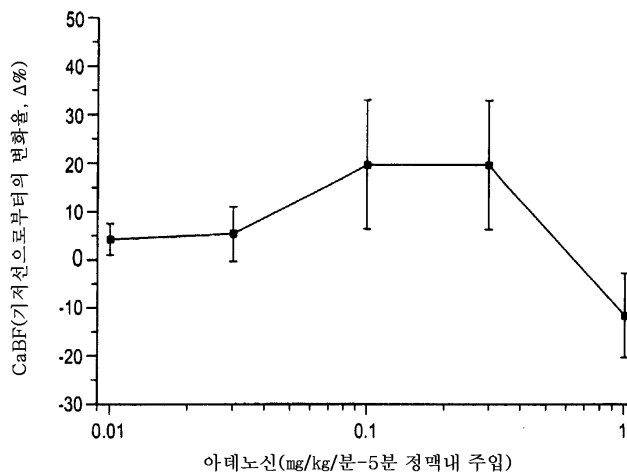
<33> 도 6A 내지 도 6F는 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관 저항에 대한 아테노신 및 이노신의 조합물의 영향을 도시한다. 아테노신은 최대 아테노신량의 절반으로 고정해 놓고, A:I 비를 1:1에서 1:3으로 증가시킴에 따라, (감소하는) 동맥 저항 및 (감소하는) 혈압에 대한 조합물의 효과는 증가하고, 이는 A:I 비 1:3에서의 평균에 대한 최대 아테노신량의 효과와 같다. 도 6A 및 도 6B는 각각 아테노신 단독(0.1 mg/kg/분, 최대 아테노신량), 아테노신 단독(0.05 mg/kg/분, 최대 아테노신량의 절반), 및 최대 아테노신량의 절반의 아테노신+이노신(0.05 mg/kg/분, A:I 비 1:1)의 연속 주입의 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관 저항에 대한 영향을 나타낸다. 도 6C 및 도 6D는 각각 아테노신 단독(0.1 mg/kg/분, 최대 아테노신량), 아테노신 단독(0.05 mg/kg/분, 최대 아테노신량의 절반), 및 최대 아테노신량의 절반의 아테노신+이노신(0.1 mg/kg/분, A:I 비 1:2)의 연속 주입의 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관 저항에 대한 영향을 나타낸다. 도 6E 및 도 6F는 아테노신 단독(0.1 mg/kg/분, 최대 아테노신량), 아테노신 단독(0.05 mg/kg/분, 최대 아테노신량의 절반), 및 최대 아테노신량의 절반의 아테노신+이노신

(0.15 mg/kg/분, A:I 비 1:3)의 연속 주입의 평균 동맥 혈압 및 목동맥 혈관 저항에 대한 영향을 나타낸다.

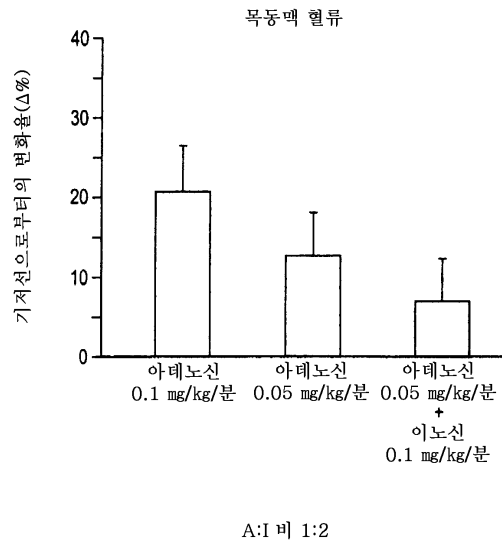
- <34> 도 7A 내지 도 7D는 아데노신이 최대 아데노신량의 절반이고 A:I 비가 1:4 이상일 때, (감소하는) 혈압 및 (감소하는) 동맥 저항에 대한 영향이 최대 아데노신량의 경우를 초과함을 설명한다.
- <35> 도 8A 및 도 8B는 양에서 좌심실 이완 상수(Tau)에 대한 아데노신과 비도신의 영향을 나타낸다. Tau(좌심실 이완 상수)는 이완의 변수이다. Tau는 dP/dt_{min} 보다는 덜 부하량-의존적이다. 데이터로부터, 최대 아데노신량의 아데노신 및 비도신(최대 아데노신량의 절반의 아데노신, A:I 비 1:5)은 둘다 박출률을 증가시키고, 심장 수축 기능을 자극하고, 또한 심장 확장 기능을 개선시킴을 알 수 있다. 데이터는 또한 비도신이 아데노신보다 약간 더 우수하게 기능함을 나타낸다. 특히, Tau는 기저선에 비하여 아데노신 및 비도신 후에 상당히 더 짧다(ANOVA $p=0.001$). 아데노신과 비도신에 의한 Tau의 변화는 동등하다. 이는 두 제품이 모두 이완을 개선시킴을 뜻한다. 이 결과는 dP/dt_{min} 의 부하량-의존성에 의해 초래된 편차인 dP/dt_{min} 에 의해 기술된 영향(표 2 참조)과 반대인 것으로 보이고, 비도신은 아데노신보다 부하량 조건에 대한 영향이 덜하다.
- <36> 도 9A 내지 도 9C는 비도신 1:5(아데노신: 최대 아데노신량의 절반 0.05 mg/kg/분, 이노신: 0.25 mg/kg/분)가 척수 허혈의 쥐 모델에서 행동 회복을 앞당기고, 0.1 mg/kg/분의 아데노신 효과에 대한 다중 검사에서도 동일한 결과임을 나타낸다. 손상 후 10일 동안 상이한 군($n=12$ /군) 간에 전체 및 미세 운동 기능 결과를 비교한다(비도신 대 식염수, 2원 ANOVA $p<0.001$). 시험: 도 9A(야외 시험); 도 9B(사면 시험); 도 9C(그리드 내비게이션(grid navigation)).
- <37> 도 10A 및 도 10B는 비도신 1:5(아데노신: 최대 아데노신량의 절반 0.05 mg/kg/분, 이노신: 0.25 mg/kg/분)가 척수 허혈의 쥐 모델에서 행동 회복을 앞당기고, 0.1 mg/kg/분의 아데노신 효과에 대한 다중 검사에서도 동일한 결과임을 나타낸다. 도 10A 및 도 10B는 상이한 군 간의 고유 수용 감각 비교를 나타낸다.
- <38> 도 11은 비도신 1:5(아데노신: 최대 아데노신의 절반 0.05 mg/kg/분, 이노신: 0.25 mg/kg/분)가 척수 허혈의 쥐 모델에서 행동 회복을 앞당기고, 0.1 mg/kg/분의 아데노신 효과에 대한 다수회 시험에서도 동일한 결과가 있음을 나타낸다. 데이터는 방광 기능을 비교한다(비도신 대 식염수, 2원 ANOVA $p<0.001$).

도면

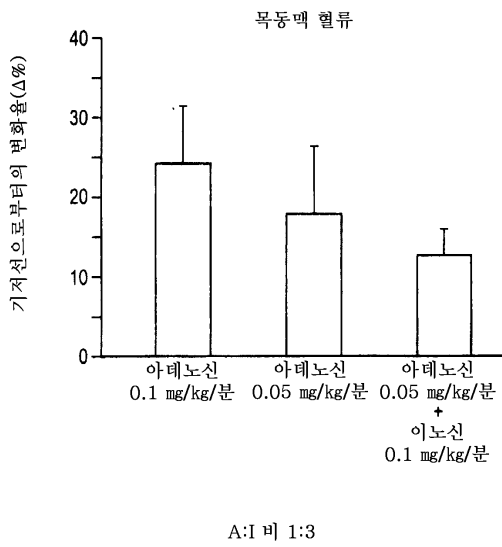
도면1



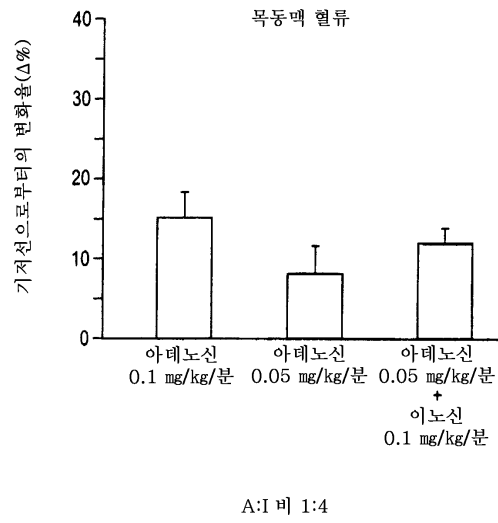
도면2A



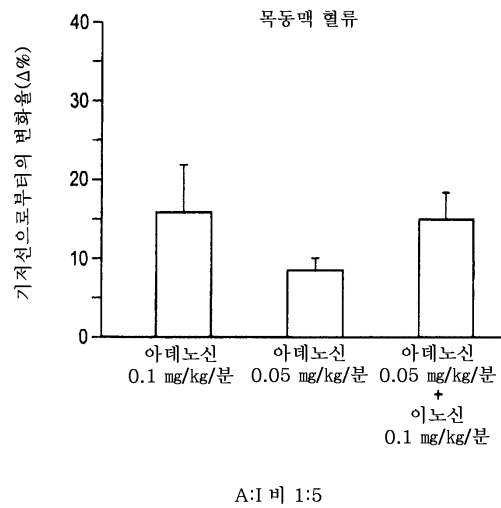
도면2B



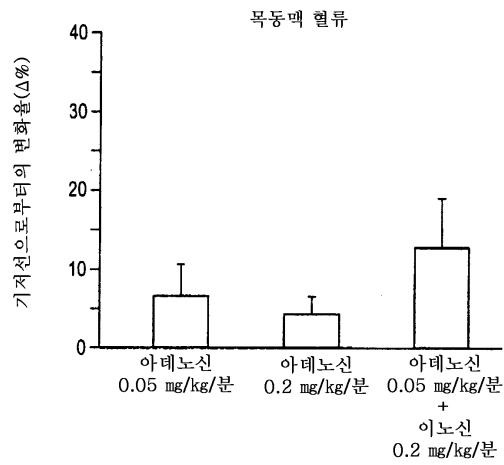
도면2C



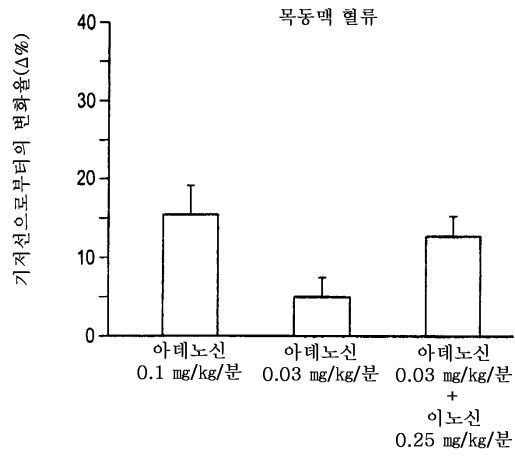
도면2D



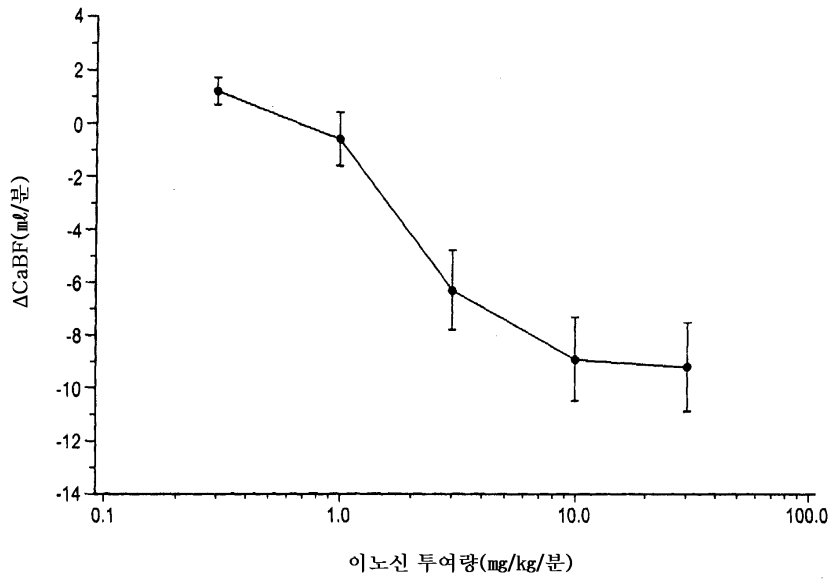
도면3



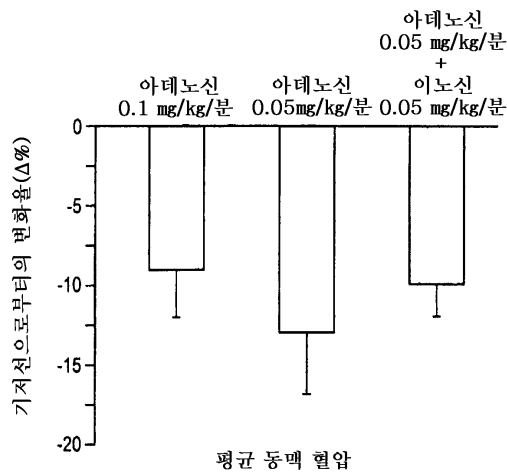
도면4



도면5

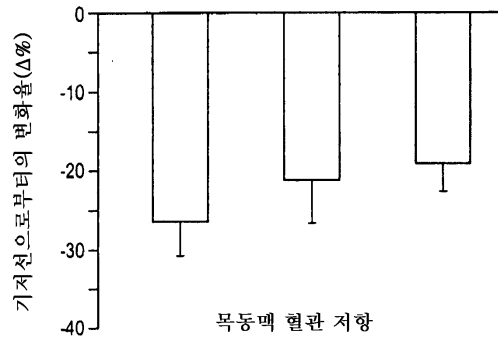


도면6A



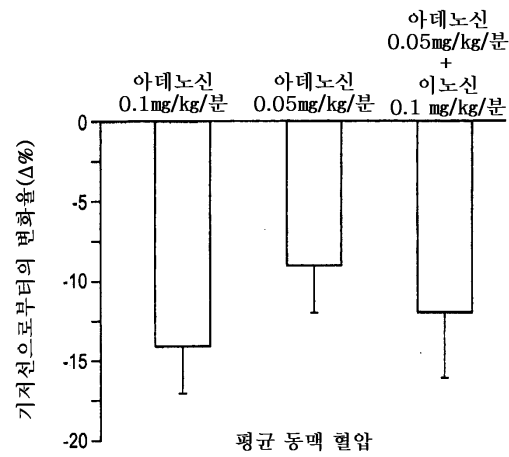
A:I 비 1:1

도면6B



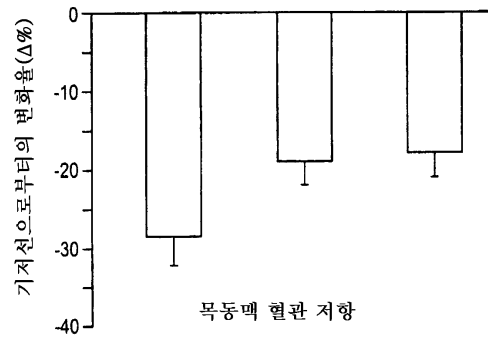
A:I 비 1:1

도면6C



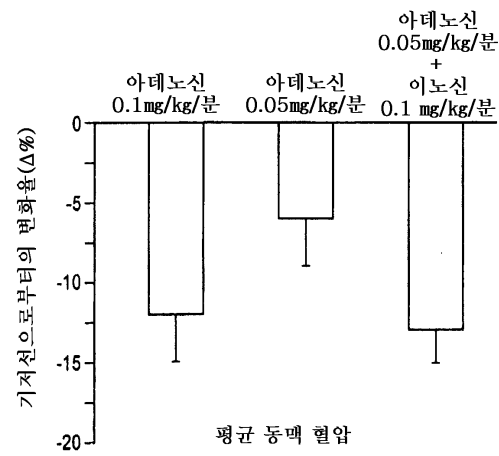
A:I 비 1:2

도면6D



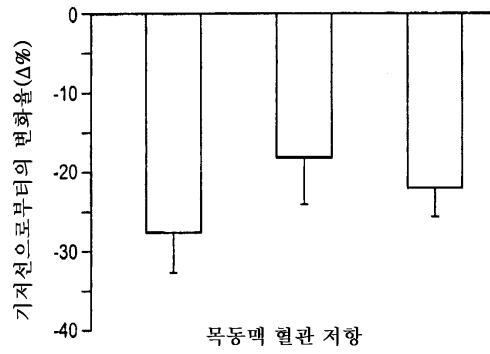
A:I 비 1:2

도면6E



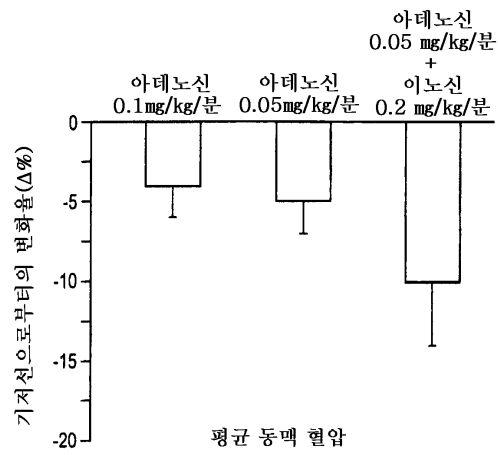
A:I 비 1:3

도면6F



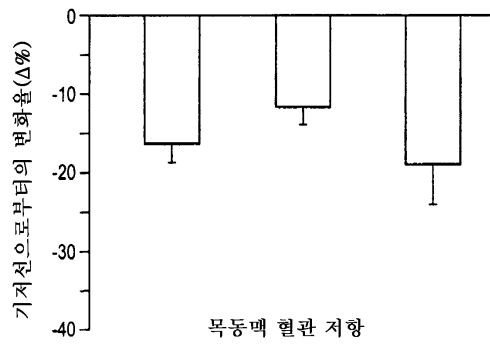
A:I 비 1:3

도면7A



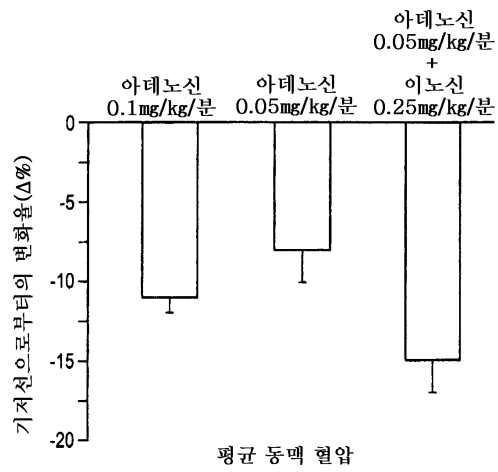
A:I 비 1:4

도면7B



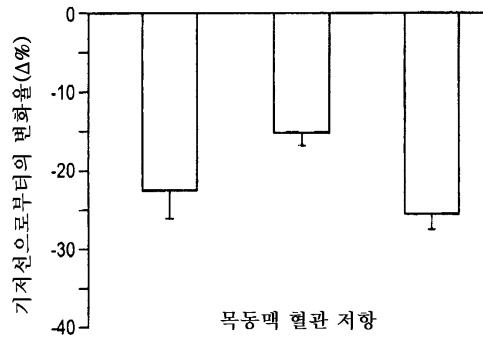
A:I 비 1:4

도면7C



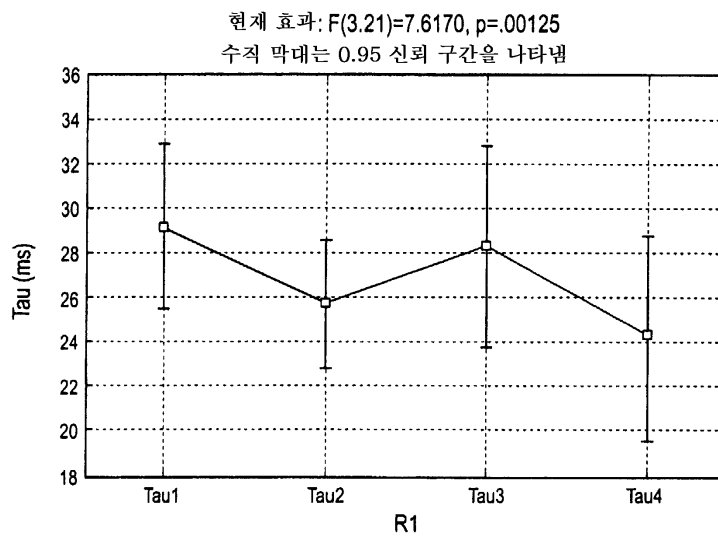
A:I 비 1:5

도면7D



A:I 비 1:5

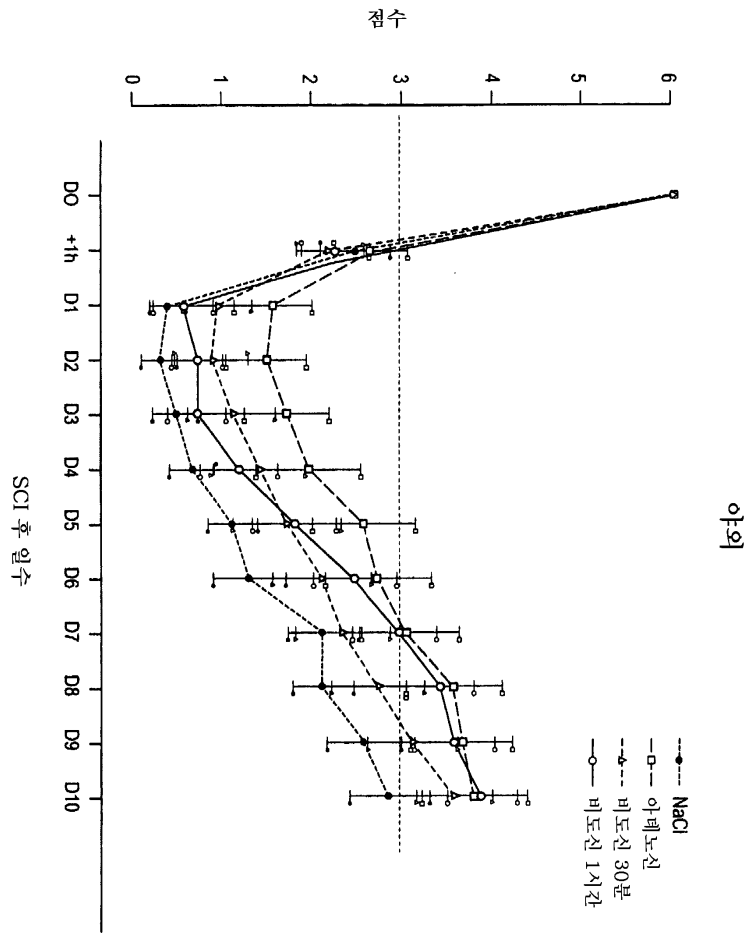
도면8A



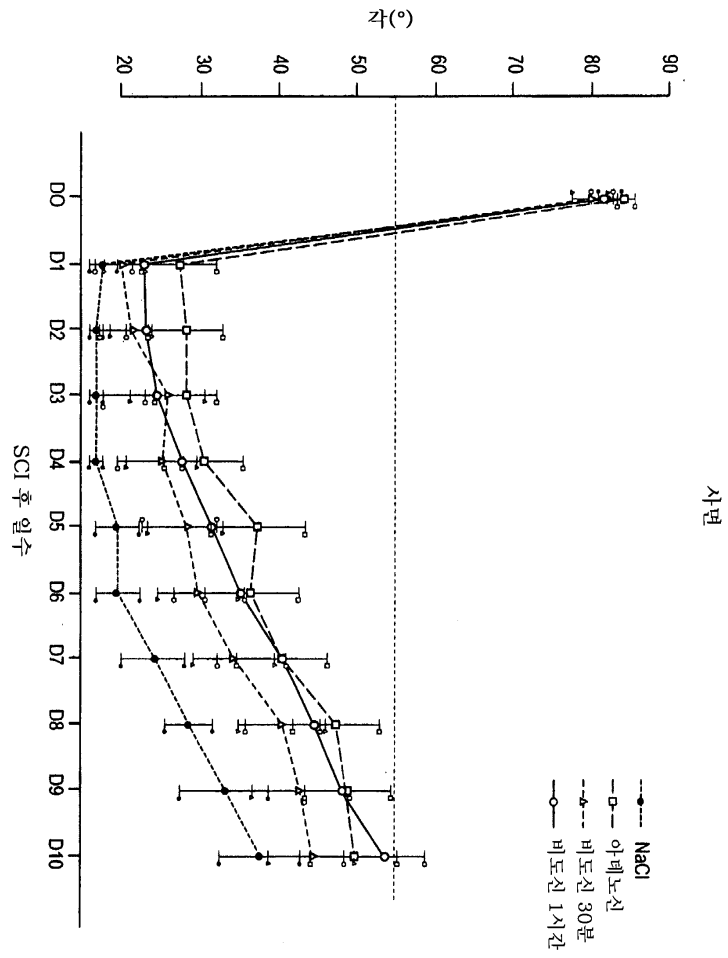
도면8B

LSD 검사: 가변적 DV_1(혈액역학) 사후 검정 가능성 오차: MS=5.5970 이내, df=21.000					
셀 번호	R1	{1} 29.235	{2} 25.733	{3} 28.346	{4} 24.239
1	Tau1		0.007467	0.460791	0.000381
2	Tau2	0.007467		0.038415	0.220322
3	Tau3	0.460791	0.038415		0.002276
4	Tau4	0.000381	0.220322	0.002276	

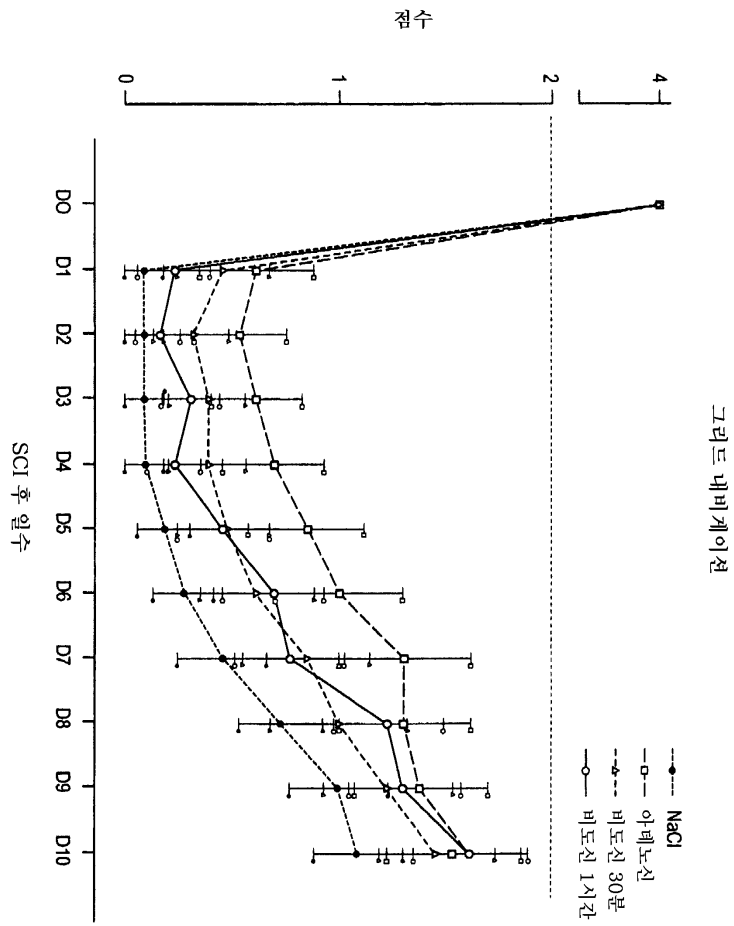
도면9A



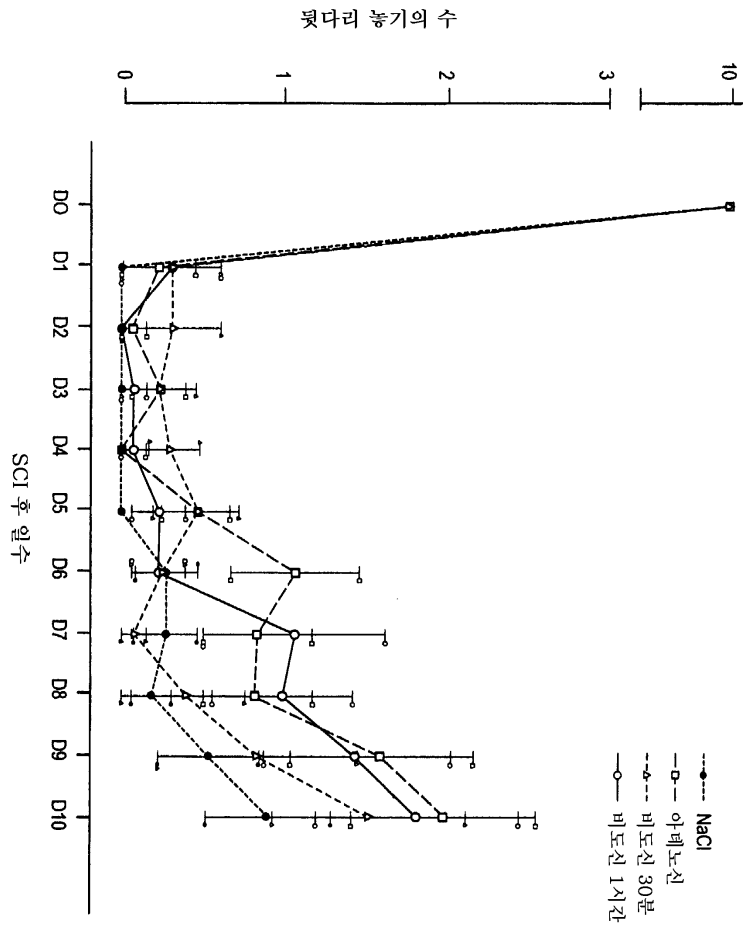
도면9B



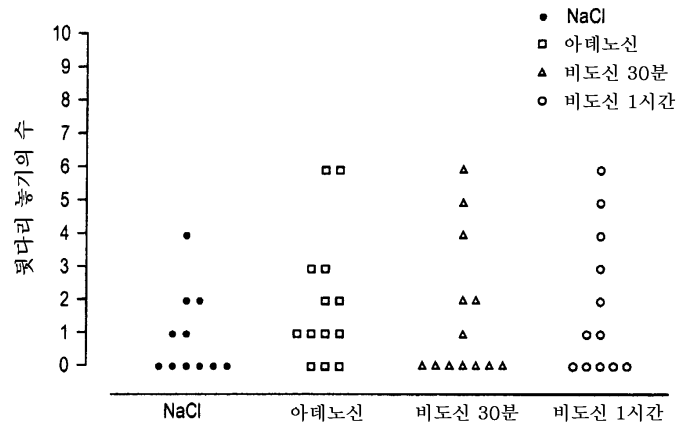
도면9C



도면10A



도면10B



도면11

