

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁷ A61K 31/40	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년10월19일 10-0523112 2005년10월13일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7004109	(65) 공개번호	10-2001-0031179
(22) 출원일자	2000년04월17일	(43) 공개일자	2001년04월16일
번역문 제출일자	2000년04월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB1998/003122	(87) 국제공개번호	WO 1999/20260
국제출원일자	1998년10월19일	국제공개일자	1999년04월29일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 그라나다,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	9722026.3	1997년10월17일	영국(GB)
	9810855.8	1998년05월20일	영국(GB)

(73) 특허권자 유로진 리미티드
영국, 런던 에스더블유1와이 4알비, 12 스트리트 제임스'에스 스퀘어

(72) 발명자 몽고메리, 휴, 에드워드
영국, 런던더블유씨1이6제이제이, 유니버시티스트리트5, 레이니인스티튜트, 센트레포카디오바스쿨라제니틱스, 디파트먼트오브메디슨유니버시티 칼리지런던메디칼스쿨

마틴, 존, 프란시스
영국, 런던더블유1피9엘엔, 토텐햄코트로드, 세인트마틴스하우스

이루사립스키, 조지, 대니얼

영국, 런던더블유씨1이6제이제이, 유니버시티스트리트5, 그랜드플로어, 레
이니인스티튜트, 더울프선인스티튜트포바이오메디칼리서치, 유니버시티
칼리지런던

(74) 대리인 김윤배

심사관 : 한정희

(54) 레닌-안지오텐신계 억제제의 사용

요약

본 발명에서는 레닌-안지오텐신계 억제제가 저산소증 또는 손상된 대사기능 또는 효율과 관련이 있는 상태의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 밝혀졌다. 특히, 이것은 뇌졸중 또는 그의 재발의 치료법, 심근경색의 급성적 치료, 및 수축병 또는 악액질의 치료 또는 예방과 관련하여 사용될 수 있으며, 따라서 노화의 증상 또는 징후의 치료에 유용하다. 이것은 또한 건강 강한 피검자의 기능을 증진시키는데 사용될 수도 있다.

색인어

레닌-안지오텐신계 억제제의 용도

명세서

기술분야

본 발명은 레닌-안지오텐신계 억제제의 사용에 관한 것이다.

배경기술

소모성질환(wasting disease)은 전신성 및 국소성 소모성질환으로 구분될 수 있다. 우선, 전신성 소모성질환을 다루는 데 있어서, 대부분의 질병과정은 충분한 영양소 및 에너지 공급원을 소비하는 능력이 없거나, 신체로부터 이들이 손실되거나 (장을 통해 또는 세포성 물질의 형태로), 또는 이들을 흡수하는 능력이 없음으로 인해 공격적인 전신성 체중손실을 야기시킬 수 있다. 그 밖의 다른 질병들은 영양소 흡수의 감소 또는 영양소 손실의 증가와 전혀 비례하지 않는 현저한 체중손실과 관련이 있다. 이러한 체중손실은 대사작용에 기인한 것일 수 있다. 신장, 간 및 악성 질환의 과정 뿐 아니라 심각한 심부전증은 모두 이러한 부적절한 체중손실과 관련이 있다. 파킨슨 질환 및 증후군과 같은 몇가지 신경 질환도 유사한 관련이 있는데, 이는 이들이 심각한 패혈증 또는 패혈성 쇼크 및 자가면역질환 및 결합조직 장애와 같은 염증성 과정과 관련이 있는 상태이기 때문이다. 이러한 체중손실은 최소한 무능력 상태를 만들 수 있고 또는, 최악으로는 사망율의 증가와 관련이 될 수 있다. 현재 이용되고 있는 치료 및 예방법은 대부분 영양적으로 지지해 주는 것에 초점을 맞추고 있다.

국소성 소모성질환의 경우에는 소정의 근육그룹을 사용하지 않음 (예를들어 근골격 또는 신경적 손상으로 인해)으로 인해 영향을 받는 영역에서 소모(wasting)가 야기될 수 있다. 현재는 이러한 소모를 느리게 하거나 제한하기 위해 통상적으로 사용되거나, 적절한 운동에 의해서나 원인이 된 질병상태가 중지된 후에 이러한 소모의 반전을 촉진시키는 것으로 밝혀져 있는 방법은 없다.

훈련능력 및 적응도를 증진시키기 위해 현재 이용되고 있는 방법은 대부분 훈련패턴을 변경시키는데 초점을 맞추고 있다. 더욱 최근에는 탄수화물, 지방, 비타민 및 아미노산 섭취의 스케일 및 성질에 대한 조작을 이용하는 영양적 보충방법이 제안되었다. 크레아틴 유도체와 같은 다른 기질의 첨가도 사용되었다. 이러한 조정방법의 대부분은 현재 입증되지 않았거나, 영향을 미치지 않거나 단지 미약한 영향만을 미치는 것으로 밝혀져 있다. 안드로겐 및 그밖의 다른 스테로이드 호르몬의 사용을 포함하는 내분비적 조정방법이 시도되었다. 인슐린 또는 성장호르몬의 사용도 어g 역할을 할 수 있다. 그러나, 이러한 치료방법은 허용될 수 없는 부작용 프로파일과 관련이 있을 수 있으며, 또한 이들이 비경구적으로 (통상적으로는 근육주사에 의해) 투여되어야 한다는 단점을 가질 수 있다. 약물학적 조작방법은 현재 이용되지 않고 있다.

심혈관계 및 그 밖의 다른 기관의 기능을 개선시킬 수 있는 가능성은 "전조건화(preconditioning)"라는 현상과 관련하여 알려져 있다. 기관 - 가장 명료하게는 심장 -을 단기간 동안 감소된 혈류 또는 산소공급에 노출시키는 것은 다른 경우라면 세포 또는 기관 그 자체에 치명적인 것으로 입증될 수 있는 이차적인 더 격렬한 유사한 상황에 대한 방어작용을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 현재 이 방법을 모사할 수 있는 약리학적 제제를 확인하기 위한 노력으로 많은 연구가 행해지고 있으나, 일상적인 임상실습에서 이용할 수 있는 것은 없다.

레닌-안지오텐신계 (RAS) 및 그의 성분들은 다음과 같이 기술될 수 있다. 간략하면, 신장 방사구체 기관의 세포들은 (간에서 합성된) 알파-2 글로불린 안지오텐시노겐에 작용하여 안지오텐신 I (AI)을 생성시키는 아스파르틸 프로테아제 레닌을 생산한다. 이러한 비승압제(non-pressor) 데카펩타이드는 펩티딜디펩티다제 안지오텐신-전환효소 (ACE)와 접촉함으로써 안지오텐신 II (ATII)로 전환된다 ((1)에서 검토됨). ATII는 알도스테론의 방출을 자극하며, 또한 강력한 혈관수축제이다. 따라서, 레닌-안지오텐신계는 혈압의 유지 및 조절과 염류 및 물 대사의 조절에 있어서 중요하다. 레닌, 안지오텐신 및 ACE는 또한 심장(2) 및 혈관을 포함한 심혈관조직에서 안지오텐시노겐(3-5)과 같은 이 계의 성분용 mRNA를 갖는 것으로 확인되었다. 안지오텐신 II의 수용체는 혈관 평활근 세포(6)상에서 발견되었다. 따라서, RAS는 조직들 내에서 국소적인 파라크린 기능을 가질 수 있으며 ((7, 8)에서 검토됨), 상이한 성분들의 발현은 나트륨 제한과 같은 병리생리학적 자극에 의해 변경될 수 있다 (5). 동력학적 연구에서는 순환 안지오텐신 I 및 II의 대부분이 신장 및 비-신장 조직(9-11) 모두로부터 유도되는 것임을 시사하였다 (9-11).

ACE는 카복실 말단 His-Leu 디펩타이드로부터 디펩타이드의 가수분해 분열을 통해 불활성 데카펩타이드 ATI로부터 활성 옥타펩타이드 ATII로의 전환을 촉진시키는 아연 메탈로-프로테아제이다. 이것은 또한 2개의 연속적인 디펩타이드 가수분해 단계에 의한 브래디키닌 (새로운 혈관확장제)의 불활성화를 촉진시키며, 이와 관련하여 ACE는 키니나제 II로도 알려져 있다.

대부분의 동물종 (예를 들어 매뚜기 및 연골어)에 있어서, 레닌-안지오텐신계 (RAS) 성분들의 존재는 이들이 통상적인 순환 RAS의 역할과는 다른 몇가지 역할을 가져야 함을 시사한다. 이 기능은 수백만년에 걸쳐 계통발생학적으로 보존되도록 하기 위해 기본적이며 중요한 것임에 틀림없다. 실제로, 완전한 레닌-안지오텐신계는 현재 다수의 인간 (및 동물) 조직내에 존재하는 것으로 생각되고 있으며; 이들 조직내에서 RAS 성분의 생리학적-반응성 유전자 발현, ATII의 국소적 생성, ATII 수용체의 존재 및 이들 수용체가 생리학적으로 활성인 것에 대한 증명은 모두 밝혀져 있다. 즉, 안지오텐시노겐 메신저 RNA (mRNA)는 신장, 신경 및 혈관 조직에서 확인되며, 국소적인 합성은 간질액(10) 중에서 그의 농도에 강력한 영향을 미칠 수 있다. 레닌 mRNA (12) 및 생성물 (13)은 배양된 포유류 혈관 평활근 세포에서 및 혈관벽(13) 전체에 걸쳐서 발견되며, 랫트의 회장(ileum), 뇌, 부신, 비장, 폐, 흉선 및 난소에서 발견된다. 간의 레닌 유전자 발현은 생리학적으로 반응성이며, 나트륨 결손 또는 캡토프릴 투여에 의해 3배로 증가한다 (14).

비-레닌 안지오텐시노제나제도 역시 조직 내에 존재할 수 있다. 레닌-유사 활성을 갖는 중성 아스파르틸 프로테아제는 개의 뇌(15, 16)에서 밝혀졌다. 몇가지 (예를 들어 토닌, 엘라스타제, 카텝신 G 및 조직 플라스미노겐 활성화제)는 안지오텐시노제(16)로부터 직접 ATII를 분할시킬 수 있다.

ACE 발현은 혈관 내피에서 뿐만 아니라 소장 상피, 부고환 (17) 및 뇌 (15)에서도 높은 수준으로 일어난다. 조직-특이적/연령-관련된 ACE 유전자 전사는 신장조직 (여기에서 매우 높은 근위세뇨관 상피 발현이 있다), 및 심혈관, 간 및 폐 조직 (18)에서 일어난다.

이러한 국소적 계는 사실상 파라크린일 수 있는데, ATII의 수용체는 전통적으로, 세포 표면에 존재하여 엔도크린 및 파라크린 ATII 효과의 트랜스덕션 (transduction)을 가능하게 하는 것으로 기술되어 있다. 그러나, 진정한 오토크린계 (autocrine system) (세포내 생성 및 작용)도 또한 존재할 수 있다. ATII 수용체는 또한 세포핵 상에 존재할 수도 있다. ATII의 특이적 결합부위는 유전자 전사를 조절할 수 있는 세포성 크로마틴 상에 존재한다 (19, 20).

RAS 활성을 억제하는 다수의 제제들이 시판되고 있거나 연구단계에 있으며, 이들중의 대부분은 두가지의 광범한 부류, 즉 일반적으로 "-프릴 (pril)" 또는 활성 대사산물인 경우에는 "-프릴라트 (prilat)"로 끝나는 공인된 명칭을 갖는 안지오텐신-전환효소 억제제, 및 일반적으로 "-사르탄 (sartan)"으로 끝나는 공인된 명칭을 갖는 안지오텐신 수용체 (더욱 구체적으로, 현재는 AT₁ 수용체)에서의 길항제에 속한다. 또한, 중성 엔도펩티다제 억제제로서 알려져 있는 약물 부류에 대한 중요성이 증가할 가능성이 있으며, 이들 중의 일부는 또한 ACE-억제효과 또는 RAS 활성을 저하시키는 가능성을 가질 수 있다.

브링크 (Brink) 등 (21)은 안지오텐신 II가 랫트에 있어서, 혈압에 대한 그의 효과와는 별도로 대사효과를 가질 수 있음 (생체내 실험작업)을 시사하였다.

이것은 안지오텐시노젠 유전자 발현이 비만 랫트에서는 그들의 동등한 마른 종과 비교하여 지방조직에서 상이하게 조정된다는 증거이다 (22).

ACE 억제제는 높은 작업량에서는 토끼의 뒷다리 산소소비량을 증가시키지만 더 낮은 작업량에서는 증가시키지 않는다 (23).

ACE 억제제 (ACEI)는 상대적 인슐린-내성을 나타내는 비만 랫트종의 골격근내로의 인슐린-의존성 글루코즈 흡수를 증가시키며 (24), 이것은 키닌-의존성일 수도 있다 (25). 이 연구에서 글루코즈 수송체 레벨은 상승하였으며, 이것은 이들이 당뇨병 랫트 심장에서 AT₁ 수용체 길항작용에 의해 유지되기 때문이었다 (26).

ATII는 랫트의 뒷다리 O₂ 사용 및 연속장력을 증가시킨다 (27). 이 문헌에서는 이 효과가 직접적인 대사효과가 아닌 혈류 또는 신경전달에 대한 효과에 기인하는 것일 수 있다고 결론을 내리고 있다.

개의 심부전증의 경우에, 피로-내성 섬유는 ACE 억제제 요법에 의해 보존된다 (28). 랫트에서는 모세혈관 밀도가 유지되고, 콜라겐 용적은 감소하였다 (29, 30).

키니나제 (예를들어 ACE)는 인간의 골격근의 세포막에 존재하는 것으로 밝혀졌다 (31). 그래서, 골격근 RAS가 존재할 수 있다 (32).

시험관내에서, ACE 억제제는 심근 산소 이용의 증가를 야기시킨다. 이것이 증가되거나 감소된 효율에 기인한 것인지 여부는 불분명하다 (33). 이 작업은 심근의 근육추출물에 관련된 것이다. 이 효과는, 안지오텐신 II가 키닌 방출을 조정 (및 증가)할 수 있다는 사실에도 불구하고 감소된 키닌 분해 및 따라서, 증가된 키닌 레벨에 기인한 것일 수 있다 (34).

그밖의 다른 문헌들은 근육 동작 또는 대사에 관한 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II의 효과를 시사하고 있지만, 이들은 모두 이 효과가 영양적 혈류에 있어서의 변경에 의해 조정된다고 결론을 내리고 있다 (35, 36).

인간의 전완(前腕; forearm)에서, RAS의 직접적인 효과 또는 실행에 관한 효과는 역시 상세히 설명되지 않았지만, 키닌은 혈류 및 글루코즈 흡수를 증가시킨다(37).

로사르탄 (AT₁ 길항제)은 인간의 골격근에서 인슐린 감수성을 개선시킨다 (38).

그밖의 다른 문헌들은 심부전증이 있는 경우에는 근육에너지 균형에 있어서 ACE 억제제의 유의한 효과가 없다고 시사하였다 (39). ACE 억제제는 이튿차 측력계에서 20명의 학생들의 인식 작업능력 또는 최대 작업능력을 변화시키지 않았다 (40).

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 레닌-안지오텐신계가 세포성 대사효율의 조절, 심장 및 골격 근육과 같은 조직계의 역학적 효율, 및 심장 및 골격 근육의 성장의 조절에 관련되는 것을 발견했다. 이러한 관찰은 이 시스템의 활동을 하향 조정가능하게 하여 (따라서, 물질 안지오텐신 II의 작용을 감소시키고, 키닌의 활동을 증가시킴)대사효율을 증대시키고 조직의 역학적 능력을 증대시킨다. 이러한 증대는 소모가 관련되는 질병 (심각한 염증상태, 심각한 심부전증 및 악성상태를 포함)의 관리, 산소공급이 저하된 기간에 조직에 대한 상대적 방어를 제공하는 능력, 및 인간 및 동물의 신체적 기능을 증강시키는 능력을 제공한다. 요약하면, 본 발명은 이전에 알려지지 않았던 RAS-억제제의 효과, 즉 대사기능 또는 효율을 증진시키는 발견에 기초한 것이다.

대사기능 또는 효율에 있어서의 개선은 수요에 비해 낮은 산소공급의 존재하에서 세포기능 및 생존율의 개선, 인간의 골격 및 심장 근육의 역학적 능력의 증강, 및/또는 영양적 상태의 증진으로 나타날 수 있다.

따라서, 본 발명은 a) 악성질환에서의 악액질, 급성 및 만성 패혈증, 만성 간질환, 말기 신장질환, AIDS 및 면역계 장애와 같은 소모성질환, 및 심부전증의 치료 및 예방; b) 심혈관 적응도, 인간의 신체적 행동 및 신체적 지구력의 증진 및 이들 과

라미터의 유지를 도와줄 뿐만 아니라 (이것은 개인의 신체적 훈련 및 특히 심근성형술과 같은 치료목적을 위한 근육의 훈련에 적용한다) 이들 파라미터가 신체적 훈련에 대해 반응하는 능력의 개선; c) 근육 및 지방 함량을 변화시킴으로써 운동과 관련된 신체 구성 및/또는 형태학의 개조에 영향을 미치도록 하는 적용분야를 갖는다.

이들 분야에서는 새로운 방법론이 필요하다. 이러한 필요성은 특히 인간에게 적용되지만, 필요에 따라 다른 포유동물의 치료에 적용할 수도 있다.

특히, 본 발명은 낮은 독성 및 부작용 프로필을 가지며, 장내로 또는 비경구적으로 투여할 수 있고, 인간 신체행동의 조정을 가능하게 하는 유효한 약제의 이용성을 이용한다. 이것은 다음과 같은 4가지 주된 영역으로 구분될 수 있다:

- a) 향상된 운동 위업 및 손상을 입은 후에 기능 및 성능의 더 빠른 회복을 포함하는 운동 분야;
- b) 증강된 신체 능력이 중요할 수 있는 군대 및 사회적 상황, 예를 들어 군인, 소방수 및 경찰대들이 직면하는 상황;
- c) 고지와 같은 산소 공급이 감소된 환경에서 및 낮은 조직 산소전달과 관련된 질병상태에서 행동의 증진; 및
- d) 장기간의 기계적 환기 후에 호흡기 근육 훈련 및 호흡기 근육 기능의 회복을 증진시킴으로써 중환자실에서의 기계적 환기로부터 벗어나는 것을 도와줌.

개선된 신체적 적응도는 임무를 완수하는 능력을 개선시킨다. 심혈관 및 심호흡 적응도는 또한 심혈관적 원인으로 인한 사망율(morbidity) 및 질병률의 감소와도 관련이 있다.

본 발명에 따라 약제는 전-조건화와 관련하여 나타낸 유형의 임상적 상황이 있는 경우에, 이러한 상황의 위험에서 (예를 들어, 뇌졸중 또는 심장 발작의 위험이 있는 경우 또는 관상혈관성형술 또는 심폐바이패스와 같이 낮은 산소전달과 관련된 절차가 수행되려고 하는 경우) 개체에 적용하였을 때, 조직손상(예를 들어, 뇌 또는 심장)을 제한하기 위해 사용될 수 있다. 이 효과는 또한 전체적으로 (조직-특이적이 아니라) 낮은 산소전달에 노출될 위험이 있거나, 이러한 노출을 겪고 있는 개체에게서 세포 및 조직에 대한, 궁극적으로는 생명에 대한 방어작용을 제공할 수 있다. 이러한 개체에는 높은 고도에 있는 산악인 (뇌 및 신장을 포함한 이들의 기관의 기능이 개선됨으로써 이들에 대한 손상이 방지된다) 및 심각한 순환부진이 있는 개체가 포함된다. 역시 유의할 수 있는 심각한 저산소혈증이 있는 그밖의 다른 개체에는 심각한 폐질환 또는 현저한 저산소혈증과 관련된 순환장애가 있는 개체가 포함된다. 이러한 상태에는 폐렴과 같은 감염증, 성인성 호흡곤란증후군, 폐색전성 질환, 폐섬유증, 아이젠먼거 증후군 및 심장 좌우단락이 포함된다.

근육기능의 역학적 효율 (및 따라서 신체의 대사 요구) 뿐만 아니라 조직의 대사효율을 변경시키는 것은 체지방 이용에 변화를 야기시킬 수 있다. 또한, 근육 역학적 효율의 조정은 근육 성장을 변경시킬 수도 있다. 이러한 방식으로, 대사효율을 개선시킴으로써 운동훈련 기간 및 변경된 식사 섭취에 대한 신체 형태학의 반응을 변화시킬 수 있다. 이러한 개선은 또한 근육에 대한 직접적인 영양효과를 가질 수 있는 시스템을 개선시킬 수 있고, 따라서 이차 기전에 의해 골격근 성장을 변화시킬 수 있다. 대사효율에 있어서의 개선은 또한 심한 운동 또는 압력 부담에 대한 반응으로 심장 성장을 제한할 수 있다.

본 발명과 관련하여 특히 중요한 특정 분야는 전체적인 허혈을 포함한 허혈, 신장 및 장 허혈, 뇌졸중, 불안정한 협심증, 안정한 협심증, 심근경색 (발생 직후), 말초혈관 질환, 뇌성마비, 호흡곤란 증후군을 포함한 만성 또는 급성 호흡기 질환 (저산소혈증과 연관될 수 있다), 간질성 폐질환, 저산소혈증, 폐성심, 폐와 전신순환 사이에 단락(shunt)을 포함하는 질환, 생체기관의 관류저하를 야기시키는 병태, 심장정지, 수막염균에 의한 패혈증을 포함한 패혈성 상태, 겸상적혈구빈혈, CO 중독 및 의식상태로부터의 인공호흡의 영향을 치료하고 예방하는 것이다. 중요하고 유용한 사용은 모체에 투여하여 출산중의 저산소증을 예방함으로써 신생아에게 뇌손상이 일어날 수 있는 기회를 잠재적으로 감소시키는 것이며, 이것은 특히 출산이 어려울 것으로 예상되는 경우에 적절하다.

이하에 제시된 증거는 미토콘드리아 기능에 관한 RAS 억제제의 효과가 본 명세서에 제시된 이론과 일치하는 것임을 시사하는 것이다. 이것은 또한 심장질환에 있어서의 이러한 제제의 유용성을 설명하지만, 그들의 유용성의 범위를 예를 들어 뇌, 간, 신장 등 및 골격근에서 비-심장적 사용까지 넓힌다. 세포들은 감소된 산소 이용율의 조건하에서 효과적으로 기능을 발휘할 수 있으며, 및/또는 산소를 더 효율적으로 이용할 수 있다. 따라서, 뇌졸중 또는 그의 재발의 치료 또는 예방과 관련하여 혈병 또는 출혈 주위의 산소-결핍 세포의 명암선(penumbra)은 더 효율적으로 기능을 발휘할 수 있다. 뇌졸중은 그 기원이 혈전성이거나 출혈성이거나, 뇌혈관성이거나, 사고에 의한 것일 수 있다. 또한, RAS-억제제는 이식된 기관의 수송 또는 생존에 유의할 수 있다.

본 발명은 일반적으로 불리한 병태의 치료, 처치 및 또한 예방에 있어서 유용하다. 본 발명은 이러한 병태와 관련된 증상, 예를 들어 소모를 치료하는데 유용하다. 본 발명은 또한 피검자가 통상적으로는 건강한 것으로 간주되는 경우, 즉 어떤 특별히 불리한 병태가 언급되지 않은 경우에 능력을 증진시키는데에도 유용성이 있다. 특히 중요한 한가지 분야는 노화인데, 즉 피검자가 질병에 걸리거나 걸리지 않을 수 있지만 본 발명의 사용으로 피검자의 복지에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.

RAS 억제제는 혈압이 상승된 피검자에게 투여되어 왔으며, 이것은 본 발명과 관련된 효과를 제공하는 것일 수도 있다. 본 발명의 관점은, 이러한 제제가 피검자가 정상혈압을 갖는 경우에 유용할 수 있으며, 이 효과는 혈압에 관한 어떠한 영향과 무관하다는 사실이다. 본 발명은 혈압의 과도한 감소가 일어나지 않거나 또는 이것이 문제가 되지 않는 경우에 중요하다.

도면의 간단한 설명

도 1은 심장근육세포를 36시간 동안 1 μM 리시노프릴로 전처리한 후에 심장근육세포에서 미토콘드리아-특이적 프로브로서 사용된 로다민 123 (Rh123)의 형광의 증가를 대조군과 비교하여 나타낸 그래프이다.

도 2는 랫트 심장근육세포를 다양한 시간 동안 1 μM 리시노프릴로 처리한 후에 심장근육세포에서 미토콘드리아-특이적 프로브로서 사용된 5,5',6,6'-테트라클로로-1,1',3,3'-테트라에틸벤즈이미다졸로카보시아닌요오다이드 (JC-1)의 형광에 있어서의 변화를 나타낸 그래프이다 (적색 형광 ●, 녹색 형광 ○, 적색 대 녹색 형광의 비 □).

도 3은 만성심부전증, AIDS, 간경화증 및 암에 기인한 다양한 악액질 병태에서의 안지오텐신 II 혈장레벨을 비교하여 나타낸 그래프이다 (막대는 왼쪽에서 오른쪽으로 AIDS 악액질 (n=6), 암악액질 (n=7), 심장 악액질 (n=17), 특발성 악액질 (n=2), 간경화 악액질 (n=6), 영양불량 (n=6) 및 비-악액질성 심부전증 (n=11)에서의 안지오텐신 II 혈장레벨).

실시에

본 발명을 이용하여 어떠한 RAS에 대해서도 영향을 미칠 수 있다. 다른 조직들 중에서 뇌, 혈관벽, 심장, 장, 간 및 신장에서 국소조직 레닌-안지오텐신계가 제안되었다.

상기 RAS의 각종 성분을 기술함으로써, 계가 여러가지 포인트에서 억제될 수 있음이 명백해질 것이다. 원칙적으로, RAS 계를 어떤 적절한 포인트에서라도 억제하는데 생리적으로 이용가능하며 활성이 있는 충분히 비독성인 화합물이라면 어떠한 것이라도 본 발명에서 사용될 수 있을 것으로 예상된다. 본 발명은 이러한 모든 제제 (단독으로 또는 서로 및/또는 다른 부류의 약리학제제와 조합해서), 및 또한 생체내에서 RAS 활성을 억제하는 활성제제로 전환되는 프로드럭을 투여하는 것을 포함한다. RAS 억제는 전체적인 억제될 필요는 없으며, 단지 본 발명에서 유익하기에 충분한 억제 만이 필요한 것임을 주목해야 한다. 실제로, 본 발명을 실시하는데 사용되는 현재의 지식으로는 시판되고 있거나 혈압강하효과에 대하여 연구중에 있는 공지의 RAS 억제제라면 어느것이라도 바람직하다.

레닌-안지오텐신계의 다수의 억제제가 영국에서 인간에게 사용할 목적으로 승인되거나 연구중에 있으며, 이들은 본 발명을 실시하는데 사용하기에 바람직한 화합물이다. 이들은 ACE-억제제인 퀴나프릴, 캡토프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 트란돌라프릴, 에날라프릴, 모엑시프릴, 포시노프릴, 라미프릴, 실라자프릴, 이미다프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 베나제프릴, 알라세프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴라트 및 모벨티프릴이 포함된다. 적합한 안지오텐신 II-억제제에는 로사르탄, 발사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 타소사르탄 및 텔미사르탄이 포함된다.

언급된 구체적인 화합물들은 그들의 유리 형태로, 예를 들면, 경우에 따라서 유리산 또는 염기로서 본 발명에 따라 이용될 수 있으며, 이들은 필요에 따라 산부가염, 에스테르, N-옥사이드 또는 그밖의 다른 유도체로서 이용될 수도 있다. 적합한 프로드럭 (그들 자체가 활성 또는 불활성임과 관련없이)의 사용 및 RAS 억제제의 활성 대사산물의 사용도 또한 본 발명의 범위내에 포함된다. 예를 들어, 알라세프릴은 캡토프릴의 프로드럭이며, 에날라프릴라트는 에날라프릴의 활성 대사산물이다.

ACE 억제제 및 안지오텐신 II-수용체 길항제가 현재 본 발명에서 사용하기에 적합한 약물의 가장 광범하게 개발된 부류이지만, 본 발명을 이들의 사용으로 제한하고자 하는 것은 아니다. RAS 계의 다른 억제제들에는 레닌 억제제 및 중성 엔도펩티다제 억제제가 포함된다. ACE 억제제는 ATII 형성의 감소 및 키닌 대사의 감소 모두를 통해 작용할 수 있다. 그밖의

다른 제제들도 키닌 분해를 억제할 수 있으며, 그것만으로 유사하게 유익한 효과를 갖는다. 이러한 부류의 약물에는 중성 엔도펩티다제의 억제제가 포함되는데, 이들 중의 일부는 또한 ACE-억제특성을 갖는다. 따라서, 본 발명은 키니나제-억제제 및 키닌 수용체 길항제 (예를 들어 브래디키닌) 모두의 사용을 포함한다.

대부분의 환경하에서, 전신적 효과 (예를 들어, 저하된 혈압, 저하된 심장 전부하 또는 후부하, 및 혈관확장) 및 그밖의 다른 조합된 효과 (예를 들어, 심실 리모델링)를 갖는 RAS에 대한 이러한 길항제의 조직/대사효과의 조합이 중요할 수 있다. 이러한 환경은 고혈압, 말초혈관 질환, 심부전증 또는 심장비대가 있는 환자의 치료시에 있을 수 있다.

정압성 피검자 또는 저혈압 개체 (다른 약물의 효과로 인하거나, 자연적인 표현형이거나, 또는 패혈증이나 패혈성 쇼크와 같은 질병상태로 인한 것임)에 있어서, 혈압의 추가 저하 또는 RAS 길항제의 다른 전신 효과는 불리할 수도 있다. 이러한 환경하에서는, 지질친화성(lipophilic)이거나 더욱 고도로 지질친화성인 제제의 사용이 전신계 혈압에 영향을 미치지 않고 조직-RAS 억제를 이룰 수 있도록 하는데 유리할 수 있다. 동물에게서 이렇게 될 수 있는 경우는 여러 그룹에 의해 밝혀졌다. 실제로, 현저하게 고혈압인 동물 모델에서 조차도, 랫트에게 투여된 5 µg/kg/일의 라미프릴은 수축기 혈압에 대해 영향을 미치지 않았다. 매우 저용량의 지질친화성 ACE 억제제를 사용하는 이러한 기술은 또한 인간에게도 적용되었는데, 즉 저용량의 라미프릴은 전신계 혈압에 대해서는 어떠한 기록할 만한 영향을 미치지 않으면서 현저한 생물학적 효과를 제공할 수 있었다 (41).

본 발명은 반드시 비지질친화성이거나 단지 중간정도의 지질친화성을 가지지만, 적절한 유도체화와 같은 방법에 의해 화학적으로, 또는 지질친화성 담체 또는 전달계로 제제화하는 것과 같은 방법에 의해 물리적으로 더 지질친화성이 되는 화합물의 사용을 포함한다.

상술한 바와 같은 활성을 갖는 화합물들은 본 발명에 따라서 대사기능 또는 효율을 증진시키고, 그리하여 개선된 생화학적 및 역학적 기능을 증진시키는데 유용하다. 이것은 개선된 혈액공급 (및 따라서 기질공급); 증가된 기질흡수 (예를 들어, 글루코즈 또는 산소의 흡수); 및/또는 이들 기질을 사용하는데 있어서의 개선된 세포효율 (예를 들어, 산소 또는 대사기질을 덜 사용하기 위한 동일한 역학적 또는 생화학적 작업의 성취)을 포함할 수 있는 여러가지 기전 (상기)을 통해 이루어질 수 있다.

첫번째 두가지 예는 개선된 대사기능으로 간주될 수 있으며, 세번째 것은 개선된 대사효율로 간주될 수 있다.

특히, 본 발명은 일반적으로 부적절한 필요성이 있었던 상기 검토한 것과 관련하여 이들 병태를 치료하고, 이들 상황을 다루는데 유용할 것으로 예상된다. 이들에는 소모성질환을 치료하고, 훈련능력 및 적응도를 증진시키고, 신체 구성 및/또는 형태학을 변화시키는 것이 포함된다. 일반적으로, RAS 억제제는 유효하며 허용되는 어떠한 용량으로도 투여될 수 있으며, 최적용량 및 투여방식은 본질적으로 통상적인 실험작업에 의해 과도한 어려움 없이 설정될 수 있다. 몇가지 일반적인 지침에 따르면, 궁극적으로 본 발명의 범위내에서 다양한 병태에 대한 각각의 약물의 적절한 용량 및 투여방식은 임상 의 또는 의사의 의해 조절된다. 일반적으로, 본 발명에서 유용한 화합물은 경구치료법 (구강을 통해) 또는 장치료법 (비위장(nasogastric), 비장(nasoentric) 또는 다른 장공급관을 통한 투여), 또는 예를 들어 비경구적 영양 백(bags)에 화합물(들)을 첨가함으로써 정맥내와 같은 비경구적 치료법에 의해 투여될 수 있다.

전신성 소모성질환: 심각한 심장, 신장, 간장 및 악성 질환, 호흡기 질환, AIDS, 및 심각한 패혈증 (또는 패혈성 쇼크) 및 자가면역 및 결합조직과 같은 만성 또는 급성 염증 반응을 포함한 다양한 질병의 과정은 대사기전을 통한 전신적인 체중손실을 야기시킬 수 있는 것으로 논의되어 왔다. 본 발명은 상술한 바와 같이 RAS 억제제를 사용하여 이러한 병태를 예방 또는 치료할 수 있다. 저용량의 이러한 제제 (예를 들어 ≤1.25 mg의 라미프릴)가 유효할 수 있을 것으로 예상된다. 그러나, 원칙적으로 심부전증의 치료에 사용된 것과 유사한 전략, 즉 투여량을 최대허용량까지 안정적으로 증가시키는 방법이 가장 잘 사용될 수 있을 것으로 보인다. 치료시에 주된 제한요인은 다음과 같은 것일 수 있다:

a. 다른 제제 또는 다른 부류의 제제로 바꾸어 줄 수도 있지만, ACE 억제제로 치료한 일부의 개체에서 기침의 발현; 및/또는

b. 현저한 혈압강하. 2.5 mg 라미프릴의 용량 (또는 다른 제제의 등가량)에서 일차투여시의 혈압강하는 급성 심근경색의 치료 실험시에 위약(placebo)에 의해 나타난 것과 동일한 빈도로 나타나는데, 이것은 대부분의 경우에 이러한 종류의 용량이 안전할 것임을 시사하는 것이다.

위급하게 혈관확장된 환자 (예를 들어 패혈성 쇼크가 있는 환자)에 대해 적절한 용량은 당업자에게 알려진 적당한 프로토콜에 따라서 및/또는 개개 환자에 대한 역가측정에 의해 설정될 수 있다.

국소성 소모성질환: RAS 억제제의 용량은 심부전증 또는 고혈압 치료시에 사용하는 것으로 각각의 제제에 대해 공표된 범위내의 최대 허용 용량일 수 있다. 저용량 (예를들어 1.25 mg 라미프릴)은 상술한 바와 같이 현저한 혈압 강하 효과 없이 유익을 제공할 수 있다.

전-조건화: 적합한 예방적 전략은 기관허혈의 위험이 있는 환자 (예를들어, 심근경색 또는 뇌졸중의 현저한 위험이 있는 환자)에게 상기 제제의 정규 용량을 투여하는 것을 포함한다. 약한것으로 이미 알려진 심장, 골격근 (예를들어, 절름발이) 또는 뇌혈류를 갖는 환자도 이 치료에 의해 대사효율을 증진시키고, 혈관재생이 고려될 수 있을 시간까지 위급한 허혈성 세포에 대한 세포방어를 제공함으로써 유익한 결과를 얻을 수 있다. 제제의 용량은 심부전증 또는 고혈압 치료시에 사용하는 것으로 각각의 제제에 대해 공표된 범위 내의 최대 허용 용량으로 분류된다. 저용량 (예를들어 1.25 mg 라미프릴)은 상술한 바와 같이 현저한 혈압 강하 효과를 전혀 나타냄이 없이 유익을 제공할 수 있다. 비경구적 제형을 사용하여 이러한 허혈을 앓고 있는 환자 또는 혈관성형술 또는 심장바이패스와 같이 허혈을 야기하는 병을 앓고 있는 환자에게 보호를 제공할 수 있다.

훈련능력 및 적응도의 증진: RAS 억제제의 용량은 심부전증 또는 고혈압 치료시에 사용하는 각각의 제제에 대해 공표된 범위내의 최대 허용 용량으로 투여될 수 있다. 저용량 (예를들어 1.25 mg 라미프릴)은 상술한 바와 같이 현저한 혈압 강하 효과를 전혀 나타냄이 없이 유익한 효과를 제공할 수 있다. 말초혈관 질환이 있는 환자에게 RAS 억제제를 투여함으로써 본 발명에서 기대되는 기전들의 조합으로 인해 운동지구력 및 가능하게는 수족의 활동성을 개선시킬 수 있을 것으로 예상된다.

신체 구성 및/또는 형태학의 변화: RAS 억제제의 용량은 심부전증 또는 고혈압 치료시에 사용하는 각각의 제제에 대해 공표된 범위내의 최대 허용 용량으로 투여될 수 있다. 저용량 (예를들어 1.25 mg 라미프릴)은 상술한 바와 같이 현저한 혈압 강하 효과를 전혀 나타냄이 없이 유익한 효과를 제공할 수 있다.

제형 및 투여에 관한 한, 본 발명에서 유용한 각종 약물들은 현존하고 있는 것과 동일한 제형으로 투여될 수 있을 것으로 기대된다. 저용량 라미프릴에 대해 기술한 바와 동일한 방식으로 현저한 전신적 혈압 강하 효과 없이 주로 조직-효과를 나타낼 수 있도록 하는 명백한 의도를 갖거나, 국소조직 전달을 위해 또는 정맥내 또는 동맥내 투여를 위해 새로운 제형이 개발될 수 있다. 현재는 이들 제제의 대부분이 경구투여에 중점을 두고 있다. 그러나, 전신적인 비경구투여가 가능한 제형은 위급한 질병 또는 상기 지적인 바와 같이 혈관폐색 또는 저혈류의 원인이 되는 방해를 받고 있는 환자를 치료하는 능력을 증가시킬 수 있다. 또한, 새로운 제형 (예를들어, 이미 언급된 바와 같은 국소송달을 위한 제형)이 이용되게 될 수도 있다.

활성제제의 투여는 어떠한 적합한 경로로도 이루어질 수 있다. ACE 억제제에 대해 통상적인 것으로서, 적어도 경구투여가 특히 예방적 또는 방어적 효과를 얻기 위한 목적에 바람직할 수 있다. 특정한 조건하에서, 특히 더 즉각적인 효과가 요구되는 경우에는 정맥내 투여가 바람직 할 수 있는데, 예를들어 경색이 막 일어난 피검자에게는 활성제제를 리모델링을 목적으로 하는 것이 아니라 국소적인 산소수요를 경감시키고, 이렇게하여 치료를 용이하게 하기 위해 정맥내로 투여할 수 있다. 정맥내 투여에 적합한 제형은 당업자에게 명백할 것이다.

최적용량은 실험적으로 및/또는 임상적으로 설정될 수 있기 때문에, 상기한 설명에서 지시 용량은 단지 예로서 제시된 것이다. 본 발명에 따라 유용한 용량은 최적 혈압강하 용량 이하이거나, 유효 혈압강하 용량 이하일 수도 있음에 주목하여야 한다.

투여의 최적 빈도 및 치료기간도 또한 실험적으로 및/또는 임상적으로 설정될 수 있다. 역시 예를들어, 경구용 라미프릴은 적절한 기간 동안 하루에 한번 투여될 수 있다. 본 발명에서 유용한 그밖의 다른 화합물들의 투여빈도는 변화될 수 있으며, 여러 다른 것들중에서도 특히 해당하는 화합물의 약력학에 따라 달라진다.

본 발명은 피검자에게 레닌-안지오텐신계의 억제제를 투여하는 것으로 이루어지는 대사기능 또는 효율을 증진시키는 방법을 제공할 수 있다. 억제제는 일반적으로 비독성이거나 단지 허용할 수 있을 정도의 독성이 있지만 대사기능 또는 효율 (또는 물론 둘다)을 증진시키는데 유효한 양으로 투여된다. 피검자는 일반적으로 인간이지만, 인간 이외의 동물도 본 발명에 의해 유익한 결과를 얻을 수 있다. 대사기능 또는 효율의 증진은 예를들어 치료학적, 예방적, 사회적, 군사적, 오락적 또는 그밖의 다른 목적을 위해 수행될 수 있다. 이러한 치료방법의 바람직한 특징은 상술한 바와 같다.

본 발명의 다른 관점에는 다음과 같이 것이 포함된다:

피검자에게 레닌-안지오텐신계의 억제제를 투여하는 것으로 이루어지는 건강한 피검자에게서 대사적 훈련능력 또는 적응도를 증진시키는 비치료학적 방법일 수 있는 방법; 및

피검자에게 레닌-안지오텐신계의 억제제를 투여하는 것으로 이루어지는 건강한 피검자에게서 그들의 신체 구성 및/또는 형태학을 변화시키는 비치료학적 방법일 수도 있는 방법.

본 발명이 사용될 수 있는 상황을 설명할 목적으로, 산악인들은 그들의 훈련능력을 개선시키고, 출발하기 전에 어떠한 부작용이 있는지 인지하고, 그들의 조직에 약물을 투여시키기 위하여 출발 전 훈련중에 4주 동안 저용량 (1.25-2.5 mg)의 라미프릴을 복용할 수 있다. 이들은 원정중에도 약물의 섭취를 계속한다.

또 다른 예는 환기장치에 관해 상해를 입은 노인 환자인데, 이들에게는 단기작용 ACE 억제제 (캡토프릴)의 시험용량을 투여할 수 있으며, 부작용 (예를들어 신장기능의 저하 또는 혈압의 강하)에 대해 관찰한다. 그 후, ACE-억제제 (비위장적으로 투여)의 용량을 최대 허용 용량 (예를들어 20 mg bd 또는 에날라프릴 또는 10 mg od 라미프릴)으로 증량시킨다. 이 방법은 예상되는 근육 소모 (보편적인 전신성 소모, 및 폐기위축으로 인한 국소성 소모 둘다)를 늦추도록 하는 것을 목적으로 한다.

환자는 수술 후에 동일한 방식으로 치료될 수 있다. 기계적 환기보조를 서서히 줄임으로써 호흡기근육을 '훈련'시키는데, 이 훈련은 ACE 억제제의 치료학적 사용에 의해 증진된다.

유사한 투여방식은 전신계 염증반응 증후군과 관련된 성인성 호흡곤란증후군으로 인한 심각한 폐손상 또는 심각한 흡연-관련 폐질환에 기인하여 전신적으로 낮은 산소 레벨을 갖는 환자의 치료에 적합할 수 있다. 이것은 또한 관상 혈관성형술을 받은 환자에 사용될 수도 있는데, 예를들어 관상 혈관 폐색을 앓고 있는 환자에게 치료 전에 4주 동안 라미프릴을 투여할 수 있으며, 추가 상황의 위험이 있거나 말초혈관 질환을 갖는 환자에 대해서도 고려된다. 또한, 이것은 대퇴동맥 폐색을 앓고 있으며 혈관조영술을 받은 환자를 조치하는데 사용될 수 있는데, 혈전용해제의 주입액을 동일한 부위에서 동맥내 ACE 억제제와 함께 대퇴동맥내로 직접 투여하여 재관류가 일어날 때에 근육의 생존력을 개선시킨다. 적합한 치료대상의 또 다른 예는 운동을 하거나 체중을 감소시키기 힘든 것으로 밝혀진 과체중인데, ACE 억제제는 집중적인 운동훈련 프로그램과 병용하여 투여될 수 있다. 또 다른 적합한 환자는 일생을 통해서 과도한 흡연을 하였으며 단지 150 야드의 거리에서 간헐성 과행증을 앓고 있는 환자이다.

본 발명은 또한 TB, HIV, 홍막삼출액, 수막염, 간염, 천공된 위궤양, 간경화, 봉와직염, 간암, 겸상적혈구빈혈, 충수염, 정맥동염, 연하곤란, 농양, 폐렴, 만성설사, 뇌질환 및 골절의 경우에 관찰되는 것으로서 심각한 약액질을 나타내는 피검자의 치료에 사용될 수도 있다.

또한 본 명세서의 기재로부터 명백한 바와 같이, 본 발명은 그의 범주내에 개체에게서 염색체 17q23 상의 ACE 유전자 (DCP1)의 대립형질을 분석검출하는 것을 포함하여 피검자에게서 대사기능 또는 효율의 증진가능성에 대한 유전적 소인에 관하여 개체를 진단 또는 스크리닝하는 방법을 포함한 다양한 스크리닝 방법을 포함한다.

따라서, 본 발명은 소모의 치료 또는 예방에 대한 반응에 관하여 개체를 스크리닝하는 방법; 심장 전조전화에 대한 반응에 관하여 개체를 스크리닝하는 방법; 훈련능력 및 적응도를 증진시키는데 대한 반응에 관하여 개체를 스크리닝하는 방법; 및 신체 구성 및/또는 형태학을 변화시키는데 대한 반응에 관하여 개체를 스크리닝하는 방법 각각을 포함하는데, 여기에서 각각의 경우에 방법은 개체에게서 염색체 17q23 상의 ACE 유전자 (DCP1)의 대립형질을 분석검출하는 것으로 이루어진다.

특히, 이러한 방법은 인트론 16에서 287 염기쌍 alu 반복서열의 존재 (삽입, I) 또는 부재 (결실, D)를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 필요에 따라 시험관내에서 수행될 수 있다.

ACE 유전자 I/D 유전자형은 수많은 방법으로 결정될 수 있다. 현재 대부분은 다수의 공급원으로부터 유도될 수 있는 게놈 DNA의 폴리머라제 연쇄반응 증폭을 기본으로 하고 있다. 가장 통상적으로는 혈액 또는 양치액이 사용된다. 상이한 프라이머로 I 대립형질중의 D를 특이적으로 증폭시킨 다음, 상응하는 단편을 통상적으로는 전기영동에 의해 분리한다. 적합한 기술의 한가지 예는 몽고메리 등의 *Circulation* **96**(3) 741-747 (1997)(1997년 8월 5일에 공개)에 기술되어 있다.

더욱 상술할 목적으로, I/D 다형성은 폴리머라제 연쇄반응 증폭 (PCR) 및 그에 이은 단편의 전기영동 분리에 의해 확인될 수 있다. 특히 두가지의 PCR 방법이 사용될 수 있다. 두개의 프라이머를 사용한 PCR 증폭의 첫번째 보고된 방법은 예를들

어 캄비언 등의 *Nature* **359** 641-644 (1992))에 기재된 바와 같이, 그 후에 대다수의 공표된 연구에서 사용되어왔다. 그 후에 이 시스템은, 더 짧은 (결실) 단편이 더 큰 삽입 (I) 대립형질의 손실에서 주로 증폭된다는 체계적인 편견의 경향이 있는 것이 명백하게 되었다. 이것은 적은 비율 (5-15%)의 이형접합체를 D 동형접합체인 것으로 오분류하도록 유도한다 (Shanmugam *et al.*, *PCR Methods Appl.* **3** 120-121 (1993)). 이러한 오분류는 PCR 조건에서의 특이적인 변화 (예를 들어, 반응의 엄격함을 증가시키는 데스메틸설포사이드와 같은 변질제의 첨가)에 의해 또는 에반스 등의 *Q. J. Med.* **87** 211-214 (1994))에 의해 기술된 바와 같이 삽입 대립형질-특이적 제 3 프라이머의 사용에 의해 방지될 수 있다.

에반스 등(상기참조 1994)에 의해 기술된 프라이머를 이용한 3-프라이머 PCR 시스템은 이하에 기술하는 바와 같은 변형된 프로토콜을 가질 수 있다: 두개의 프라이밍 올리고뉴클레오타이드는 인트론 16에서 삽입서열의 옆에 있으며, 제 3 올리고뉴클레오타이드는 특이적으로 삽입서열 내에 위치한다. 이 방법으로 더 짧은 대립형질 단편을 생산한다. 이것은 I-대립형질-특이 증폭과 함께 이형접합체를 DD 동형접합체로 미스타이핑하는 것을 배제한다. 본 발명자들은 50 μ l 반응액 중에서 50 pmol ACE1 (5' 또는 좌측 올리고) 및 3 (3' 또는 우측 올리고) 및 15 pmol ACE2 (삽입 특이적 올리고)에 상응하는 프라이머 비율을 사용하여 대립형질 ACE D에 대해서 84 bp 및 대립형질 ACE I에 대해서 65 bp의 증폭생성물을 생성하였다. 본 발명자들의 증폭조건은 다음과 같았다: 1 사이클 95°C 5분, 40 사이클 95°C 1분, 50°C 1분, 72°C 5분. 20 μ l PCR 반응액은 50 mM KCl, 10 mM 트리스 HCl pH 8.3, 1.5 mM MgCl₂, 0.01 mg/ml 젤라틴, 200 μ M 각각의 dTNP, 0.2 유닛 Taq 폴리머라제 (Gibco BRL, Paisley, UK) 및 삽입서열 (Alu) 외부에 프라이머 ACE1 및 ACE3 8 pmol, 및 삽입서열 내에 프라이머 ACE2 2.4 pmol를 함유하였다. 반응액은 광유 20 μ l로 덮었다. 96 웰 모두는 블러상에 일정한 온열 매스(thermal mass)가 보장되도록 항상 시약 (혼합 또는 모조시약)으로 채웠다. 증폭생성물은 7.5% 폴리아크릴아미드겔 상에서 전기영동에 의해 가시화시켰다. 본 발명자들의 유전자형의 정확성은 20 μ l PCR 반응액당 각각 8 pmol의 프라이머쌍 ACE1 및 ACE3 만을 사용한 리플리카 (replica) PCRs 설정이 항상 D 대립형질의 존재를 확인하도록 이전에 보고된 조건 (O'Dell, Humphries *et al.*, *Br. Heart J.* **73** 368-371 (1995)) 하에서 확인되었다.

DNA 단편은 아가로스겔 전기영동 (2-프라이머 시스템의 경우) 및 8.4% 폴리아크릴아미드겔 상에서의 전기영동 (3-프라이머 시스템의 경우)을 이용하여 분리하였다. 단편들은 겔내에 에티뮴브로마이드를 혼입시키고 자외선하에서 판독함으로써 확인하였다.

본 발명의 각각의 관점의 바람직한 특징은 다른 관점 각각에 대해 준용한다.

혈장 ACE 레벨에 있어서는 개체간에 큰 차이가 존재하지만, 이 레벨들은 가족내에서는 유사한데 (42), 이것은 ACE 레벨의 조절에 있어서 강력한 유전적 영향이 있음을 시사하는 것이다. 인간의 ACE 유전자 (DCP1)는 염색체 17q23(23)상에서 발견되고, 인트론 16 (46)에서 287 염기쌍 alu 반복서열 (45)의 존재 (삽입, I) 또는 부재 (결실, D)로 구성되는 제한단편 길이 다형성 (44)을 함유한다. D 대립형질 빈도는 대략 0.57-0.59이다 (43, 45).

이 I/D 다형성은 순환 ACE 레벨에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 80명의 건강한 백인 중에서, 그룹들(44)간에 상당한 중복이 존재하였지만 다형성은 혈장 ACE에 있어서 분산의 47%를 차지하였다. 조직 ACE 레벨은 유사하게 영향을 받을 수 있다. T-세포는 ACE를 발현한다. 대부분의 ACE 활성이 마이크로솜성이고, B-세포는 ACE mRNA를 발현이 부족한 반면, 단핵세포 ACE 레벨은 28-배 더 낮다는 사실은 T-세포 ACE 활성이 순환으로부터의 수동적 흡수가 아닌 세포성 합성에 기인한다는 결론을 지지하는 것이다. DD 유전자형의 세포에 있어서의 ACE 활성은 II 유전자형의 세포에서의 활성에 비해 혈장 및 T-림프구에서 각각 75% 및 39% 더 높다(47). 인간의 내유방동맥에서 국소적인 ATII 생성도 DD 유전자형의 세포에서 증가될 수 있다(48). 심장 ACE 활성은 유사하게 영향을 받을 수 있다 (49). 그러나, ACE 유전자형과 순환 ATII 레벨과의 연합의 증거는 없다(50). 이들 데이터는 조직 및 혈장 ACE 활성에 대한 I/D 다형성의 영향을 시사한다. 따라서, D-대립형질 적하량의 증가는 조직계에서 증가된 '순수 (net) RAS 활성'과 관련이 있을 수 있다. 조직 ACE 레벨이 조직 RAS에서의 속도 제한 단계인 경우에는, 조직 RAS에 의해 임계적으로 조절된 어떠한 표현형도 DD 유전자형 세포의 군집 내에서 더 현저할 수 있다. 다수의 생리적 자극은 RAS (ACE 포함) 유전자 발현의 유도를 야기시킨다. 따라서, 생리적 공격에 대한 표현형 반응에 대한 다형성 영향의 예기적 연구는 그 표현형의 조절에 있어서 조직 RAS에 대한 역할의 설명 뿐만 아니라 조직 ACE 발현의 분자 조절에 대한 검사도 가능하게 한다. 예를 들어, D 대립형질이 더 반응성인 유전자 전사와 관련이 있는 경우에, 주어진 어떠한 생리적 공격도 D 대립형질과 관련하여 RAS-의존성 표현형에 있어서의 불균형 변화를 야기시킬 수 있다.

본 발명은 특정한 유전자형의 개체에 대한 활성제제의 투여에 제한되지는 않는다. 그러나, 본 발명의 잇점이 ACE의 상승된 레벨이 있을 수 있는 환경에서 나타날 수 있다는 것은 명백하다. 이것은 발명에 대한 지지를 제공한다. 남성 백인 군인 신병의 10주간의 신체훈련기간의 시작 및 종료시에 다양한 파라메타를 측정하는 연구를 수행하였다. 수축기 혈압에 대한 ACE 유전자형의 가능한 영향은 코호트 (cohort)에서 전체적으로, 즉 훈련을 마친 개체들 중에서 볼 수 있다. 이러한 경향

은 훈련하기 전에는 통계학적으로 중요하지 않지만 (이질성에 대한 $p=0.35$), II 유전자형의 개체에 대한 수축기 혈압이 DD 유전자형의 수축기 혈압에 비해 현저히 더 낮아졌을 때 (122.7 ± 1.4 대 118.0 ± 1.5 mmHg; $p < 0.05$)는 훈련의 종료시에 (이질성에 대한 $p=0.07$) 중요하게 된다. 확장기 혈압은 기본적 훈련의 전 또는 후에 상이한 유전자형을 갖는 개체들 사이에서 다르지 않았다 (II, ID 및 DD에 대해서 각각 훈련전 70.3 ± 1.37 대 70.6 ± 0.8 대 69.4 ± 1.3 mmHg, $p=0.75$; 훈련후 69.7 ± 1.23 대 70.1 ± 0.81 대 69.9 ± 1.23 mmHg, $p=0.96$).

또 다른 연구에서는, 군대신병의 상지(上肢) 성능을 관찰하였는데 이는 이들이 군대의 기본훈련 중에 힘에 대하여 특별히 훈련을 받았기 때문이다. 시험은 선택된 시점, 즉 훈련 개시, 훈련 중간 (5 주) 및 훈련 종기 (10 주)에 수행하였다.

종아리 강도(strength)에 대해 쌍을 이룬 데이터에 관하여는 유전자형 효과의 시사가 있었다. 쌍을 이룬 백분율 변화의 평균치는 7.6 ± 14.1 대 -6.4 ± 4.1 ; $p=0.19$ 였다.

훈련의 개시시에 이두근의 힘에 있어서는 차이가 없었다 (II 대 D-대립형질에 관하여 $109.4 \text{ N} \pm 8.5$ 대 $111.5 \text{ N} \pm 5.6$; $p=0.86$). 그러나, 훈련의 종기에는 두그룹 모두에서 현저한 개선이 있었으며, II 유전자형의 그룹에서 더 큰 정도의 개선이 있었다 (II 대 D-대립형질에 관하여 198.7 ± 26.1 대 141 ± 9.37 ; $p=0.01$). 평균 백분율 변화는 II 대 D-대립형질에 관하여 각각 $77.0 \pm 24.4\%$ 대 $23.7 \pm 6.2\%$ 이었다 ($p=0.003$). II 유전자형의 그룹에 관한 평균변화는 ID 유전자형의 그룹에 관한 109.8 대 144.9 및 DD 유전자형의 그룹에 관한 116.4 대 125.9 와 비교하여 109.4 대 198.7 이었다 (훈련의 종기에 II < ID 및 II < DD, $p < 0.05$). 데이터는 운동 중에 얻은 것이다(초).

엣드려 팔굽혀펴기에 대한 데이터는 시험의 개시시에는 유사하였다 (II, ID 및 DD에 각각에 대해 평균 51.2 ± 4.0 대 50.4 ± 2.4 대 47.5 ± 4.3 ; $n=29, 69$ 및 22 ; 모든 비교에서 $p > 0.05$). 훈련의 종기에서, 수치는 II, ID 및 DD 각각에 대해 61.9 ± 4.2 대 59.5 ± 3.6 대 45.0 ± 6.2 였다 ($n=19, 44$ 및 12 ; II 대 DD 및 ID 대 DD의 경우 $p < 0.05$).

$VO_2\text{max}$ 에 있어서의 변화(유전자형과 엣갈리어 유사한 기준레벨로부터)는 $+0.055 \pm 0.037$ 대 -0.003 ± 0.021 대 -0.068 ± 0.052 (II 대 DD의 경우 $p < 0.05$)였다 [$VO_2\text{max}$ 는 단위시간 (분)당, 최대 산소소비량 (ml)이다].

체중은 D 대립형질의 체중에 비해 II 유전자형의 그룹에서 훨씬 더 증가하였다 ($2.9 \pm 0.8\%$ 대 $-0.1 \pm 0.6\%$; $n=20$ 대 61 ; $p=0.01$; II 대 ID의 경우에 $p < 0.05$). 이것은 ACE 유전자형에 의해 상이하게 조절될 수 있는 지방 및 근육에 있어서의 변화의 평균이다.

체지방 백분율은 초기에는 유사하였다 (II 대 D 대립형질의 경우에 $8.6 \pm 0.7\%$ 대 $9.3 \pm 0.3\%$; $n=29$ 대 93 ; $p=0.03$). 그러나, 이것은 0.20 ± 0.09 대 0.007 ± 0.003 ($n=20$ 대 58 , $p=0.02$)의 분율에 의해 변화하였으며, 즉 II 분별 지방 함량은 D 대립형질의 것들에 대해 1% 미만과 대비하여 약 20% 증가하였다.

D 대립형질을 갖는 그룹은 초기에는 약간 더 낮은 마른 체질량을 가졌으나 (64.6 ± 1.2 대 62.5 ± 0.67 ; $n=29$ 대 93 ; $p=0.12$), 이 차이는 훈련 후에는 넓어졌다 (65.9 ± 1.3 대 62.6 ± 0.82 ; $n=19$ 대 57 ; $p=0.046$).

지방 질량은 초기에는 유사하였다 ($6.18 \text{ kg} \pm 0.54$ 대 $6.49 \text{ kg} \pm 0.26$; $n=29$ 대 93 ; $p=0.57$). 지방증량에 있어서의 변화는 유전자형-의존성이었으며($0.73 \text{ kg} \pm 0.39$ 대 $-0.26 \text{ kg} \pm 0.20$; $n=19$ 대 57 ; $p=0.02$), 즉 체지방질량에 있어서의 변화율의 평균은 D 대립형질을 갖는 그룹에서는 단지 1%의 변화인데 비해 II 유전자형을 갖는 그룹의 경우에는 23%의 증가가 있었다.

또 다른 연구에서는, 보충 흡입 산소를 사용하지 않고 7000 m 이상을 등반한 경력이 있는 33명의 서로 무관한 엘리트 영국 남자 산악인들을 영국등산협회 (British Mountaineering Council)에 의해 확인하였다. 25명의 남자 응답자의 양치액 샘플로부터 DNA를 추출하고, 3-프라이머 폴리머라제 연쇄반응 (PCR) 증폭을 사용하여 ACE 유전자형을 측정하였다 (51). 유전자형 분포를 임상적으로 심혈관계 질환이 없는 1906명의 영국남자의 유전자형 분포와 비교하였다 (52). 평균 (SD) 연령은 25명의 피검자에서는 40.6 (6.5)세였으며, 1906명의 대조군에서는 55.6 (3.2)세였다. 두 그룹은 하디와인버그 평형 (Hardy Weinberg Equilibrium) 상태였다. 유전자형 분포와 대립형질 빈도 모두가 등산가와 대조군 사이에서 현저하게 달랐으며 (각각 $p=0.02$ 및 0.003), II 유전자형이 비교적 과하였고 DD 유전자형은 부족했다. 산소없이 8000 m 이상을 등반하였던 15명의 등산가 중에는 DD 유전자형이 없었다 [6 (40%) II 및 9 (60%) ID; I 대립형질 빈도 0.65]. 또한, 무산소 등반의 횟수로 순위를 매기면 8000 m 이상을 등반한 최고의 실행자는 II 유전자형을 가졌으며 (5회 등반, >8000 m 그룹의 경우에 평균 2.4 ± 0.3 회 등반 또는 전체 등산가의 경우에 1.44 ± 0.3 회 등반과 비교함), 추가로 7000 m 등반의 횟수에 관한 이 그룹에서의 상위 두명의 경우에도 마찬가지였다 (평균 10.3 ± 6.5 회 등반과 비교하여 >100 및 18).

또한, 육상경기자 중에서, 과잉 I 대립형질이 장거리주자 중에서 발견되었으며, 단거리 선수 중에서는 과잉 D 대립형질이 발견되었다. 잠정적인 데이터는 D 대립형질이 운동력 (지구력 보다)이 중요한 역할을 하는 육상경기자에서 과잉으로 발견되는 것을 시사하고 있다.

이들 데이터는 인간의 신체적 동작의 많은 면이 I 대립형질과 관련이 있으므로, 더 낮은 조직 ACE 레벨과 관련이 있을 수 있음을 시사한다. 그러므로, 2개의 D 대립형질을 갖는 것들 중에서 단위 외부 작업당 총 심장노동은 대립형질이 없는 경우에 비해 더 높았고, 종아리 강도, 이두근력 및 엎드려 팔굽혀펴기를 개선시키도록 훈련하는 능력은 모두 I 대립형질과 관련이 있었으며, 훈련능력은 $II > ID > DD$ 로 등급이 매겨진다. 동작에 있어서의 이러한 변화는 부분적으로는 신체구성에 있어서의 변화와 관련이 있을 수 있으며, 신체질량의 보유 및 약간의 전체적인 동화효과는 D 대립형질을 갖는 것들에서 볼 수 있는 동화작용의 결여 (또는 미약한 이화효과)와 비교했을 때 I 대립형질과 관련이 있다. 근육질량에 있어서 더 알맞은 변화를 갖는 유전자형에 의한 동작에 있어서의 현저한 변화는, 근육 벌크 그 자체를 통해 조정되는 동작에 대한 유전자형-관련 효과 뿐만 아니라 근육 대사의 효율을 통해 조정되는 효과도 있음을 시사한다. 이러한 가설은 지방 형태의 에너지 저장에 대한 유전자형-효과에 의해 지지된다.

I 대립형질은 더 낮은 조직 ACE 레벨에 대한 대용약 마커이기 때문에, 증가된 골격근 동작, 대사성능, 이화작용의 제한 및 동화작용의 증진은 모두 조직 RAS 활성을 약리학적으로 감소시킴으로써 이루어질 수 있는 것으로 보인다. 키닌분해의 억제 및 ATII의 수용체에 대한 길항제는 둘다 이러한 효과를 갖는 것으로 예상될 수 있다. 따라서, 상기의 데이터는 인간에 대해 전체로서 현저한 효과를 갖는 인간의 레닌-안지오텐신계에 대한 대사성 역할을 시사한다.

때늦은 것으로, 선행기술에는 질병상태에서 근육혈류 및 글루코즈 흡수에 관해 있을 수 있는 유익한 효과를 지지하는 데이터가 있지만, 전체적인 신체 형태학, 근육 또는 전체적인 인간의 신체적 동작 또는 전체적인 영양적 또는 형태학적 상태에 대한 임상적으로 또는 생리학적으로 현저한 효과를 시사하는 데이터는 없다. 그러나, 데이터는 본 발명에 대한 지지 및 잠재적인 과학적 원리를 제공한다.

이들 데이터는 지구력 동작이 실제로 특정한 제제로 치료함으로써 개선될 수 있음을 시사한다. 순수한 힘의 동작도 또한 개선될 수 있으나 아마 덜 효과적일 수 있다. 혼합 스포츠에 대한 효과는 성공에 대한 힘과 지구력의 상대적 기여에 훨씬 더 많이 좌우될 수 있다.

관측되고 예상된 효과를 조정할 수 있는 다수의 수단이 있을 수 있다. 이들에는 다음의 것이 포함된다:

- (i) 혈관확장을 통해 조직에 대한 혈류의 증가;
- (ii) 혈관형성 (새로운 혈관의 성장)을 통해 조직에 대한 혈류의 증가;
- (iii) (i)에 이어서 말초혈관 내성의 저하 및 심장박출량의 증가;
- (iv) 조직에 의한 대사 연료(산소, 지방, 탄수화물 및 아미노산) 흡수의 증가;
- (v) 이용된 연료의 균형에 있어서의 변화 (예를들어, 동등량의 글루코즈로부터 더 다량의 에너지를 유도할 수 있는 지방산의 사용쪽으로의 이동);
- (vi) 예를들어 지방 및 간 저장물로부터의 연료의 공급에 있어서의 변화;
- (vii) 간을 포함한 대사적 활성 조직에 의한, 정성적 및 정량적 기질대사 (예를들어 락테이트 대사) 및 에너지 저장물 방출 (예를들어 지방산 방출) 모두에 있어서의 일차적인 이동;
- (viii) 타입 I 및 타입 II 단핵세포의 상대적 수효에 있어서의 변화를 반영할 수도 있는 골격근 세포형태에 있어서의 변화;
- (ix) 세포내의 미토콘드리아의 수효에 있어서의 변화;
- (x) 산소 또는 대사기질 또는 에너지의 이용을 감소시키기 위해 외적이거나, 기계적이거나 생화학적인 작업을 더 많이 수행하도록 하는 능력으로 반영되는 세포 또는 유기체내에서의 대사효율에 있어서의 변화.

다른 기전이 적용될 수도 있다.

이하의 실시예는 본 발명 및 그것에 기초한 증거를 설명하는 것이며, 특정한 경우에 4효과를 어떻게 발휘할 수 있는지를 보여주는 것이다.

실시예 1

본 실시예는 ACE 억제제가 심장 근육 세포의 미토콘드리아 막 전위를 증가시킨다는 것을 증명하는 것이다. 이것은 전자-운반 조효소로부터 전자를 분자 산소에 이송하는 과정에서 미토콘드리아의 외부로 양성자를 추방함으로써 생기는 내부 미토콘드리아막을 가로지르는 전위차 ($\Delta\psi_m$)의 관측에 기초한다. $\Delta\psi_m$ 으로 저장된 에너지의 일부를 호기성 대사로부터 유도된 ATP의 대부분의 합성을 지원하는데 이용된다. 그래서, $\Delta\psi_m$ 는 미토콘드리아의 에너지화 상태(energisation state) 및 또한, 화학적 에너지를 생성시키기 위한 산소 이용의 효율의 지표이다. ACE 억제제의 치료학적 특성 중의 일부가 $\Delta\psi_m$ 에 있어서의 증가에 의해 원인이 될 수 있는지 여부를 조사하기 위하여 ACE 억제제인 리시노프릴로 전처리한 후에 랫트의 심장근육세포에서 이 파라미터를 검사하였다.

더욱 구체적으로, 심장근육세포를 새로 태어난 스프라그-도울리 랫트(Sprague-Dawley rats)의 심장에서부터 분리하여, 가습 5% CO₂ 대기 중에서, 37°C에서 1% 태아송아지혈청으로 보충된 DMEM의 존재하에 30 mm 조직 배양 접시에서 유지시켰다. 실험을 위하여, 배양물을 $\Delta\psi_m$ 을 분석하기 전에 다양한 시간 동안, 1 μM 리시노프릴 또는 등량의 비히클로 처리하였다.

$\Delta\psi_m$ 를 측정하기 위하여, 미토콘드리아-특이성 프로브인 로다민 123 (Rh123) 및 5,5',6,6'-테트라클로로-1,1',3,3'-테트라에틸벤즈이미다졸로카보시아닌아이오다이드 (JC-1)를 사용하였다. 세포를 37°C 및 5% CO₂ 하에 새로운 배지 중에서 2.5 μM Rh123과 함께 15분 동안, 또는 JC-1 (분자프로브) 10 μg/ml와 함께 10분 동안 배양하였다. 그 후, 세포를 냉 PBS로 2회 세척하고, 트립신처리에 의해 재현탁시킨 다음, 분석시까지 (통상적으로는 30분 이내) 4°C의 암소에서 저장하였다. 유동 혈구계산 (flow cytometry)은 FACScan 장치상에서 수행하였다. 데이터를 얻어 리시스 (Lysis) II 소프트웨어 (Becton Dickinson)를 사용하여 분석하였다.

결과:

Rh123과 같은 양이온계 지질친화성 형광색소는 미토콘드리아 활성을 모니터하기 위한 리포터 (reporter) 분자로서 작용한다. 이들 염료는 네른스트식 (Nernst equation)에 따라서 미토콘드리아 매트릭스내에 축적된다. 유동혈구계산과 조합하여 사용되는 경우에, 이들은 손상되지 않은 세포내에서 $\Delta\psi_m$ 의 변화를 평가하기 위한 효과적인 프로브이다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 심장 근육세포를 1 μM 리시노프릴로 전처리하면 Rh123 형광을 30% 증가시켰는데, 이것은 ACE 억제제가 $\Delta\psi_m$ 의 증가를 유도하였음을 나타내는 것이다.

JC-1은 $\Delta\psi_m$ 에 있어서의 변화를 평가하기 위한 더 신뢰성이 있고 민감한 형광성 프로브이다. 저농도에서 JC-1은 주로 녹색형광의 방사에 의해 특징되는 단량체 형태로 존재한다. 미토콘드리아 매트릭스 중에 축적된 후, JC-1은 $\Delta\psi_m$ 의 크기에 비례하여 J-응집체를 형성한다. 이들 응집체는 적색형광의 방사에 의해 특징된다. 그러므로, 적색 대 녹색 형광 비에 있어서의 증가는 $\Delta\psi_m$ 에 있어서의 증가를 시사한다. 도 2는 랫트 심장근육세포를 다양한 시간의 범위 동안 1 μM 리시노프릴로 처리하면 적색형광 (●)에 있어서의 점진적인 증가와 함께 녹색형광 (○)에 있어서의 상응하는 감소가 일어남을 나타내는 것이다. 즉, 적색 대 녹색형광의 비 (□)는 리시노프릴로 배양하는 시간이 지남에 따라 증가하였다.

이들 실험은 ACE 억제제로 처리하면 $\Delta\psi_m$ 를 증가시킴을 증명한다. 이것은 ACE 억제제가 미토콘드리아 중에서 에너지 트랜스덕션(energy transduction)의 효율을 증가시킴으로써 허혈성 상황을 막을 수 있으며 및/또는 역학적/생합성적 성능을 개선시킬 수 있음을 시사하는 것이다.

실시예 2

90명의 군인신병을 12주간의 군사훈련을 하기 전 및 후에 시험하였다. 이들에게 무작위적으로 AT1-수용체 길항제인 로사르탄 또는 위약을 투여하였다.

여기에서는 유전자형에 따른 구별이 관찰되었지만, 신병에 대해서는 혐기성 역치에서 그들의 VO₂max를 개선시키는 일관된 경향이 있었다. 결과는 위약에 대한 II 유전자형에 관하여는 2.1±6.8 ml/분의 증가인데 비해 위약에 대한 DD 유전자형에 관하여는 -1.1±6.5 ml/분이고, 로사르탄에 대한 II에 관하여는 0.3±6.3 ml/분의 증가인데 비해 로사르탄에 대한 DD에 관하여는 -1.8±6.3 ml/분으로 나타났다. 조합하였을 때, 증가에 있어서의 차이는 II의 경우에는 1.3±6.6 ml/분인데 비해 DD의 경우에는 -1.4±6.4 ml/분이었다 (p 0.07).

VO₂max에 대한 데이터는 근육피로의 측정치에서 나타난 것과 유사한 경향을 나타내었다. 이들 데이터는 혐기적 역치에 도달하기 전에 II 유전자형의 그룹에 대해서 특히 더 높은 작업부담량 (및 따라서 더 낮은 ACE 활성)을 성취하고, 따라서 적당한 운동 내지 심한 운동의 상황에서 피로에 대해 더 내성을 나타내도록 하는 증가된 능력과 일치하는 것이다.

실시예 3

레닌-안지오텐신계 (RAS)의 생물활성 요소는 안지오텐신 II (ATII)이다. 혈장 또는 국소조직에서의 ATII의 증가는 RAS의 억제제 RAS의 부분적인 억제가 이루어지는 경우 (예를 들어 ACE 억제제에 의한 치료에 의해)에조차도 RAS의 억제가 현저한 치료학적 잇점을 가질 수 있는 조건을 시사하는 것이다.

ATII는 다음과 같이 측정하였다: 혈액 샘플을 적어도 10분의 양와위(supine) 휴식 후에 채취하였다. 전완전부의 폴리에틸렌 카테터를 삽입하고 정맥혈액 10 ml를 배출시켰다. 즉시 원심분리한 후에, 분취량 (EDTA 혈장샘플)을 분석할 때까지 -70°C에서 저장하였다. 안지오텐신 II는 시판품을 이용할 수 있는 방사성 면역측정법 (IBL, Hamburg, Germany, 감도 1.5 pg/ml)을 사용하여 측정하였다. 혈장샘플을 추출한 후에, ATII를 경쟁적 방사성 면역측정법에 의해 분석하였다. 이 방사성 면역측정기는 토끼의 anti-ATII 항혈청 및 방사성-요오드화 ATII 트레이서 (tracer)를 사용한다. 결합 및 유리상을 고체상 입자에 결합된 이차항체에 의해 분리하고, 이어서 원심분리 공정으로 분리한다. 결합된 분획에서의 방사능을 측정하여, 전형적인 표준곡선을 작성할 수 있다. 시험은 <0.1%의 AT1과의 교차반응성 및 3.9% 내지 8.6%의 실험내 및 실험간 재현성을 갖는다. 건강한 피검자에 대한 대조범위는 20 내지 40 pg/ml이다.

예를 들어 만성심부전증, AIDS, 간경화증 및 암에 기인한 다양한 악액질 상태를 시험하였다. 결과는 도 3에 나타내었으며, 여기에서 막대 (왼쪽에서 오른쪽으로)는 AIDS 악액질 (n=6), 암 악액질 (n=7), 심장 악액질 (n=17), 특발성 악액질 (n=2), 간경화 악액질 (n=6), 영양불량 (n=6) 및 비-악액질성 심부전증 (n=11)에 관한 것이다.

높은 혈장 ATII 레벨 (평균 ATII 혈장 레벨은 명백하게 20 내지 40 pg/ml의 정상범위의 상한선 이상이었다)에 의해 입증되는 바와 같이, 악액질 상태에서 RAS의 활성화가 발견되었다. 이것은 악액질 질환에 대한 특정한 병인론과는 무관하며, 실제로 높은 ATII 혈장 레벨 (즉, RAS 활성)은 또한 특발성 악액질, 즉 기원을 모르는 악액질의 경우에도 발견된다. 그럼에도 불구하고, 영양불량으로 인해 유사한 정도의 체중손실이 있는 환자에서는 RAS의 활성화를 볼 수 없기 때문에, RAS의 활성화는 명백하게 악액질 질환에 대해 특이적이다.

실시예 4

비록 ACE 억제제로 미리 처리된 경우라도 RAS의 차단이 악액질 환자에 대해 유의함을 증명하기 위해 실험을 행하였다. 환자 1은 만성 심부전증 (CHF)에 기인한 악액질을 가지고 있었다 (연령 74세, 남성, 체중 50.0 kg, 신장 178 cm, 이전의 체중손실은 3년간 15.3 kg= 만성적 체중손실). 환자 2는 CHF 및 특발성 악액질에 걸린 근육의 근장애편을 가지고 있었다 (연령 38세, 남성, 체중 62 kg, 신장 180 cm, 이전의 체중손실은 연간 11 kg= 최근의 체중손실). 상기 환자 각각은 로사르탄 (1일 1회에 50 mg)으로 처리하였다. 임상적 상태 및 신체구성, 체력 및 트레드밀 (treadmill) 운동 용량의 파라미터를 기준선에서 및 재조사 기간 중에 연구하였다. 두 환자는 모두 손상된 운동 용량 및 손상된 좌심실 기능 (LVEF <40%)을 갖는 CHF의 증거를 가지고 있었다. 두 환자는 모두 양호한 적응력을 가지고 있었다.

생물전기적 임피던스 분석 (환자 1 및 2)은 체지방 분석기 (TANITA TBF-305, Tanita Corporation, IL, USA)를 사용하여 직립위치에서 수행하였다. 마른 집단과 비만 집단은 제조자에 의해 기계내에 제공되고 프로그래밍된 식을 기초로 하여 자동적으로 분석되었다. 이들 식은 건강한 집단에서의 측정치와의 비교를 기초로 한 것이다.

이중 에너지 X-선 흡수측정법 (DEXA)(환자 1): 루나 (Lunar) 모델 DPXIQ 전신 스캐너 (Lunar Radiation Comapny, Madison, WI, USA, Lunar system software version 4.3c)를 사용하여 전신 DEXA-스캔을 수행하였다. 피검자는 각 시점에서 머리에서 발끝까지 직선으로 스캐닝하였다. 스캔은 20분 미만이 걸린다. 스캔당 평균 조사량은 정상적인 흉부 X-선의 약 1/50인 약 0.75 μ Sv인 것으로 보고되었다 (53). DEXA 방법은 비만 조직 무리(mass)의 체밀도 분석값으로부터 마른 조직 무리를 얻기 위해 사용될 수 있다. DEXA, 성능 및 체질 분계 (segment demacration)의 기술적인 상세는 문헌에 기술되어 있다 (54, 55). 마른 조직 측정치의 오차는 >2%이며 비만 조직 측정치에서는 <5%이다 (56).

트레드밀 운동시험 (환자 1 및 2): 환자들은 증상 제한된 트레드밀 운동시험을 수행하였다. 5% 구배에서 시간당 1 마일의 속도로 3분을 구성한 "단계 0"을 추가한 표준 브루스 (Bruce) 프로토콜을 사용하였다. 환자는 호흡질량분석계 (Amis 2000, Odense, Denmark)에 연결된 일방향 밸브를 통해 호흡을 하였으며, 분간 환기, 산소 소비 및 이산화탄소 생성은 표준 불활성가스 회석기술을 사용하여 매 10초마다 가동상태에서 산출하였다. 운동 시간 및 총체중에 대해 조정된 최대 운동에서의 산소 소비(최대 VO_2 는 ml/kg/분으로 나타냄)를 운동 용량에 대한 지표로서 측정하였다.

사두근 강도의 평가 (환자 1 및 2): 피검자들은 다리가 자유롭게 걸치도록하여 단단한 틀에 앉혔다. 비탄성 띠로 압력변환기에 발목을 부착시켰다. 압력변환기로부터의 기록 (Multitrace 2, \S , Jersey, Channel Islands)을 사용하여 강도를 평가하고 피검자에 대한 시각적 피드백을 제공하였다. 최대 힘생성의 플라토 (plateau)는 수축이 최대치임을 시사하는 것이다. 각각의 다리에서 사이에 적어도 1분의 휴지 시간을 갖는 3회의 임의의 수축 중의 최대치를 택하여 각각 우측 및 좌측 다리의 최대 임의 사두근 강도로 나타내었다.

결과에는 환자 1에 대해서 126일 및 환자 2에 대해서는 83일간의 재조사가 포함되었다. 두 환자는 모두 중간시점에서 시험하였다. 두 환자는 모두 치료중에 1 NYHA 증상 등급이 개선되었다. 두 환자에서, 운동용량은 시험 중에 개선되었다 (운동시간: 환자 1 및 2, 최대 VO_2 : 환자 2). 두환자 모두에서 사두근 강도가 양쪽 다리에서 모두 개선되었다는 증거가 있었다. 이들 임상적인 잇점은 환자 1에서 4.6 kg의 체중 증가 (마른 조직 및 비만 조직 증가)의 원인에 대하여 체중손실의 과정을 중단시키고 전체적인 임상적 상황과 상대적인 근육성능, 즉 근육의 질 (환자 2)을 명백히 개선시킴으로써 이루어졌다. 치료의 부작용은 관찰되지 않았다.

실시예 5

SOLVD 치료시험 (57)은 35% 또는 그 미만의 LVEF 및 명백한 울혈성 심부전증의 증거를 갖는 임상적으로 안정한 환자에서 에날라프릴 치료의 효과를 조사하는 무작위적이고 이중맹검이며 위약-대조된 실험이었다. 시험기관, 포함범주, 실험기간 (2 내지 7일) 및 안정화기간 (14 내지 17일), 무작위화, 치료적정 및 재조사의 정확히 상세한 것은 이미 보고되어 있다 (57). 또한, 다른 식으로는 이용할 수 없는 데이터를 기준으로 하여, 결과를 재분석하여 SOLVD 치료시험에 참여하였으며, 기준선에서 부종이 없고, 그후에 적어도 4개월 동안 생존하였으며, 기준선에서 및 4개월 또는 그 이후에 적어도 1회의 재조사 방문시에 체중을 측정한 피검자로 제한하였다. 이들 2082명의 환자의 기준선 임상적 특징은 전체 시험 집단의 특징과 현저하게 다르지 않았다.

2082명의 환자들 중에서, 1055명의 환자를 무작위로 에날라프릴로 처리했고 (1일에 2.5 내지 20 mg), 1027명의 환자는 위약으로 처리했다. 기준선에서 및 재조사 중에 체중을 프로토콜당 측정하였다. 신장은 기록하지 않았다.

그룹들간의 평균치의 비교는 짝짓지 않은 (unpaired) t-시험을 사용하여 수행하였다. 그룹들간의 비율의 비교는 카이-제곱 시험(chi-square test)을 이용함으로써 이루어졌다. 이전에 제안된 상이한 약액질의 존재에 대한 정의에 관해서는 5.0%, 7.5%, 10.0% 및 15.0% 체중 손실의 컷-포인트 (cut-points) (58)를 고려하였다. ACE 억제제가 약액질의 첫번째 발생의 위험에 영향을 미치는지 여부의 문제를 설명하기 위하여 두가지 치료군에서 약액질의 누적발생율을 도시하고, 로그-등급 통계학을 이용하여 분석하였다 (59). 심장 약액질의 첫번째 발생의 분석에서는, 소정의 재검사 방문에서 심장 약액질에 대한 정보가 없는 것 (즉, 이 방문시에 체중이 기록되지 않음)은 검열한 것으로 처리한다. 생존율에 대한 심장 약액질의 영향은 콕스 비례 위험분석 (Cox proportional hazard analysis)을 사용하여 평가한다 (58). 이들 분석에서 심장 약액질은 시간-의존성 공변량 (time-dependent covariate)으로서 처리된다. 이 분석에서는 4, 8 및 12 개월에서의 심장 약액질의 평가를 사용하였다. 이들은 약액질 상황에 대해 비교적 높은 비율의 완전한 정보를 갖는 재조사 기간중의 시점이다.

일차 분석은 의도적으로 처리된 것이었다. 통계학적 중요성은 컴퓨터 측정된 p-값 <0.05 (2방향 시험)에서 요구된다. 효과의 평가는 95% 신뢰 구간으로 제공된다. 결과는 연령, 성별, NYHA 기능적 분류, LVEF (25% 이하 또는 이상), 및 치료 상황 (생존율에 대한 심장 약액질의 영향을 평가하는 경우에는 에날라프릴 대 위약)과 같은 미리 확인된 예후적 요인들에 대하여 조정된다.

이 시험에서 2082명의 CHF 환자중에서 657명 (31.6%)은 재조사 중에 7.5% 이하의 체중손실을 나타내었다. 심장 약액질의 누적빈도는 시간이 지나면서 지속적으로 증가하였다. 1년째에 $\geq 7.5\%$ 체중손실 (횡단면)의 빈도는 8.5%였으며, 이것은 15.5% (2년) 및 17.2% (3년)로 증가하였다. 기준선에서, 추적검사중에 $\geq 7.5\%$ 체중손실과 함께 심장 약액질을 나타내었던 환자들은 나이가 1.3세 더 많았으며 (평균 61.2 대 59.9, $p<0.01$), 체중은 2.7 kg 더 많았고 (평균 80.5 대 77.8 kg, $p<0.001$), 이들은 이노제로 약간 더 빈번하게 치료하였다 (87.2 대 82.6%, $p<0.01$). 이 시험의 환자들 중에서 375명 (18.0%)이 여성이었다. 여성 CHF 환자들은 더 빈번하게 ($\geq 7.5\%$ 체중손실의 경우에 남성에게서는 29.8%인데 비해 39.5%, $p<0.001$) 심장 약액질을 나타내었다. 다른 방법으로, 특히 NYHA 분류, LVEF 및 질병원인과 관련하여 심장 약액질을 나타낸 환자 및 그렇지 않은 환자의 기준선 임상적 특징은 유사하였다. 기준선에서 다음과 같은 임상적 특징은 이후의 심장 약액질 발생과 무관하였다: 연령 (RR, $p<0.001$), NYHA 분류, LVEF 및 치료.

심장 약액질의 발생은 이후의 감소된 생존율과 밀접한 관련이 있었다. 심장약액질에 대하여 이전에 확인된 경쟁 컷트-포인트는 모두 연령, 성별, NYHA 분류, LVEF 및 치료방법이 영향과는 무관하게 손상된 생존율과 관련이 있다. 추적검사중에 관찰된 756명의 사망자 중에서 223명은 사망하기 전의 마지막 방문시에 약액질로서 분류된 ($\geq 7.5\%$ 체중 손실) 환자에서 나타났는데, 즉 심장 약액질이 나타난 CHF 환자에게서 29.5%가 사망한 것이다. 5 내지 15%의 심장 약액질에 대한 다른 컷트-오프 (cut-off)중에서는 $\geq 6.5\%$ 체중 손실이 손상된 사망율의 가장 강력한 지표였다. 생존율에 관한 약액질의 초기의 영향 (체중손실 $\geq 6.5\%$)은 매우 중요했다: RR 1.47 (95% 신뢰구간: 1.27 내지 1.70), $p=0.00000017$.

에날라프릴로 치료하기 위해 할당된 환자들은 재조사 중에 심장 약액질을 일으킬 수 있는 위험이 현저하게 더 낮았다. 에날라프릴의 치료할당의 초기 효과는 심장 약액질을 일으키는 위험이 감소한 것과 상당히 관련이 있다: RR 0.81 (95% 신뢰구간: 0.70 내지 0.95), $p=0.0085$. 에날라프릴에 의한 치료방법은 SOLVD 치료시험의 환자의 하부집합에서도 연령, 성별, NYHA 분류 및 LVEF와는 무관하게 생존율에 대하여 현저하게 유의한 효과를 가졌다 ($p<0.01$). 4 또는 8개월째에 심장 약액질 (6.5% 체중손실)이 존재하는데 대하여 조정된 경우에도 치료효과는 상당히 유지되었다. 어떤 시점에서도 적어도 7.5%의 체중 손실을 나타내는 환자에게 있어서, 단지 10명의 환자만이 후속적으로 기준선 체중과 동등하거나 더 높은 체중을 기록한 것으로 밝혀졌다 (에날라프릴 그룹: 6, 위약: 4).

이것은 현저한 체중 손실, 즉 심장 약액질이 CHF 환자에게조차도 흔한 것임을 증명하는 것이다. 체중손실 $\geq 7.5\%$ 는 3년간에 걸쳐 약 1/3의 환자에게 일어난다. 체중 손실의 자발적인 반전은 2% 미만의 경우에서 일어나는 매우 희귀한 경우이다. 심장 약액질은 CHF 환자의 줄어든 생존율과 밀접하고 무관하게 연관되어 있다. 통상적인 치료법 이외에도 ACE 억제제인 에날라프릴로 치료함으로써 사망의 위험 및 심장 약액질에 걸릴 위험의 빈도가 저하하였다. 전체적으로, 에날라프릴 요법은 심장 약액질에 걸릴 위험을 19% 까지 감소시켰다.

참고문헌

1. Kem & Brown, *N. Eng. J. Med.* **323**(16) 1136-1137 (1990)
2. Yamada *et al*, *Circ. Res.* **68** 141-149 (1991)
3. Campbell *et al*, *J. Clin. Invest.* **78** 31-39 (1986)
4. Ohkubo *et al*, *J. Biol. Chem.* **261** 319-323 (1986)
5. Naftilan *et al*, *J. Clin. Invest.* **87** 1300-1311 (1991)
6. Gunther *et al*, *J. Cell. Biol.* **92** 289-298 (1982)
7. Dzau, *Circulation* **77**(Suppl. 1) I-1-I-3 (1988)
8. Dzau, *Circulation* **77**(Suppl. 1) I-4-I-13 (1988)
9. Campbell, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10**(Suppl. 7) S1-S8 (1987)
10. Campbell, *J. Clin. Invest.* **79**:1 (1987)
11. Admiraal *et al*, *Hypertension* **15** 44-55 (1990)
12. Lilly *et al*, *Circ. Res.* **57**(2) 312-318 (1985)
13. Swales *et al*, *Clin. Exp. Hypertens. A* **5**(7-8) 1127-1136 (1983)
14. Iwai & Inagami, *J. Hypertens.* **10** 717-724 (1992)
15. Ferrario *et al*, *Hypertension* **18**(5 Suppl.) III:126-133 (1991)
16. Dzau, *J. Hypertens.* **7** 933-936 (1989)
17. Sibony *et al*, *Hypertension* **21** 827-835 (1993)
18. Yosipov *et al*, *Hypertension* **23** 369-374 (1994)
19. Re *et al*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **119** 220-225 (1984)
20. Eggena *et al*, *Hypertension* **22**(4) 496-501 (1993)
21. Brink *et al*, *J. Clin. Invest.* **97**(11) 2509-2516 (1996)
22. Tamura *et al*, *Am. J. Physiol.* **272**(2) R1704-1711 (1997)
23. Shimizu *et al*, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **20**(5) 369-372 (1993)
24. Jacob *et al*, *Metabolism* **45**(5) 535-541 (1996)
25. Henriksen *et al*, *Diabetes* **45**(Suppl. 1) S125-S128 (1996)
26. Hoenack & Roesen, *Diabetes* **45**(Suppl. 1) S82-S87 (1996)
27. Rattigan *et al*, *Am. J. Physiol.* **271**(1 Pt. 1) E96-E103 (1996)
28. Sabbah *et al*, *Am. J. Physiol.* **270**(1 Pt. 2) H115-H120 (1996)

29. Schieffer *et al*, *Am. J. Physiol.* **269**(2) H1507-H1513 (1995)
30. Henriksen & Jacob, *Metabolism* **44**(2) 267-272 (1995)
31. Dragovic *et al*, *Diabetes* **45**(Suppl. 1) S34-S37 (1996)
32. Vaghy *et al*, *Peptides* **16**(8) 1367-1373 (1995)
33. Zhang *et al*, *Circulation* **95**(1) 14-16 (1997)
34. Seyedi *et al*, *Hypertension* **26**(1) 164-170 (1995)
35. Coats, *Cardiology* **87**(Suppl. 1) 11-15 (1996)
36. Munzel *et al*, *Herz* **18**(Suppl. 1) 400-405 (1993)
37. Dietze *et al*, *Diabetes* **45**(Suppl. 1) S110-S114 (1996)
38. Moan *et al*, *J. Hum. Hypertension* **9**(Suppl. 5) S45-S50 (1995)
39. Broqvist *et al*, *Eur. Heart J.* **13**(9) 1217-1224 (1992)
40. Predel *et al*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **23**(Suppl. 1) S25-28 (1994)
41. Lievre *et al*, *Hypertension* **25** 92-97 (1995)
42. Cambien *et al*, *Am. J. Hum. Genet.* **43** 774-780 (1988)
43. Mattu *et al*, *Circulation* **91** 270-274 (1995)
44. Rigat *et al*, *J. Clin. Invest.* **86** 1343-1346 (1990)
45. Rigat *et al*, *Nuc. Acids. Res.* **20**(6) 1433 (1992)
46. Tiret *et al*, *Am. J. Hum. Gen.* **51** 197-205 (1992)
47. Costerousse *et al*, *Biochem. J.* **290** 33-40 (1993)
48. Pinto *et al*, *Circulation* **90**(4 Pt. 2) I-36 (1994)
49. Danser *et al*, *Circulation* **92**(6) 1387-1388 (1995)
50. Harrap *et al*, *Hypertension* **21** 455-460 (1993)
51. Montgomery *et al*, *Circulation* **96** 741-747 (1997)
52. Miller *et al*, *Thrombosis Haemost.* **75** 767-771 (1996)
53. Fuller *et al*, *Clinical Physiology* **12** 253-266 (1992)
54. Mazess *et al*, *Calcif. Tissue Int.* **44** 228-232 (1989)
55. Mazess *et al*, *Am. J. Clin. Nutr.* **51** 1106-1112 (1990)
56. Ley *et al*, *Am. J. Clin. Nutr.* **55** 950-954 (1992)
57. The SOLVD Investigators, *N. Engl. J. Med.* **325** 293-302 (1991)

58. Cox, *J. Royal Statistical Society* **N34** 187-220 (1972)
59. Kalbfleisch & Prentice, "The Statistical Analysis of Failure Time Data", New York: John Wiley and Sons Inc. (1980)

(57) 청구의 범위

청구항 1.

약액질 또는 그의 재발의 치료 및 예방용 약제학적 조성물로, 활성성분으로서 레닌-안지오텐신계의 지질친화성 억제제를 포함하고, 상기 약액질은 노화, 간 또는 악성종양 질환, 만성 또는 급성 염증 반응, 또는 골격근육 또는 신경계 손상에 기인된 것이고, 상기 레닌-안지오텐신계 억제제가 퀴나프릴, 캡토프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 트란돌라프릴, 에날라프릴, 모엑시프릴, 호시노프릴, 라미프릴, 실라자프릴, 이미다프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 베나제프릴, 알라세프릴, 세로나프릴, 델라프릴, 모벨티프릴, 트란도라프릴, 로사르탄, 발사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 타소사르탄 및 텔미사르탄으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 레닌-안지오텐신계 억제제가 안지오텐신-전환 효소 ("ACE")의 억제제인 약제학적 조성물.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 2항에 있어서, 상기 ACE 억제제가 퀴나프릴, 캡토프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 트란도라프릴, 에날라프릴, 모엑시프릴, 호시노프릴, 라미프릴, 및 실라자프릴로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5.

제 2항에 있어서, 상기 ACE 억제제가 라미프릴인 약제학적 조성물.

청구항 6.

제 2항에 있어서, 상기 ACE 억제제가 이미다프릴인 약제학적 조성물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 상기 레닌-안지오텐신계의 억제제가 안지오텐신 수용체 길항제인 약제학적 조성물.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 상기 안지오텐신 수용체 길항제가 AT₁ 수용체 길항제인 약제학적 조성물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

제 8항에 있어서, 상기 AT₁ 수용체 길항제가 로사르탄, 발사르탄 및 이르베사르탄으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11.

제 1항에 있어서, 상기 레닌-안지오텐신계의 억제제가 중성 엔도펩티다제-억제제인 약제학적 조성물.

청구항 12.

제 1항에 있어서, 상기 레닌-안지오텐신계의 억제제가 레닌-억제제인 약제학적 조성물.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 상기 레닌-안지오텐신계의 억제제가 키닌 분해의 억제제인 약제학적 조성물.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 상기 레닌-안지오텐신계의 억제제가 키니나제-억제제인 약제학적 조성물.

청구항 15.

제 1항, 제 2항, 제 4항 ~ 제 8항 및 제 10항 ~ 제 14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약액질은 패혈증, 패혈성 쇼크, 자가면역질환 및 결합조직 장애(connective tissue disorder)로부터 선택되는 염증 반응에 기인된 것인 약제학적 조성물.

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

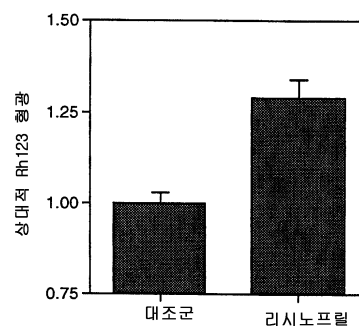
삭제

청구항 33.

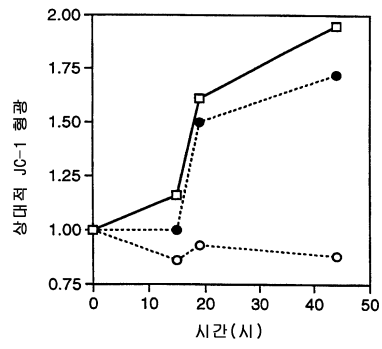
삭제

도면

도면1



도면2



도면3

