



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0028125
(43) 공개일자 2022년03월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/08 (2019.01) A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61P 9/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/085 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7004084(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월18일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2016-7019427
원출원일자(국제) 2014년12월18일
심사청구일자 2019년12월16일
- (85) 번역문제출일자 2022년02월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/071186
- (87) 국제공개번호 WO 2015/095535
국제공개일자 2015년06월25일
- (30) 우선권주장
61/917,576 2013년12월18일 미국(US)
61/955,706 2014년03월19일 미국(US)
- (71) 출원인
더 조지 워싱턴 유니버시티
미국, 디스트릭트 오브 콜롬비아 20052, 워싱턴,
엔더블유, 1918 에프 스트리트
- (72) 발명자
차올라, 라크미르
미국, 버지니아 22101, 매클레인, 커비 로드 1960
- (74) 대리인
한양특허법인

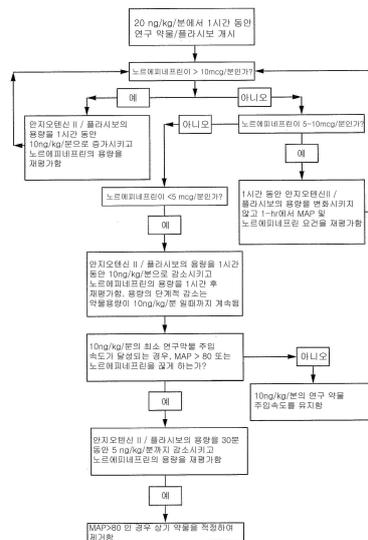
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 저혈압의 치료를 위한 안지오텐신 II 단독 또는 조합

(57) 요약

본 발명은, 그 중에서도, 고박출성 쇼크를 가지며 약 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린과 등가의 용량에서 카테콜아민으로 치료를 받는 대상에게, 일정 용량의 안지오텐신 II를 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 약 65 mm Hg 이상의 평균동맥압 (MAP)까지 대상의 혈압을 높이는데 효과적이며, 약 0.05-0.2 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로, 또는 약 0.05 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 약 65 mm Hg의 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/137 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 43/00 (2018.01)

A61P 9/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

고박출성 쇼크 (high output shock)를 가지며 약 5 mcg/분 초과와 노르에피네프린과 등가의 용량 (a dose equivalent)에서 카테콜아민으로 치료를 받는 대상에게, 일정 용량 (a dose of)의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 약 80 mm Hg 초과와 평균동맥압 (MAP)까지 대상의 혈압을 높이는 데 효과적이며, 약 5 mcg/분 미만의 노르에피네프린과 등량으로 약 80 mm Hg 초과로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적인 것인, 방법.

청구항 2

고박출성 쇼크를 가지며 약 10 mcg/분 초과와 노르에피네프린과 등가의 용량에서 카테콜아민으로 치료를 받는 대상에게, 일정 용량의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 약 80 mm Hg 초과와 평균동맥압 (MAP)까지 대상의 혈압을 높이는 데 효과적이며, 약 10 mcg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 약 80 mm Hg 초과로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적인 것인, 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 안지오텐신 II의 용량은 약 5 mcg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 약 80 mm Hg 초과로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적인 것인, 방법.

청구항 4

저혈압으로 고통 받는 환자에서 65 mm Hg 이상의 평균동맥압 (MAP) 을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은 약 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린과 등가의 용량에서 카테콜아민을 받는 환자에게, 일정 용량의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로, 약 65 mm Hg 이상에서 환자의 MAP 를 유지하는데 효과적인 것인, 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 약 0.05 mg/kg/분 - 약 0.2 mg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 더 포함하며, 상기 환자의 MAP가 약 65 mm Hg 이상에서 유지되는 것인, 방법.

청구항 6

청구항 4에 있어서, 약 0.05 mg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 더 포함하며, 상기 환자의 MAP가 약 65 mm Hg 이상에서 유지되는 것인, 방법.

청구항 7

쇼크 (shock)로 고통 받는 환자에서 65 mm Hg 이상의 평균동맥압 (MAP) 을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은 약 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린과 등가의 용량에서 카테콜아민을 받는 환자에게, 일정 용량의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로, 약 65 mm Hg 이상에서 환자의 MAP 를 유지하는데 효과적인 것인, 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 약 0.05 mg/kg/분 - 약 0.2 mg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 더 포함하며, 상기 환자의 MAP가 약 65 mm Hg 이상에서 유지되는 것인, 방법.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 약 0.05 mg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 더 포함하며, 상기 환자의 MAP가 약 65 mm Hg 이상에서 유지되는 것인, 방법.

청구항 10

청구항 7에 있어서, 상기 쇼크는 고박출성 쇼크인 것인, 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 약 0.05 mg/kg/분 - 약 0.2 mg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 더 포함하며, 상기 환자의 MAP가 약 65 mm Hg 이상에서 유지되는 것인, 방법.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 약 0.05 mg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 더 포함하며, 상기 환자의 MAP가 약 65 mm Hg 이상에서 유지되는 것인, 방법.

청구항 13

청구항 4에 있어서, 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 포함하며, 상기 환자의 MAP가 약 65 mm Hg 이상에서 유지되는 것인, 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 약 0.05 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 카테콜아민의 용량을 감소시키는 단계를 포함하는 것인, 방법.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 대상은 카테콜아민-저항성 (catecholamine-resistant)인 것인, 방법.

청구항 16

청구항 1에 있어서,

상기 카테콜아민은 노르에피네프린이거나, 또는

상기 카테콜아민은 에피네프린이며 0.1 mcg/kg/분의 노르에피네프린과 등가의 용량은 0.1 mcg/kg/분이거나; 또는

상기 카테콜아민은 도파민이며 0.1 mcg/kg/분의 노르에피네프린과 등가의 용량은 15 mcg/kg/분이거나; 또는

상기 카테콜아민은 페닐에프린이며 0.1 mcg/kg/분의 노르에피네프린과 등가의 용량은 1.0 mcg/kg/분인 것인, 방법.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 안지오텐신 II의 용량은 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 10 ng/kg/분인 것인, 방법.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 안지오텐신 II의 용량은 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 5 ng/kg/분인 것인, 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 안지오텐신 II의 용량은 약 1 ng/kg/분인 것인, 방법.

청구항 20

청구항 18에 있어서, 안지오텐신 II의 용량은 약 2 ng/kg/분인 것인, 방법.

청구항 21

청구항 18에 있어서, 안지오텐신 II의 용량은 약 3 ng/kg/분인 것인, 방법.

청구항 22

청구항 1에 있어서, 안지오텐신 II의 용량은 약 2.5 ng/kg/분 내지 약 35 ng/kg/분인 것인, 방법.

청구항 23

청구항 1에 있어서, 상기 안지오텐신 II 및 상기 카테콜아민은 정맥 내로 (intravenously), 근육 내로 (intramuscularly), 피하로 (subcutaneously) 또는 흡입 (inhalation)에 의해 투여되는 것인, 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 안지오텐신 II 및 상기 카테콜아민은 정맥 내로 투여되는 것인, 방법.

청구항 25

청구항 1에 있어서, 상기 대상은 인간인 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 12월 18일자로 출원된 미국 가출원 번호 US 61/917,576 및 2014년 3월 19일자로 출원된 미국 가출원 번호 US 61/955,706의 우선권을 주장하며, 양자 모두는 본 명세서에 그 전문이 참조에 의해 삽입된다.

[0002] 서열 목록

[0003] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 삽입된다. 상기 ASCII 카피 (copy)는, 123585_375383_SL.txt 이름으로, 크기가 2,166 바이트이며 2014년 12월 18일에 생성되었다.

배경 기술

[0004] 혈관수축제 (vasopressors)를 필요로 하는 쇼크 (shock)를 갖는 위독한 환자들은 사망의 높은 위험이 있다. 고박출성 쇼크 (High output shock) (분포성 쇼크 (distributive shock)로 또한 알려짐)는 쇼크의 가장 일반적인 형태로 종종 패혈증에 의해 발생한다 [1]. 쇼크를 혈관수축제로 치료하는 경우, 혈관수축제의 두 가지 주요 부류가 중환자 전담 의사의 모든 설비 (armamentarium)에 존재한다: 카테콜아민류 및 바소프레신형 펩티드류 [1]. 현재, 다른 혈관수축제와 비교하여 혈관수축제의 특정 유형 (예를 들어, 노르에피네프린, 바소프레신, 도파민)은 결과를 개선하도록 나타내지 않았다 [2]. 모든 혈관수축제는 제한 사항 및 잠재적인 부작용을 갖는다. 쇼크에 대하여 카테콜아민으로 치료하는 환자들은 이로 인하여 이들 제제의 유용성을 제한하는 타키�필락시스 (tachyphylaxis)가 종종 생기고, 고용량의 카테콜아민은 직접 심장독성을 일으킬 수 있다 [3]. 카테콜아민의 독성 가능성은 최근 노르에피네프린으로 치료한 패혈성 쇼크 환자들의 무작위 임상 시험에서 입증되었다 [4]. 이 연구에서, 에스몰롤 (esmolol)을 사용한 베타 차단 (beta-blockade)은 심박수를 감소시킴으로써 이들 환자들에서 생존을 향상시키는 것을 나타내었다. 따라서, 수축촉진제 (inotropes) 또는 변시성 제제 (chronotropes)가 아닌 혈관수축제는 쇼크를 갖는 환자들에서 유용할 것이다. 이러한 혈관수축제 중 하나인 바소프레신은 카테콜아민과 함께 애주번트 (adjuvant)로서 가장 일반적으로 사용된다. 바소프레신은 덜 심각한 패혈성 쇼크를 갖는 환자에서의 결과를 개선하는 것으로 나타나지만, 고용량에서 독성 (예를 들면, 심장 및 장간막의 허혈)을 가지며, 히드로코르티손과 상호작용한다 [5]. 고박출성 쇼크에서, 환자들은 위독하며 평균동맥압은 혈관수축제 없이 유지될 수 없다. 고박출성 쇼크는 심혈관의 순차적인 장기 기능 평가 (Sequential Organ Function Assessment: SOFA) 점수가 3 또는 4 이상 뿐만 아니라 심계수 (cardiac index)가 > 2.4 리터/분/BSA 1.73 m² 인 것으로서 정의된다 [10]. 고박출성 쇼크에서, 혈압이 유지될 수 없는 경우에, 그것은 한결같이 치명적이다. 혈압을 유지할 수 없는 환자의 경우, 이러한 환경에서 '구급 (rescue)' 혈관수축제의 첨가가 유용할 수 있다.

[0005] 쇼크 (고박출성 쇼크 및 쇼크의 기타 유형을 포함함)를 갖는 일부 집합의 (subset)환자들은 카테콜아민-저항성이다. 즉, 그들은 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린의 용량과 등량인 일정 용량의 카테콜아민으로 치료에 대하여 무반응이다 (혈압에서 적합한 상승을 나타내지 않음).

[0006] 안지오텐신 II (Angiotensin II) (ATII으로 본 명세서에서 때때로 지칭됨)은 내분비 (endocrine), 자가분비 (autocrine), 주변분비 (paracrine) 및 세포내분비 (intracrine) 호르몬의 효과를 갖는 자연적으로 발생한 펩티드 호르몬이다. 그것은 동맥과 정맥을 모두 수축시키고 혈압을 상승시키는, 강력한 직접적인 혈관수축제

(vasoconstrictor)이다 [6]. 그것은 대략 30초의 순환 내의 반감기를 갖지만, 반면 조직 내에서, 그것의 반감기는 15-30 분으로 아주 길어질 수 있다. ATII는 ADH 및 ACTH의 분비를 증가시키고, 신경절후 교감 섬유 (postganglionic sympathetic fibers) 에 직접 작용함으로써 교감 섬유를 강화시킬 수 있다. 그것은 또한 알도스테론을 방출하는 원인이 되는 부신 피질에 작용한다 [6,7]. 고용량의 안지오텐신 II은 예를 들면 장간막 허혈 및 기관지경련을 포함하는 부작용을 유발하는 것으로 보고되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 설명

[0008] 본 발명은, 그 중에서도 (*inter alia*), 예를 들면 분포성 쇼크 (고박출성 쇼크)를 나타내는 저혈압을 갖는 대상에게 매우 저용량의 안지오텐신 II의 투여에 대하여 본 발명자들에 의한 놀라운 발견에 관한 것으로, 혈압은 정상 수준 (예를 들어, 약 65 mm Hg 이상의 평균동맥압 (MAP))까지 높아질 수 있고, 치료 기준으로서 이러한 대상에게 일반적으로 투여되는 예컨대 바소프레신 또는 카테콜아민 (예를 들어, 노르에피네프린)과 같은 기타 제제의 저용량 또는 심지어 이의 부재에도 이러한 수준에서 유지될 수 있다. 카테콜아민 (예를 들어, 노르에피네프린)을 투여할 필요성의 감소 또는 제거는 때때로 카테콜아민-절약 (노르에피네프린-절약) 효과로서 본 명세서에서 지칭된다. 안지오텐신 II 및 예컨대 노르에피네프린과 같은 카테콜아민의 저용량을 투여하는 것은 이러한 약물에 의해 초래된 바람직하지 않은 부작용을 줄인다. 고용량의 카테콜아민은 독성이 있을 수 있으며, 이러한 독성 효과의 둔화는 쇼크를 갖는 환자에서 생존의 향상과 관련된다. 쇼크 시 혈압의 유지는 생존에 매우 중요하다. 혈압을 증가시키는 것 이외에도, 심박수 및 혈류역학 (hemodynamics)도 저용량의 안지오텐신 II의 투여로 이후에 개선되거나 안정하게 유지된다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 연구 약물의 적정 프로토콜을 도시한다.

도 2는 환자의 흐름도를 도시한다.

도 3은 동시의 안지오텐신 II 와 함께 노르에피네프린 용량에서 변화를 도시한다.

도 4는 안지오텐신 II 용량 적정 - 퀸타일즈 (Quintiles)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 정의

[0011] 본 명세서에서 사용되는, 단수 형태 ("a," "an," 및 "the")는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 상기에서 사용된 "단수의" 카테콜아민으로 치료는 하나 이상의 유형의 카테콜아민으로 치료하는 것을 포함한다.

[0012] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"이란, 나타낸 수치와 약 10% 이내, 바람직하게는 나타낸 수치의 ± 5%를 의미한다.

[0013] 용어 "안지오텐신 II"이란 또한 5-이소류신 안지오텐신 II으로 불리는 Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [서열 번호: 1] 를 나타낼 수 있다. 서열 번호: 1은 인간 및 예컨대 말, 돼지 등과 같은 다른 종에서 자연적으로 존재하는 옥타-펩티드 (octa-peptide)이다. 이소류신은 발린으로 치환될 수 있고 5-발린 안지오텐신 II, Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe [서열 번호: 2]를 생기게 한다. 예컨대 [Asn¹-Phe⁴]-안지오텐신 II [서열 번호: 3], 헥사펩티드 Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [서열 번호: 4], 노나펩티드 Asn-Arg-Val-Tyr-Tyr-Val-His-Pro-Phe [서열 번호: 5], [Asn¹-Ileu⁵-Ileu⁸]-안지오텐신 II [서열 번호: 6], [Asn¹-Ileu⁵-Ala⁸]-안지오텐신 II [서열 번호: 7], 및 [Asn¹-diiodoTyr⁴-Ileu⁵]-안지오텐신 II [서열 번호: 8]와 같은 기타 안지오텐신 II 유사체가 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 예컨대 C-말단 아미드화와 같은 변형을 포함하는 고체상 펩티드 합성에 의해 안지오텐신 II가 합성될 수 있다. C-말단 아세테이트기가 또한 추가될 수 있다. 추가의 특이성 없이, 용어 "안지오텐신 II"란 이들의 다양한 형태 중 하나 뿐만 아니라, 이의 조합을 의미하도록 의도된다.

[0014] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "카테콜아민"이란 도파민, 노르에피네프린, 에피네프린, 페닐에프린, 에페드린

및 인간에서 유사한 생리학적 효과를 유도하는, 예를 들어, 건강한 인간 대상에서 평균동맥압을 높이는 이의 프로드럭 (prodrugs), 구조적 유사체, 또는 유도체를 의미한다. 특정 실시 형태에서, 상기 카테콜아민은 도파민, 노르에피네프린, 에피네프린, 에페드린 또는 페닐에프린일 수 있다.

[0015] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "카테콜아민-저항성 저혈압"이란 혈관수축제로서 15 µg/kg/분 초과와 도파민, 0.1 µg/kg/분의 노르에피네프린, 또는 0.1 µg/kg/분의 에피네프린을 필요로 하는 환자들을 의미한다. 도파민, 노르에피네프린, 및 에피네프린은 각각 15 µg/kg/분 초과, 0.1 µg/kg/분, 또는 0.1 µg/kg/분의 속도에서 투여될 수 있지만, 상승된 속도는 증가된 사망률과 관련이 있다.

[0016] 본 명세서 전체에 걸쳐, 단어 "포함하다 (comprise)" 또는 예컨대 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 정해진 정수 (또는 구성 요소) 또는 정수의 군 (또는 구성 요소)의 포함을 의미하도록 이해될 수 있지만, 임의의 다른 정수 (또는 구성 요소) 또는 정수의 군 (또는 구성 요소)을 배제하는 것이 아니다.

[0017] 용어 "포함하는 (including)"은 "제한되는 것은 아니지만 포함하는"을 의미하도록 사용된다. "포함하는"과 "제한되는 것은 아니지만 포함하는"은 상호 교환적으로 사용된다.

[0018] 용어 "평균동맥압" 또는 "MAP"이란 1회 심장 주기 동안 평균 동맥압을 의미한다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는, "대상" 또는 "환자"란 인간, 영장류 (non-human primate), 설치류, 등을 포함하는 임의의 동물 (예를 들어, 포유동물)을 의미하고, 이것은 특정 치료의 수용자 (recipient)이다. 일반적으로, 용어, "대상" 및 "환자"는 본 명세서에서 인간 대상에 관하여 상호교환적으로 사용된다.

[0020] **안지오텐신 II 치료법**

[0021] 안지오텐신 II는 혈관 수축 및 나트륨 재흡수를 통해 혈압을 조절하는 신체에 의해 자연적으로 생산되는 펩티드 호르몬이다. 안지오텐신 II 투여의 혈류역학 효과는 전신 및 신장 혈액 흐름에서 중대한 영향을 입증하는 수많은 임상 연구의 대상이 되고 있다 (Harrison-Bernard, L.M., *The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ*, (2009) **33**(4): p. 270-74). 안지오텐신 II는 혈관 평활근 긴장도 (vascular smooth muscle tone) 및 세포외액 항상성의 조절을 통해 혈압을 조절하는 레닌 안지오텐신 알도스테론 시스템 (RAAS)에 의해 생성되는 호르몬이다. 안지오텐신 II는 혈관 수축 및 나트륨 저류 (sodium retention)를 유도함으로써 혈관계 (vasculature)에 대하여 그것이 영향을 미치는 것을 매개한다. 그것의 전신적 효과 이외에도, 안지오텐신 II는 혈류가 감소되는 경우 사구체 여과를 유지하여, 신장의 수출세동맥 (efferent arterioles)에 대하여 현저한 효과를 갖는다. 안지오텐신 II는 또한 근위세뇨관에서 Na⁺/H⁺ 교환을 촉진시키고, 알도스테론 및 바소프레신의 방출을 유도함으로써 신장에서 나트륨의 재흡수를 조절한다 (Harrison-Bernard, L.M., *The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ*, 2009. **33**(4): p. 270-4.).

[0022] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법에서 사용되는 안지오텐신 II의 서열은 상기에서 전술한 안지오텐신 II의 서열과 상동성이 있을 수 있다. 특정 양상에서, 본 발명은 서열 번호: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 및/또는 8과 동일한 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%인 단독 (isolated), 합성 또는 재조합 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 이러한 변형 서열은 전술한 절에서 기재된 안지오텐신 II 대신에 사용될 수 있다.

[0023] 일부 양상에서, 안지오텐신 II는 5-발린 안지오텐신 II, 5-발린 안지오텐신 II 아미드, 5-L-이소류신 안지오텐신 II, 및 5-L-이소류신 안지오텐신 II 아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 현재 우수한 제조 조건 (cGMP)에서 제조된 것으로부터 선택될 수 있다. 일부 양상에서, 상기 조성물은 상이한 비율에서 안지오텐신 II의 상이한 형태, 예를 들어, 헥사펩티드 및 노나펩티드 안지오텐신의 혼합물을 포함할 수 있다. 안지오텐신 II를 포함하는 조성물은 비경구 투여, 예를 들면, 주사 및 정맥 내 주입에 적합할 수 있다.

[0024] 마찬가지로, 안지오텐신 II 치료법은 임의의 적합한 염, 탈보호된 (deprotected) 형태, 아세틸화 형태, 탈아세틸화 형태, 및/또는 U.S. 특허 번호 7,666,408 (참조로서 포함됨)에서 개시된 것으로서 펩티드 또는 접합체 (conjugates)의 페길화된 (pegylated) 형태를 포함하는 상기 언급된 펩티드의 프로드럭 형태로서 사용될 수 있다. 용어 "프로드럭"은 생리학적 조건 하에서 상기-언급된 펩티드를 생성하거나 또는 방출할 수 있는 임의의 전구체 화합물을 의미한다. 이러한 프로드럭은 본 발명의 펩티드를 형성하도록 선택적으로 절단되는 거대 펩티드일 수 있다. 예를 들어, 일부 양상에서, 상기 프로드럭은 특정 내인성 또는 외인성 효소의 작용에 의해 안지오텐신 II를 야기할 수 있는 안지오텐신 I 또는 이의 동족체일 수 있다. 또한, 프로드럭은 예를 들어, 하나 이상의 카복실산 및/또는 아미노기에서 보호기를 갖는, 보호된 아미노산을 갖는 펩티드를 포함한다. 아미노기에 대한 적합한 보호기는 벤질옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐 (BOC), 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (FMOC), 포밀, 및 아세틸 또는 아실기이다. 카복실산기에 대한 적합한 보호기는 벤질 에스테르 또는 t-부틸 에스테르와

같은 에스테르이다. 또한 본 발명은, 표준 D 및 L 아미노산 및 예컨대, 예를 들면, 아미드화 및 아세틸화된 아미노산과 같은 변형된 아미노산을 포함하는 아미노산 치환, 결실, 부가, 치환 및 부가를 갖는 안지오텐신 II 및 /또는 전구체 펩티드의 용도를 고려하고, 여기서, 기재 펩티드 (base peptide) 서열의 치료학적 활성은 약리학적으로 유용한 수준에서 유지된다.

[0025] **지시 (Indications)**

[0026] 본 발명의 방법은 심장 마비 또는 심인성 쇼크 (cardiogenic shock)로부터 예컨대, 예를 들어 고박출성 쇼크, 패혈성 쇼크 또는 쇼크와 같은 쇼크의 다양한 유형을 나타내는 대상을 치료하는데 사용될 수 있다. 안지오텐신 II의 표시된 저용량으로 치료될 수 있는 기타 상태는 급성 신부전 (AKI), 간신증후군 (hepato-renal syndrome:HRS) 및 정맥류 출혈을 포함한다.

[0027] **치료학적으로 효과적인 물질의 용량**

[0028] 일반적으로, 안지오텐신 II는 혈압을 증가시키고, 저혈압 환자는 정상 환자에서 측정된 것과 유사한 승압 반응을 나타내도록 더 큰 용량을 요구할 수 있다. 안지오텐신 치료제를 포함하는 조성물 (예를 들어, 안지오텐신 II)는 목표 혈압을 달성하기에 충분한 속도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자는 MAP의 연속적인, 주기적인, 또는 간헐적 측정값을 제공하는 모니터에 연결될 수 있다.

[0029] 저혈압 및 쇼크의 치료를 위해 포유동물에게 투여되는 약물의 정확한 양은 예컨대, 투여되는 제제, 환자의 일반적인 상태, 치료되는 상태, 소망하는 사용 기간, 포유동물의 종류, 투여 방법 등과 같은 당업자에게 공지된 다수의 요인에 의존한다.

[0030] 안지오텐신 II의 용량은 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 100 ng/kg/분, 예를 들어 약 10 ng/kg/분 내지 약 50 ng/kg/분, 약 20 ng/kg/분 내지 약 40 ng/kg/분, 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 20 ng/kg/분, 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 10 ng/kg/분, 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 5 ng/kg/분, 약 1.25 ng/kg/분 내지 약 20 ng/kg/분, 약 1.25 ng/kg/분 내지 약 10 ng/kg/분, 또는 약 1.25 ng/kg/분 내지 약 5 ng/kg/분의 속도에서 투여될 수 있다. 본 발명의 실시 형태에서, 용량은 약 0.25 ng/kg/분, 약 0.5 ng/kg/분, 약 1 ng/kg/분, 약 1.25 ng/kg/분, 약 1.5 ng/kg/분, 약 2 ng/kg/분, 약 2.5 ng/kg/분, 약 3 ng/kg/분, 약 3.5 ng/kg/분, 약 4 ng/kg/분, 약 4.5 ng/kg/분, 약 5 ng/kg/분, 약 5.5 ng/kg/분, 약 6 ng/kg/분, 약 7.5 ng/kg/분 또는 약 10 ng/kg/분이다.

[0031] 도 4 및 실시예는 안지오텐신 II가 1 또는 2.5 ng/kg/분만큼 적게 투여된, 고용량의 카테콜아민 (예시된 경우, 노르에피네프린)을 필요로 하는 고박출성 쇼크를 갖는 대상으로, 심지어 노르에피네프린의 부재 또는 매우 저용량의 노르에피네프린에서도 혈압에서 증가를 보여주고 그것을 유지하는 것을 나타낸다. 도 4에서 도 4에서 도 4에서 연구에서, 고용량의 노르에피네프린 (> 0.2 mcg/kg/분)을 필요로 하는 대상은 저용량 안지오텐신 II에 반응하고, 따라서 노르에피네프린을 중단시키고, 안지오텐신 II의 효과는 저혈압에서 고혈압으로 이러한 환자들을 전환시킨다.

[0032] 용량 투여는 약 0.25 시간 내지 약 120 시간, 예를 들어, 약 1 시간 내지 약 7 시간, 2 시간 내지 약 6 시간, 또는 약 3 시간 내지 약 5 시간에서 지속될 수 있다.

[0033] 치료 요법은 급성 증상의 발병 후에, 예를 들어, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 또는 72 시간 이내에 개시될 수 있다.

[0034] **제형**

[0035] 약물을 투여하기에 적합한 제형(약제학적 조성물)은 투여 방식에 따라 결정된다. 예를 들어, 비경구 투여에 적합한 제형은 멸균 수성 제제, 바람직하게는 수용자의 혈액과 등장성 (isotonic)인 것을 포함할 수 있다. 이러한 수성 제제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 공지된 방법에 따라 제형화 시킬 수 있다. 종래의 방식으로 제조된 제제의 예시는 수성 제제인, Remestyp (테를리프레신)이다. 또한 제제는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사액 또는 현탁액, 예를 들면 허용가능한 희석제의 예시로는 1,3-부탄 디올, 물, 링거액 및 등장성 염화 나트륨 용액이다. 멸균, 고정화된 오일(Sterile, fixed oil)은 용매 또는 현탁성 매질로서 사용할 수 있다. 합성 모노 또는 디-글리세라이드를 포함하는 혼합 고정화된 오일(Bland fixed oil) 및 올레산과 같은 지방산 또한 사용할 수 있다. 본 명세서에서 기재된 제제의 대부분은 상업적으로 입수가능하고 상업적 출처로부터 쉽게 얻을 수 있다.

[0036] **부형제**

[0037] 본 발명의 약제학적 조성물은 당업계에서 잘 알려진 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 기타 물질을 포함할 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 치료학적으로 효과적인 물질 (예컨대 안지오텐신 II)과 함께 환자에게 투여할 수 있는 무독성 담체를 의미하며, 이것은 치료학적으로 효과적인 물질의 약리학적 활성을 파괴하지 않는다. 용어 "약제학적으로 허용가능한"이란 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않는 무독성 물질을 의미한다. 담체의 특성은 투여 경로에 따라 달라진다. 용어 "부형제"는 약제학적으로 활성 성분이 아닌 제형 또는 조성물에서 첨가제를 의미한다.

[0038] 당업자는 임의의 하나의 부형제의 선택은 임의의 다른 부형제의 선택에 영향을 미칠 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 부형제의 조합이 바람직하지 않은 효과를 얻을 것이기 때문에, 특정 부형제의 선택은 하나 이상의 추가의 부형제의 사용을 배제할 수 있다. 당업자는 본 발명의 조성물에 포함된 부형제를, 존재하는 경우, 경험적으로 결정할 수 있다. 본 발명의 부형제는 보조-용매, 가용화제, 완충제, pH 조절제, 증량제 (bulking agents), 계면 활성제, 캡슐화제 (encapsulating agents), 장성-조절제 (tonicity-adjusting agents), 안정화제, 보호제, 및 점도 개선제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 양상에서, 본 발명의 조성물에서 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것이 유익할 수 있다.

[0039] **가용화제**

[0040] 일부 양상에서, 본 발명의 조성물에서 가용화제를 포함하는 것이 유익할 수 있다. 가용화제는 치료학적으로 효과적인 물질 (예를 들어, 안지오텐신 II) 또는 부형제를 포함하는 제형 또는 조성물의 임의의 성분의 용해도를 증가시키기 위해 유용할 수 있다. 본 명세서에서 개시된 가용화제는 완전한 목록을 구성하도록 의도되지는 않지만, 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 단지 예시와 같은 가용화제를 제공한다. 특정 양상에서, 가용화제는 에틸 알코올, 3차-부틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐 피 롤리돈, 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0041] **pH 조절제**

[0042] 일부 양상에서, 본 발명의 조성물에서 pH 조절제를 포함함으로써 조성물의 pH를 조정하는 것이 유익할 수 있다. 제형 또는 조성물의 pH를 조절하는 것은 치료학적으로 효과적인 물질의 예를 들면, 안정성 또는 용해성에 대해 유익한 효과를 가질 수 있거나 또는 비경구 투여에 적합한 제형 또는 조성물의 제조에서 유용할 수 있다. pH 조절제는 당업계에서 잘 알려져 있다. 따라서, 본 명세서에서 개시된 pH 조절제는 완전한 목록을 구성하도록 의도되지는 않지만, 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 단지 예시와 같은 pH 조절제를 제공한다. pH 조절제는 예를 들어, 산 또는 염기를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, pH 조절제는 아세트산, 염산, 인산, 수산화 나트륨, 탄산 나트륨 및 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0043] 본 발명의 조성물의 pH는 제형 또는 조성물을 위한 바람직한 특성을 제공하는 임의의 pH 일 수 있다. 바람직한 특성은 예를 들면, 치료학적으로 효과적인 물질 (예를 들어, 안지오텐신 II) 안정성, 다른 pH에서의 조성물과 비교하여 증가된 치료학적으로 효과적인 물질 보유 및 개선된 여과 효율을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 본 발명의 조성물의 pH는 약 3.0 내지 약 9.0, 예를 들어, 약 5.0 내지 약 7.0 일 수 있다. 특정 양상에서, 본 발명의 조성물의 pH는 5.5±0.1, 5.6±0.1, 5.7±0.1, 5.8±0.1, 5.9±0.1, 6.0±0.1, 6.1±0.1, 6.2±0.1, 6.3±0.1, 6.4±0.1, 또는 6.5±0.1 일 수 있다.

[0044] **완충제**

[0045] 일부 양상에서, 상기 조성물에서 하나 이상의 완충제를 포함함으로써 pH를 완충하는 것이 유익할 수 있다. 특정 양상에서, 완충제는 예를 들면, 약 5.5, 약 6.0, 또는 약 6.5의 pKa를 가질 수 있다. 당업자는 적합한 완충제가 그것의 pKa 및 기타 특성에 기초하여 본 발명의 조성물에 포함되도록 선택될 수 있음을 이해할 것이다. 완충제는 당업계에서 잘 알려져 있다. 따라서, 본 명세서에서 개시된 완충제는 완전한 목록을 구성하도록 의도되지는 않지만, 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 단지 예시와 같은 완충제를 제공한다. 특정 양상에서, 완충제는 하기에서 하나 이상을 포함할 수 있다: 트리스 (Tris), 트리스 HCl, 인산칼륨, 인산나트륨, 시트르산나트륨, 아스코브산나트륨, 나트륨 및 칼륨의 포스페이트의 조합, 트리스/트리스 HCl, 탄산수소나트륨, 아르기닌인산, 아르기닌 히드로클로라이드, 히스티딘 히드로클로라이드, 카코틸산염, 숙신산염, 2-(N-포르폴리노)에탄술포산 (MES), 말레산염, 비스-트리스, 인산염, 탄산염, 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 이의 조합.

[0046] **계면활성제**

[0047] 일부 양상에서, 본 발명의 조성물에서 계면활성제를 포함하는 것이 유익할 수 있다. 계면활성제란, 일반적으로, 액체 조성물의 표면 장력을 감소시킨다. 이것은 개선된 여과 용이성과 같은 유리한 특성을 제공할 수 있다. 계면활성제는 유화제 및/또는 가용화제로서 작용할 수 있다. 계면활성제는 당업계에 잘 알려져 있다. 따라서, 본 명세서에서 개시된 계면활성제는 완전한 목록을 구성하도록 의도되지는 않지만, 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 단지 예시와 같은 계면활성제를 제공한다. 계면활성제는 소르비탄에스테르 예컨대 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80), 리포폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG 400 및 PEG 3000), 폴록사머 (즉, 플루로닉), 에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌 옥사이드 (예를 들어, 트리톤 X-100), 사포닌, 인지질 (예를 들어, 레시틴), 및 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0048] **장성-조절제 (tonicity-adjusting agents)**

[0049] 일부 양상에서, 본 발명의 조성물에서 장성-조절제를 포함하는 것이 유익할 수 있다. 예를 들면, 비경구 투여로 환자에게 조성물을 투여하는 경우, 액체 조성물의 장성 (tonicity)은 중요한 고려사항이다. 장성-조절제는, 따라서, 투여를 위해 적합한 제형 또는 조성물을 제조하는 것을 돕도록 사용될 수 있다. 장성-조절제는 당업계에 잘 알려져 있다. 따라서, 본 명세서에서 개시된 장성-조절제는 완전한 목록을 구성하도록 의도되지는 않지만, 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 단지 예시와 같은 장성-조절제를 제공한다. 장성-조절제는 이온성 또는 비이온성 일 수 있고, 무기 염류, 아미노산류, 탄수화물류, 당류, 당알코올류, 및 탄수화물류를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 무기염은 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 및 황산칼륨을 포함할 수 있다. 예시적인 아미노산은 글리신이다. 예시적인 당류는 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 글루코오스, 수크로오스, 락토오스, 및 만니톨과 같은 당알코올류를 포함할 수 있다.

[0050] **안정화제**

[0051] 일부 양상에서, 본 발명의 조성물에서 안정화제를 포함하는 것이 유익할 수 있다. 안정화제는 본 발명의 조성물에서 치료학적으로 효과적인 물질의 안정성을 증가시키는 것을 돕는다. 이것은 예를 들면, 치료학적으로 효과적인 물질의 응집을 방지하거나 분해를 감소시키는 것에 의해 발생할 수 있다. 이론에 의해서 제한되기를 바라지 않고, 안정성을 향상시키기 위한 메커니즘은 용매로부터 치료학적으로 효과적인 물질의 격리 또는 안트라사이클린 (anthracycline) 화합물의 프리 라디칼 산화를 억제하는 것을 포함할 수 있다. 안정화제는 당업계에 잘 알려져 있다. 따라서, 본 명세서에서 개시된 안정화제는 완전한 목록을 구성하도록 의도되지는 않지만, 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 단지 예시와 같은 안정화제를 제공한다. 안정화제는 유화제 및 계면활성제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0052] **투여의 방식**

[0053] 안지오텐신 II 또는 카테콜아민의 투여는, 예를 들어, 정맥 내 (볼루스 또는 연속 주입 (steady infusion) 중 어느 하나를 사용함), 근육 내, 피하 또는 흡입인, 임의의 편리한 경로일 수 있다. 안지오텐신 II 및 카테콜아민은 함께 또는 독립적으로 투여될 수 있다.

[0054] 본 발명의 조성물은 종래의 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 본 발명의 조성물은 비경구 투여에 적합하다. 이러한 조성물은, 예를 들어, 복강 내 (intraperitoneally), 정맥 내, 신장 내 (intrarenally) 또는 수막강 내 (intrathecally)로 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 본 발명의 조성물은 정맥 내로 주사된다. 당업자는 본 발명의 치료학적으로 효과적인 물질 제형 또는 조성물을 투여하는 방법은 예컨대 치료되는 환자의 연령, 체중 및 신체 상태 및 치료되는 질환 또는 상태에 따라 결정될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 숙련된 기술자는 각각의 경우에 기초하여 환자를 위한 최적의 투여 방법을 선택할 수 있을 것이다.

[0055] 본 명세서에서 다르게 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용된 과학 및 기술 용어는 일반적으로 당업자에 의해 이해되는 의미를 가질 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된, 화학과 관련된 명명법 및 기술, 분자 생물학, 세포 및 암 생물학, 면역학, 미생물학, 약리학, 및 단백질 및 핵산 화학은 잘 알려져 있으며, 당업계에서 통상적으로 사용된다.

[0056] **안지오텐신 II의 투여와 관련된 방법**

[0057] 본 발명의 일 양상은 고박출성 쇼크 (예를 들어, 카테콜아민-저항성 고박출성 쇼크)를 가지며 약 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린과 등가의 용량 (a dose equivalent)에서 카테콜아민으로 치료를 받는 대상에게, 일정 용량 (a dose of)의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 약 65 mm Hg 이상의 평균동맥압 (MAP)까지 대상의 혈압을 높이는데 효과적이며, 약 0.05-0.2 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 약

65 mm Hg로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적이다.

- [0058] 본 발명의 다른 양상은 고박출성 쇼크 (예를 들어, 카테콜아민-저항성 고박출성 쇼크)를 가지며 약 5 mcg/분 이상의 노르에피네프린과 등가의 용량에서 카테콜아민으로 치료를 받는 대상에게, 일정 용량의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 약 80 mm Hg 초과와 평균동맥압 (MAP)까지 대상의 혈압을 높이는데 효과적이며, 약 5-10 mcg/분 미만의 노르에피네프린과 등량으로 약 80 mm Hg 초과로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적이다. 특정의 이러한 실시 형태에서, 안지오텐신 II의 용량은 약 20 ng/kg/분 이상이다.
- [0059] 다양한 실시 형태에서, 안지오텐신 II의 용량은 약 0.05 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 약 65 mm Hg로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적이다.
- [0060] 본 발명의 실시 형태에서,
- [0061] a. 상기 카테콜아민은 노르에피네프린이거나, 또는
- [0062] b. 상기 카테콜아민은 에피네프린이며 0.1 mcg/kg/분의 노르에피네프린과 등가의 용량은 0.1 mcg/kg/분이거나; 또는
- [0063] c. 상기 카테콜아민은 도파민이며 0.1 mcg/kg/분의 노르에피네프린과 등가의 용량은 15 mcg/kg/분이거나; 또는
- [0064] d. 상기 카테콜아민은 페닐에프린이며 0.1 mcg/kg/분의 노르에피네프린과 등가의 용량은 1.0 mcg/kg/분이다.
- [0065] 본 발명의 실시 형태에서, 안지오텐신 II의 용량은 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 10 ng/kg/분, 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 5 ng/kg/분; 약 1 ng/kg/분; 약 2 ng/kg/분 또는 약 3 ng/kg/분이다.
- [0066] 본 발명의 다른 양상은 고박출성 쇼크 (예를 들어, 카테콜아민-저항성 고박출성 쇼크)를 가지며 약 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린과 등가의 용량에서 카테콜아민으로 치료를 받는 대상에게, 일정 용량의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 약 65 mm Hg 이상의 평균동맥압 (MAP)까지 대상의 혈압을 높이는데 효과적이며, 약 0.05 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린으로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적이며, 하기의 단계를 더 포함한다:
- [0067] 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 5 ng/kg/분의 안지오텐신 II의 용량이 되도록 안지오텐신 II에 충분히 반응하는 일부 집합의 대상에 속하는 것으로서 대상을 확인하는 단계 (대상을 선택하는 단계)는, 고정된 노르에피네프린의 용량에 대하여 안지오텐신의 양을 적정함으로써, 약 0.05 mcg/kg/분 이하의 에피네프린으로 약 65 mm Hg 이상에서 평균동맥압 (MAP)을 유지하는데 필요한 노르에피네프린의 양을 감소시키는데 효과적이며,
- [0068] 상기에 따라 결정된 용량에서, 상기 대상에 안지오텐신 II를 투여하는 것을 계속하는 단계.
- [0069] 본 발명의 다양한 방법에서, 상기 안지오텐신 II 및 상기 카테콜아민은 정맥 내로 (intravenously), 근육 내로 (intramuscularly), 피하로 (subcutaneously) 또는 흡입 (inhalation)에 의해 투여되며; 그들은 함께 또는 독립적으로 투여될 수 있다.
- [0070] 본 발명의 다른 양상은 쇼크 (예를 들어, 패혈성 쇼크 또는 예컨대 심장 마비 또는 심인성 쇼크와 같은 기타 원인으로부터의 쇼크)를 가지며 약 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린과 등가의 용량에서 카테콜아민으로 치료를 받는 대상에게, 일정 용량의 안지오텐신 II 를 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 약 65 mm Hg 이상의 MAP까지 대상의 혈압을 높이는데 효과적이며, 약 0.05-0.2 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 또는 약 0.05 mcg/kg/분 이하의 노르에피네프린과 등량으로 약 65 mm Hg으로 MAP을 유지하는데 필요한 카테콜아민의 용량을 감소시키는데 효과적이다.
- [0071] 본 발명의 바람직한 방법에서, 상기 대상은 인간이다.
- [0072] 특정 실시 형태에서, 상기 안지오텐신 II 및 상기 카테콜아민은 공동으로 (conjointly) 투여된다. 본 명세서에서 사용되는, 어구인 "공동 투여 (conjoint administration)"는 이전에 투여된 제제가 체내에서 여전히 유효하면서 제 2 제제가 투여되도록 하는, 두 가지 제제의 투여의 임의의 형태를 의미한다 (예를 들어, 상기 두 제제는 환자에서 동시에 효과적이고, 이것은 두 제제의 상승 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 두 제제는 동일한 제형 또는 별개의 제형 중 하나로, 동시에 (concomitantly) 또는 순차적으로 (sequentially) 중 어느 하나로 투여될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 상이한 제제는 1 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 또는 격주 (a week of one another) 내로 투여될 수 있다. 따라서 이러한 치료를 받는 개인은 두 제제의 조합된

효과의 혜택을 받을 수 있다.

- [0073] 본 발명의 다양한 방법에서, 상기 대상은 안지오텐신 II가 투여되는 시점에 앞서 카테콜아민 (예를 들어, 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민, 페닐에프린, 에페드린) 또는 바소프레신으로 치료 기준 (standard-of-care)으로 치료를 받는다. 이러한 제제는 0.2 mcg/kg/분 이상의 카테콜아민, 노르에피네프린과 등가인 용량에서 투여된다. 일반적인 등가 용량은 다음과 같다:
- [0074] 약물용량노르에피네프린 등가
- [0075] 에피네프린 0.1 mcg/kg/분 0.1 mcg/kg/분
- [0076] 노르에피네프린 0.1 mcg/kg/분 0.1 mcg/kg/분
- [0077] 도파민 15 mcg/kg/분 0.1 mcg/kg/분
- [0078] 페닐에프린 1.0 mcg/kg/분 0.1 mcg/kg/분
- [0079] 바소프레신 0.04 U/분 0.1 mcg/kg/분
- [0080] 일부 실시 형태에서, 상기 환자는 카테콜아민-저항성 (catecholamine-resistant)이다. 즉, 상기 환자는 약 0.2 mcg/kg/분 이상의 노르에피네프린의 용량과 등가인 용량에서 투여되는 카테콜아민에 반응하지 않는다 (혈압에서 증가를 나타내지 않는다).
- [0081] 당업자는 본 발명이 목적을 수행하도록 잘 조정하고, 언급된 결론 및 이점 뿐만 아니라 그 안에 내제된 것을 얻는 것을 쉽게 이해할 것이다. 본 명세서에 기재된 실시 형태들은 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서는 하기의 실시예에 따라 추가로 예시되며, 이것은 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 전술된 그리고 이후의 실시예에서, 모든 온도는 보정되지 않은 섭씨온도로 설명되며; 달리 나타내지 않는 한, 모든 부 및 백분율은 중량 기준이다.
- [0082] **실시예**
- [0083] 실시예 I - 고박출성 쇼크의 치료를 위한 정맥 내의 안지오텐신 II
- [0084] **A. 방법**
- [0085] 연구 환자
- [0086] 환자들은 연령이 21세 보다 많고, 고박출성 쇼크를 갖는 것으로 간주되며, 심혈관의 순차적인 장기 기능 평가 (SOFA) 점수가 4일 뿐만 아니라 심계수가 > 2.4 리터/분/BSA 1.73 m² 인 것으로서 정의된다 [10]. 환자들은 또한 표준 치료의 일환으로서 유치 동맥 라인 (indwelling arterial line) 및 도뇨관 (urinary catheter)을 갖는다. 또한, 각각의 대상은 충분히 부피 소생 (volume resuscitated)되는 것을 발견하였고, 부피 반응 (volume responsive)하지 않는 것을 임상적으로 평가하였다 (즉, 유체 볼루스 (fluid bolus)는 15%까지 심계수를 증가시키는데 실패하였다). 치료 기준은 초기 소생술로서 20-30 cc/kg의 정질용액 (crystalloid)으로 소생시키는 것이다. 제외 기준 (Exclusion criteria)은 급성 관상 동맥 증후군, 혈관 경련 또는 천식의 알려진 병력을 갖는 환자, 기관지경련을 현재 경험하는 임의의 환자, 또는 > 4 유닛의 패킹된 적혈구 (packed red blood cells), 헤모글로빈 <7 g/dL의 수혈이 필요하도록 예상되는 급성 출혈이 있는 환자 또는 일련의 혈액 샘플로 도출해낸 사용을 금지할 수 있는 임의의 기타 상태가 포함된다.
- [0087] 치료 배정
- [0088] 연구에 등록되면, 환자들은 안지오텐신 II 아세테이트 주입 (Clinalfa, Bachem AG, Hauptstrasse 144, 4416 Bubendorf, Switzerland) 또는 플라시보 (placebo) 주입 (이후에는 각각 연구 약물 및 플라시보로 지칭됨) 중 어느 하나를 받는 이후의 무작위화 과정 (컴퓨터화된 난수 (random numbers))으로 무작위로 배정되었다. 연구자, 임상 지원 의사 (clinical support staff), 환자 및 그 가족은 연구 기간 동안 치료의 배정을 알지 못한다.
- [0089] 약물 주입
- [0090] 등록된 환자는 20 ng/kg/분의 초기 농도에 해당하는 점적 주입 속도에서 흐르게 하는 계산된 생리식염수에서 연구 약물 주입, 뿐만 아니라 (plus) 고박출성 쇼크에 대하여 치료 기준을 받도록 무작위화 되었다. 상기 연구 약물은 불투명한 셀로판 백에서 제조되었고, 이의 함량은 연구자, 간호사 또는 환자를 직접 돌보는 임의의 다른

사람들에게 알려지지 않았다. 상기 연구 약물은 매 시간당 만들어진 용량 (및 해당하는 점적 주입 속도) 조정으로, 총 6 시간 동안 투여되었다. 연구 약물 용량 조정은 65 mm Hg 이상에서 평균동맥압 (MAP)을 유지하기 위해 필요한 치료기준 요법 (모든 경우에서, 노르에피네프린 주입 플러스 (plus) 바소프레신, 에피네프린 및/또는 페닐에프린 주입)의 수반 조건에 기초한 사전에 특정된 (pre-specified) 프로토콜 당 결정되었으며, 이것은 본 기관에서의 표준 관행이다. 상기 연구 약물 적정 프로토콜은 65 mm Hg의 전술한 표준 MAP 목표를 달성하기 위해 요구되는 (5-10 mcg/분 사이의 노르에피네프린의 용량과 함께) ATII의 용량을 설명하기 위해 설계되었다. 용량 적정 프로토콜은 도 1에 나타내었다. ATII 적정을 위하여 최대 허용가능한 용량은 40 ng/kg/분이며, 최소는 5 ng/kg/분이다. 6시간의 말기에서, 상기 연구 약물 주입 용량이 5 ng/kg/분 미만이 될 때 까지, 상기 연구 약물 주입은 매 10분 마다 절반이 됨으로써 적정하여 제거하였고 (titrated off), 이후에 그것은 중단되었다.

[0091] **중점**

[0092] 1차 중점 (endpoint)은 65 mmHg의 MAP를 유지하는데 필요한 정규 (standing) 용량의 노르에피네프린에 대한 ATII 주입의 효과이다. 2차 중점은 소변 배출량 (urine output), 혈청 젖산, 심장 박출량, 및 30일의 사망자수에 대한 ATII 주입의 효과를 포함한다.

[0093] **통계 분석**

[0094] 환자의 소집단 (small cohort)이 이러한 본질 (nature)의 유사한 연구와 일치하도록 분석되었다. 각각의 암 (arm) 중에 10명의 환자인, 20명의 환자의 집단은 ATII가 본 명세서에서 설명된 용량에서 노르에피네프린의 용량에 영향을 미칠 수 있는 경우, 판단에 대한 기준을 생성하도록 결정되었다. 독립적인 데이터 및 안전 모니터 (DSM)가 모든 유해 사례에 배정되었고 확인되었다.

[0095] 인구통계학 및 임상 변수의 분포 역시 평가되었다. 특정 변수를 갖는 환자들의 비율 사이의 차이는 적합하게 카이제곱(chi-square), 피셔의 정확 검정 (Fisher exact test), 스튜던트 t(student t), 및 Mann-Whitney 검정으로 평가되었다. 노르에피네프린의 정규 용량에 대한 상기 연구 약물 주입의 효과의 1차 중점은 일반화 추정 방정식 (general estimating equation) 분석을 사용하여 계산하였고, 노르에피네프린 (mcg/분)의 평균 용량 및 매 시간당 간격에서 연구 약물 주입 (ng/kg/분 에서) 으로서 표시되었다.

[0096] 일반화 추정 방정식은 SAS Genmod 과정 (version 9.3, Cary, NC)를 사용하여, 1시간 이전에서 시작하여 연구 약물의 개시 후 8 시간 내내 매 시간당 측정하는 치료 기준 혈관 수축제를 갖는, 시간이 지남이 따라 연구 약물에 대한 반응을 모델화하기 위해 사용하였다. 상관관계 구조는 서로 더 가까운 시점 사이의 더 높은 상관성에 대하여 설명하도록 자기 회귀 (auto-regressive)로서 정의되었다. 이 모델에서, 약물의 주요 효과는 시간에 걸쳐 평균화된 각각의 약물에 평균 반응을 조사한다. 시간의 주요 효과는 약물에 걸쳐 평균화된 각 시점에서의 평균 반응을 조사하고, 시간 상호작용을 곱한 약물은 시간의 경과함에 따른 변화가 약물 사이에 차이가 있는지 여부를 조사한다.

[0097] 달리 명시되지 않는 한 모든 값은 평균 ± 표준 편차 (standard deviation)로서 보고된다. 모든 다른 통계 분석은 SPSS 18, Chicago, IL, USA을 사용하여 완성되었다.

[0098] **B. 결과**

[0099] 연구에서 환자의 흐름도는 도 2에 나타내었다. 20 명의 환자를 무작위로 받았고, 모든 20 명의 환자가 등록되었고, 연구를 완료하였다 (도 1). 두 그룹의 기준선 특성은 표 1에 나타내었다. 모든 연구 대상에 대한 평균 연령은 62.9 ± 15.8세 이다. 환자 중에서, 75%는 남성이고, 45%는 백인이며, 40%는 아프리카계 미국인이었다. 기준선 SOFA 및 APACHE II 점수는 각각, 15.9 ± 3.0 및 30.6 ± 8.9 이었다. 20명의 환자 중 19명은 0.02-0.08 u/분의 용량에서 동시에 바소프레신을 받았다. 바소프레신의 용량은 연구 기간 동안 조정되지 않았다.

[0100] ATII는 모든 환자에서 노르에피네프린 용량에서 감소를 야기하였다 (도 3). 평균 시간 1 (Hour 1)에서 플라시보 집단에 대한 노르에피네프린 용량은 27.6 ± 29.3 mcg/분 대 (v.) ATII 집단에 대하여는 7.4 ± 12.4 mcg/분 이었다(p = 0.06). 시간 2 (Hour 2)에서 플라시보 집단에 대한 노르에피네프린 용량은 28.6 ± 30.2 mcg/분 대 (v.) ATII 집단에 대하여는 7.3 ± 11.9 mcg/분 이었다(p = 0.06). 연구 기간 동안 내내, 평균 ATII의 용량은 시간 7 (Hour 7)(주입 후 1 시간)까지 적정하여 제거되기 전에, 시간 제로 (Hour Zero)에서 20 ng/kg/분으로부터 시간 6 (Hour 6)에서 5 ng/kg/분까지로 감소하였다. 비록 효과는 단지 시간 1 및 2 (Hours 1 및 2)에서 통계적으로 유의하게 접근되지만, 이러한 ATII의 아래로의-적정에도 불구하고, 노르에피네프린 용량은 플라시보 집단 보다 ATII 집단에서 실질적으로 더 낮게 남아있었다. ATII 주입의 중단된 경우, 평균 노르에피네프린은 동

시적으로 반등되었다.

[0101] 상호작용 효과의 전반적인 테스트 (global test)를 얻기 위해서, 연속 변수로서 정의된 시간에 대한 일반화 추정 방정식 모델을 사용하여, 치료의 주요 효과 (연구 약물 대(vs.) 플라시보)는 유의하지 않았고 ($p = 0.13$), 시간의 효과도 아니며 ($p = 0.30$), 시간 상호작용을 곱한 치료도 아니었다 ($p = .76$). 특정 시점을 조사하기 위해서, 시간이 참조 그룹으로서 정의된 시간 -1을 갖는 부류의 변수로서 정의되는 경우, 약물 효과 ($p = .14$) 및 시간 효과 (시간 0에서 $p = .18$, 시간 1에서 $p = .51$) 양자는 유의하지 않은 것으로 남았다. 시간 상호작용을 곱한 약물의 생성물은 1시간 (1-hr) 및 2시간 (2-hr)에서 유의성의 경향 수준 (trend level)을 나타내었다 ($p = 0.06$).

[0102] 모든 환자에 의해 가장 일반적으로 경험되는 유해 사례는 ATII 그룹에서 4명의 환자 및 플라시보 군 ($p = 0.09$)에서 0명의 환자에서 발생하는 알칼리증 (alkalosis)을 수반하는 대사장애이다. ATII에 기인하는 것으로 생각되는 가장 일반적인 유해 사례는 고혈압이고, 이것은 ATII 를 받는 20%의 환자들에서 발생하였다 ($p = 0.58$). 이러한 환자는 모두에서, MAP를 달성하기 위해, 프로토콜 당, 상기 연구 약물 주입을 중단하였다. 표 2는 유해 사례를 수록하였다.

[0103] 소변 배출량, 심장 박출량, 중심정맥압, 및 평균동맥압은 표 3에 나타내었다. 두 그룹에 대한 30일의 사망자수는 ATII 집단 및 플라시보 집단에 대하여 유사하였다 (50% v. 60%, $p = 1.00$).

표 1

인구통계학 기준선 및 임상적 데이터

[0104]

	모든 집단	SD	ATII	SD	플라시보	SD	P 값†
연령	62.85	15.81	68.40	17.46	57.30	12.44	0.12
남성 (n)	15		6		9		0.30
인종 (n)							
백인	9		6		3		0.37
흑인	8		3		5		0.65
기타	3		1		2		1.00
병의 중증도							
기준선 SOFA	15.90	2.97	14.9	2.81	16.90	2.92	0.14
APACHE	30.60	8.86	27.2	9.67	34.00	6.83	0.09
과거 병력							
IHD	2		1		1		1.00
CHF	2		2		0		0.47
COPD	2		2		0		0.47
DM	7		4		3		1.00
CKD	7		3		4		1.00
HD	1		0		1		1.00
간 질환	9		5		4		1.00
암	6		1		5		0.14
IS	6		1		5		0.14
스테로이드	3		1		2		1.00
고혈압	9		4		5		1.00
CVA	5		4		1		0.30
AKI	17		9		8		1.00
Labs							
WBC	17.38		19.0	16.0	15.72	12.3	0.61
Hgb	9.45		9.16	2.14	9.73	2.45	0.59
크레아티닌	2.33		1.89	1.03	2.76	1.34	0.12
pH	7.33		7.34	0.11	7.32	0.12	0.63
젖산	5.83		4.59	3.11	7.06	5.16	0.21
기준선 혈관수축제 용량 ^Y							
노르에피네프린	25.05	17.03	19.80	11.67	30.30	20.37	0.18
바소프레신	0.04	0.02	0.03	0.02	0.05	0.02	0.10

[0105] 결과는 평균 및 SD 또는 숫자로 표시된다. ¹연속 변수에 대한 P 값은 스튜던트 T 테스트 (Student's T test)를 사용하여 계산되었다. 이산 변수에 대한 P 값은 피셔의 정확 검정 (Fisher exact test)을 사용하여 계산되었다. ²플라시보 그룹 중의 한 명의 환자는 ATII 그룹 중의 환자가 없는 것에 비해 ATII의 개시 전에 페닐에프린 주입을 받았다. 플라시보 그룹 중의 한 명의 환자는 ATII 그룹 중의 환자가 없는 것에 비해 에피네프린을 받았다. SOFA, 순차적인 장기 기능 평가; APACHE, 급성 생리학 및 만성 건강 평가(acute physiology an chronic health evaluation) II; IHD = 허혈성심질환. CHF = 울혈성심부전. COPD = 만성 폐쇄성 폐질환. DM = 당뇨병. CKD = 만성 신부전. HD = 혈액 투석. IS = 면역력이 약화된 상태 (immunocompromised state). CVA = 뇌졸중 (cerebrovascular accident). AKI = 급성 신부전; Hgb, 헤모글로빈; NA, 분석되지 않음, 적용되지 않음, 또는 사용할 수 없는 것을 나타냄.

표 2
유해 사례

[0106]

기관계	합계	ATII	플라시보	P 값
대사성 장애	16	11	5	
산성혈증		2	3	1.00
알칼리증		4	0	0.09
혈액 또는 림프 장애	7	3	4	
순환 장애	6	3	3	
악화되는 호흡 부전		1	3	0.58
천명		1	0	1.00
심장 장애	12	7	5	
고혈압 [◇]		2	0	0.58
저혈압		2	1	1.00
심방세동		2	0	0.47
신장 장애 ^Y	7	6	1	
감소된 소변 배출량		3	1	0.58
악화되는 AKI		0	2	0.47
기타 장애 [‡]	8	5	3	
악화되는 MOSF		2	3	1.00

[0107] [◇] 고혈압으로 인해 ATII 주입은 두 명의 환자에서 중단되었다.

[0108] ^Y 20명 중의 17명의 환자는 플라시보를 받은 8명의 환자 및 ATII를 받은 9명의 환자를 포함하여, 기존의 (pre-existing) AKI를 나타내었다. 3명의 환자 중에서 기존의 AKI를 갖지 않았으며, 한 명의 환자는 AKI가 전개되었고, ATII를 받았다.

[0109] [‡] 악화되는 복합 장기계 부전 (multiple organ system failure), 발열, 하지 부종 및 대퇴부 혈종 (thigh hematoma)을 포함한다.

[0110] AKI = 급성 신부전. MOSF = 복합 장기계 부전. P 값은 피셔의 정확 검정을 사용하여 계산되었다.

[0111] 소변 배출량, 심장 박출량, 중심정맥압, 및 평균동맥압은 표 3에 나타내었다. 두 그룹에 대한 30일의 사망자수는 ATII 집단 및 플라시보 집단에 대하여 유사하였다 (50% v. 60%, p = 1.00).

표 3

2차 결과

	Hr-2	Hr-1	Hr 0	Hr 1	Hr 2	Hr 3	Hr 4	Hr 5	Hr 6	Hr 7	Hr 8
소변배출량											
ATII	41.7(51.7)	28.6(32.4)	45.9(96.5)	31.1(58.0)	33.7(67.1)	42.6(59.8)	35.9(50.0)	34.4(57.2)	36.1(38.3)	27.2(33.3)	23.8(27.3)
플라시보	29.5(69.8)	12.4(23.2)	23.5(41.8)	17.5(25.7)	17.0(32.0)	16.3(24.6)	17.0(34.7)	16.8(30.4)	14.8(26.3)	18.0(27.3)	23.0(34.4)
심장 박출량											
ATII	7.0(2.7)	6.0(3.1)	6.6(2.6)	6.3(2.5)	6.2(2.5)	5.9(2.7)	6.5(2.4)	6.1(2.6)	6.7(3.3)	6.3(2.9)	7.5(3.1)
플라시보	6.3(1.2)	6.9(2.5)	6.5(1.7)	6.9(1.8)	6.4(1.7)	6.8(3.0)	7.3(2.2)	6.8(1.5)	7.3(1.8)	6.9(2.5)	7.0(2.3)
CVP											
ATII	12.7(5.5)	12.9(7.0)	14.1(8.9)	14.8(7.3)	14.6(7.4)	14.8(8.8)	11.7(3.9)	12.1(4.8)	10.0(2.9)	12.6(4.8)	11.8(3.8)
플라시보	16.0(3.0)	9.7(2.1)	12.6(7.8)	15.7(9.3)	17.3(9.0)	15.7(7.3)	16.4(8.6)	16.3(6.7)	14.2(6.5)	14.4(7.1)	13.2(5.6)
MAP											
ATII	71.2(13.6)	72.3(11.2)	68.8(7.0)	74.8(8.4)	69.8(8.6)	73.1(12.5)	75.3(14.2)	68.9(8.1)	73.0(10.5)	72.3(11.9)	73.6(11.5)
플라시보	71.2(9.2)	71.8(6.5)	73.0(12.6)	72.8(9.5)	67.8(6.6)	70.1(6.4)	71.3(7.8)	73.0(4.7)	75.9(9.4)	74.0(10.6)	74.5(13.2)
젯산											
ATII			4.6(3.1)						5.2(4.1)		
플라시보			7.1(5.2)						5.7(3.9)		

[0112]

[0113]

[0114]

[0115]

범례: 소변 배출량 (cc), 심장 박출량 (리터/분), CVP=중심정맥압; 모든 변수-평균 (s.d.), * p < 0.05를 나타냄.

추가 연구는 안지오텐신 II가 1.25 또는 2.5 ng/kg/분 만큼 적게 투여되는 대상은 매우 저용량의 카테콜아민, 예컨대 노르에피네프린을 갖는, 심지어 이의 부재에서도, 혈압에서 증가를 보여주고 그것을 유지하는 것을 나타낸다. 고박출성 쇼크를 갖는 환자에 대한 치료기준은 카테콜아민 및/또는 바소프레신으로 65 mm Hg에서 평균동맥압을 유지하는 것이다. 연장된 기간에 대하여 포유동물에서 혈압을 유지할 수 없는 것은 한결같이 치명적이다. 도 4에 도시된 연구에서, 치료 기준은 노르에피네프린을 투여하는 것이다. MAP가 현저하게 상승하도록, 환자 중 20%는 매우 저용량의 안지오텐신 II (1.25 - 2.5 ng/kg/분)에 반응하였다. 표준 프로토콜 당, 비-표준인 고박출성 쇼크 환자는 정상 초과 MAP을 밀고 나감으로써 카테콜아민 용량은 감소되었다. 카테콜아민을 완전하게 끊게하는 바로 그 순간에, 저용량의 안지오텐신 II는 MAP > 85 mm의 Hg를 야기하였다.

ATII는 1-40 ng/kg/분의 복용 범위에서 효과적인 승압제인 것으로 나타났다. 더욱 상세하게는, 치료기준의 혈관수축제와 함께 사용되는 경우, 2-10 ng/kg/분의 개시 용량은 고박출성 쇼크의 치료에서 적합한 개시 용량이 될

수 있다.

- [0116] 본 연구에서 모든 환자가 ATII 주입에 대한 반응을 가지고 있는 반면, 상당한 이질성이 관찰되었다. ATII를 받는 10명의 환자 중, 2명은 보통의 반응을 가지는 반면, 두 명은 ATII에 대해 정교하게 (exquisitely) 민감하였는데, 이것은 예상치 못한 발견이었다. 두 명의 매우 민감한 환자에서, 노르에피네프린 주입은 프로토콜 당 적정하여 제거하였고, ATII 용량은 5 ng/kg/분의 그것의 최저 허용 용량에 있었고, 환자들은 노르에피네프린을 적정하여 제거함에도 불구하고 > 90 mm Hg의 MAP을 갖는 고혈압으로 남아있었다. 고혈압은 본원의 치료기준의 일부가 아니기 때문에, 연구자들은 주입을 중단하고 ATII를 끊게 하였다. 두 경우 모두에서 노르에피네프린에 대한 필요성이 신속하게 회복되었다.
- [0117] ATII은 다른 혈관수축제 (즉, 카테콜아민 및 바소프레신)과 함께 상승 효과를 갖는 것으로 보인다. 그것은 노르에피네프린을 필요로 하는 빈맥성 (tachycardic)인 환자를 위하여 ATII가 특히 유용한 것으로 보인다. 심각한 저혈압을 갖는 환자의 경우, 작용의 상이한 메카니즘을 갖는 저용량의 다수의 혈관수축제가 더욱 효과적일 수 있고, 고용량의 혈관 수축제의 하나의 종류 (즉, 카테콜아민) 보다 덜 독성이 있을 수 있다.
- [0118] 본 연구의 다수의 장점들은 다음과 같다. 첫째로, 본 연구는 적합한 플라시보 대조군 암을 갖는 무작위화된, 이중 맹검 대조 시험이다. 두번째로, 실용적인 설계 중 하나로, 이것은 고박출성 쇼크에 대한 치료 기준 치료를 받는 환자들을 등록하도록 하는 연구자의 의도이다. 이와 같이, 모든 환자는 선형적으로(priori) 적합한 모니터링 및 치료학적 개입 (중심 정맥관, 방광 카테터, 동맥관, 및 심장 박출량 모니터링 장치)을 받는다. 본 연구에 등록하기 전에 절차의 임의의 특수 장비에 대한 추가의 필요성이 없다. 세번째로, 모든 등록된 환자들은 심계수 항목 기준 (cardiac index entry criteria)에 의해 입증된, 부피 치료 (volume therapy)임에도 불구하고 고용량의 혈관수축제 치료법을 위한 문서화된 필요성이 있었다. 이것은 혈관수축제 요법의 개시 이전에 저혈압 환자에서 부피 민감성 (volume responsiveness)을 다루는 현재의 관행을 유지하고 있다. 마지막으로, 연구 프로토콜의 일부로서, 데이터를 언블라인드(unblind)하고 유해 사례를 평가하는 것 뿐만 아니라 연구를 중지하는 능력을 갖는 데이터의 안전 모니터 요원을 채용하였는데, 이중 어느 것도 발생하지 않았다.
- [0119] 패혈성 쇼크에 대한 노르에피네프린을 받은 환자에서 ATII 주입의 개시는 노르에피네프린 용량에서 현저한 감소를 야기하였다. ATII는 고박출성 쇼크 및 다발성 혈관 수축 (multiple vasopressors)을 갖는 환자에서 혈압을 개선하였다. ATII는 고박출성 쇼크의 치료에서 승압제로서 효과적이다. 개시 용량은 2-10 ng/kg/분 사이에 걸친 범위 일 수 있다. 최종적으로, ATII는 잘 받아들여지는 것을 (well-tolerated) 나타낸다.
- [0120] 본 발명의 다른 양상은, 그 중에서도, 하나 이상의 추가의 펩티드 및/또는 화합물과 조합하여 안지오텐신 II를 포함하는 제형 (조성물, 약제학적 조성물), 뿐만 아니라 예를 들어, 쇼크의 다양한 종류를 나타내는 것으로서, 예컨대, 예를 들어, 고박출성 쇼크, 패혈성 쇼크, 또는 예컨대 심장 마비 또는 심인성 쇼크와 같은 쇼크의 다른 형태로부터의 쇼크인, 증가된 혈압 (저혈압을 가짐)이 필요한 대상의 치료에서 이들 제형의 사용을 위한 방법에 관한 것이다. 상기 제형은 즉, 급성 신부전, 간신증후군 (HRS) 및 정맥류 출혈을 포함하는 기타 상태를 치료하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0121] 특정 실시 형태는, 예를 들어, 다른 혈관수축제 펩티드 또는 유사체 또는 이의 유도체와 조합하는 안지오텐신 II; 및 다른 혈관수축제 펩티드 또는 유사체 또는 이의 유도체 및 카테콜아민과 조합하는 안지오텐신 II를 포함한다. 추가의 실시 형태들은 전술한 펩티드 중 어느 하나 또는 본 명세서에서 3,7-비스(디메틸아미노)-페노티아진-5-이움 클로라이드 또는 MB로서 또한 지칭되는, 화합물 메틸렌 블루와의 추가로 조합한 조합을 포함한다.
- [0122] 본 발명자들은 예컨대 바소프레신 및/또는 바소프레신 유사체 및/또는 카테콜아민과 같은 다른 혈관수축제와 조합하여 안지오텐신 II를 사용하는 것은 치료기준으로서 현재 투여되는 것보다 훨씬 저용량의 바소프레신 및/또는 바소프레신 유사체 및/또는 카테콜아민의 사용을 가능하게 함으로써 이러한 제제의 부작용을 감소시키고 효율을 증가시키는 것을 예기치 않게 발견하였다. 메틸렌 블루, 또한, 이들 제제 중 어느 하나와 함께 상승 효과를 나타낸다. 즉, 저용량의 둘 이상의 이들 제제 (안지오텐신 II와 조합함)와의 조합은 이들 제제 중 하나의 통상적인 대용량 보다 더욱 효과적이다.
- [0123] 본 발명의 한 양상은 안지오텐신 II 또는 이의 유사체 및 하나 이상의 추가의 혈관수축제 및/또는 메틸렌 블루를 포함하는 조성물이다. 이러한 조합은 때때로 본 명세서에서 "본 발명의 다성분 조성물"로서 지칭된다.
- [0124] 본 발명의 실시 형태에서, 다성분 조성물은 하기의 제제의 조합을 포함한다:
- [0125] 안지오텐신 II + 바소프레신

- [0126] 안지오텐신 II + 바소프레신 + 노르에피네프린
- [0127] 안지오텐신 II + 바소프레신 + 임의의 카테콜아민,
- [0128] 메틸렌 블루 (MB) + 안지오텐신 II
- [0129] MB + 안지오텐신 II + 바소프레신
- [0130] MB + 안지오텐신 II + 바소프레신 + 노르에피네프린
- [0131] MB + 안지오텐신 II + 바소프레신 + 임의의 카테콜아민
- [0132] 안지오텐신 II + 테를리프레신
- [0133] 안지오텐신 II + 테를리프레신 + 노르에피네프린
- [0134] 안지오텐신 II + 테를리프레신 + 임의의 카테콜아민
- [0135] 메틸렌 블루 (MB) + 안지오텐신 II
- [0136] MB + 안지오텐신 II + 테를리프레신
- [0137] MB + 안지오텐신 II + 테를리프레신 + 노르에피네프린
- [0138] MB + 안지오텐신 II + 테를리프레신 + 임의의 카테콜아민
- [0139] 본 발명의 다른 양상은 상기와 같은 다성분 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0140] 본 발명의 다른 양상은 하나 이상의 용기 내에, 안지오텐신 II 및, 하나 이상의 추가 혈관수축제 및/또는 메틸렌 블루를 포함하는 키트 (kit) 이다.
- [0141] 본 발명의 다른 양상은 안지오텐신 II 및 하나 이상의 추가 혈관수축제 및/또는 메틸렌 블루를 포함하는 다성분 조성물 또는 상기 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 상기 대상에게 치료학적으로 효과적인 양을 투여하는 단계를 포함하는 방법 (예를 들어, 쇼크와 같은 혈압의 증가가 필요한, 이를 필요로 하는 대상을 치료하는 방법) 이다.
- [0142] 상술한 바와 같이, 상기에서 언급한 제제와 같은 제제들은 공동으로 투여될 수 있는데, 이것은 이전에 투여된 제제가 체내에서 여전히 유효하면서 제 2 제제 (또는 추가 제제 (들))가 투여되도록 하는, 두 (또는 그 이상) 제제의 투여의 임의의 형태를 의미한다 (예를 들어, 상기 두 (또는 그 이상) 제제는 환자에서 동시에 효과적이다). 예를 들어, 두 (또는 그 이상) 제제는 동일한 제형 또는 별개의 제형 중 하나로, 동시에 또는 순차적 중 어느 하나로 투여될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 상이한 제제는 1 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 또는 격주 내로 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 개인은 둘 이상의 제제의 조합된 효과의 혜택을 받을 수 있다. 상기에서 나타난 2개, 3개 또는 4개의 제제는 공동으로 투여될 수 있다.
- [0143] 두 개 이상의 지시된 제제의 조합 투여용 조성물은 임의의 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 두 개 이상의 제제가 함께 포장될 수 있고, 함께 투여될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 조성물 중의 하나 이상의 제제는 다른 것들로부터 별도로 포장되며, 따라서 그것은 예를 들어, 별개의 I.V. 라인(line)에서 다른 것들로부터 독립적으로 투여될 수 있다. 이러한 방식으로, 예를 들어, 각각의 제제의 용량은 개별적으로 제어될 수 있다. 하나의 실시 형태에서, 예를 들면, 환자가 심장 마비된 경우인 위급 시에, 대상은 예컨대 구급차와 같은 병원 밖에서 예를 들어, 안지오텐신 II, 바소프레신 및 카테콜아민의 조합이 투여될 수 있다. 환자가 병원에 도착한 이후에 병원에서, 더 정제된 용량 및 제제들의 조합이 투여될 수 있다.
- [0144] 안지오텐신 II는 상기에서 논의되었다. 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 안지오텐신 II의 용량은 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 방법에 의해 결정될 수 있다 (카테콜아민, 바소프레신 및/또는 메틸렌 블루와 조합하여 사용하는 경우 적정됨). 일반적으로 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 안지오텐신 II의 용량은 약 1 또는 1.25 ng/kg 내지 약 20 ng/kg, 약 1 또는 1.25 ng/kg/분 내지 약 10 ng/kg/분, 약 1 또는 1.25 ng/kg/분 내지 약 5 ng/kg/분, 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 20 ng/kg/분, 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 10 ng/kg/분, 또는 약 0.25 ng/kg/분 내지 약 5 ng/kg/분이다. 본 발명의 실시 형태에서, 용량은 약 0.25 ng/kg/분, 약 0.5 ng/kg/분, 약 1 ng/kg/분, 약 1.25 ng/kg/분, 약 1.5 ng/kg/분, 약 2 ng/kg/분, 약 2.5 ng/kg/분, 약 3 ng/kg/분, 약 3.5 ng/kg/분, 약 4 ng/kg/분, 약 4.5 ng/kg/분, 약 5 ng/kg/분, 약 5.5 ng/kg/분, 약 6

ng/kg/분, 약 7.5 ng/kg/분 또는 약 10 ng/kg/분이다.

[0145] 상술한 바와 같이, 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 카테콜아민은 즉, 노르에피네프린, 에피네프린, 도파민 또는 페닐에프린 또는 에페드린을 포함한다. 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 카테콜아민의 용량은 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 방법에 의해 결정될 수 있다 (안지오텐신 II, 바소프레신 및/또는 메틸렌 블루와 조합하여 사용하는 경우 적정됨). 일반적으로, 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 카테콜아민의 용량은 약 0.01 mg/kg/분 내지 약 0.1 mcg/kg/분 (예를 들어 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09 또는 0.1 mcg/kg/분)의 노르에피네프린의 용량과 동등하다. 카테콜아민의 등가 용량은 상기에 요약되었다.

[0146] 바소프레신 또는 다양한 적합한 유사체 중 어느 하나 또는 이의 유도체는 본 발명의 방법에서 사용될 수 있으며; 적합한 유사체 또는 유도체는 당업자에게 명백할 것이다. 이들 적합한 유사체 또는 유도체는 다음 중 하나이다: 테를리프레신 (terlipressin), 아르기프레신 (argipressin), 데스모프레신 (desmopressin), 펠리프레신 (felypressin), 리프레신 (lypressin), 및 오르니프레신 (ornipressin). 적합한 유사체는 바소프레신의 합성 트리글리실-리신 유도체인 테를리프레신이며, 이것은 비활성 프로드럭이다. 이것은 승압 및 항이뇨 효과를 갖는다. 정맥 내 (IV) 주사 후에, 리신 바소프레신은 3개의 글리실 모이어티의 효소적 절단이 이후에 방출된다. 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 바소프레신 또는 이의 유사체의 용량은 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 방법에 의해 결정될 수 있다 (안지오텐신 II, 카테콜아민 및/또는 메틸렌 블루와 조합하여 사용하는 경우 적정됨). 일반적으로, 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 바소프레신의 용량은 약 0.01 U/분 내지 약 0.04 U/분 (예를 들어 약 0.01, 약 0.02, 약 0.03 또는 약 0.04 U/분)이다. 일반적으로, 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 테를리프레신의 용량은 약 4-6 시간 동안 약 0.1 mg 내지 약 1 mg, 예를 들어 약 0.1, 0.3, 0.7 또는 1 mg이다.

[0147] 메틸렌 블루 (MB)는 본 발명의 다성분 투여 방법에서 대상에게 또한 투여될 수 있다. 메틸렌 블루는 구아닐고리화효소 (guanylate cyclase)의 선택적 억제제, 산화 질소-매개된 혈관확장 (nitric oxide-mediated vasodilation)과 관련된 2차 메신저 (second messenger)이며, 이러한 것은 혈관수축제의 작용을 향상시킬 수 있다. 실험적인 약제학적 약물로서, 메틸렌 블루의 국제 일반명 (INN)은 메틸티오늄 클로라이드 (methylthionium chloride)이다. 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 메틸렌 블루의 용량은 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 방법에 의해 결정될 수 있다 (안지오텐신 II, 카테콜아민, 및/또는 메틸렌 블루와 조합하여 사용하는 경우 적정됨). 일반적으로 다성분 투여의 맥락에서 대상에게 투여되는 메틸렌 블루의 용량은 매 2-8 시간마다 약 0.01 내지 약 3 mg/kg이다.

[0148] 전술한 바와 같이 저용량의 두개 이상의 이들 제제 (안지오텐신 II를 포함함)를 갖는 치료는 종래의 대용량의 이들 제제 중 하나보다 더욱 효과적이다. 예를 들어, 카테콜아민 그 자체로 투여하는 치료기준은 약 0.01 내지 약 0.3 mcg/kg/분의 범위에 있고, 바소프레신을 투여하는 치료기준은 약 0.01 내지 약 0.08 U/분의 범위에 있다. 두 개 이상의 이들 성분을 조합함으로써, 종래의 치료기준을 넘는 이들 중 어느 하나의 약 20% 이상 내지 약 25%의 감소가 현저한 이점으로 나타났다.

[0149] 본 발명자들은 본 명세서에서 더 작은 용량의 다수의 혈관수축제가 더 큰 용량의 하나의 혈관수축제 보다 더욱 효과적으로 작용함을 나타낸다. 임의의 특정 메커니즘에 의해 제한을 받는 것을 바라지 않고, 이러한 상승효과는 바소프레신 및 안지오텐신 II가 상이한 혈관 상(vascular beds)에 카테콜아민보다 별개로 작용하여, 상이한 표적 (targets)을 공격하여, 상기 제제들이 상승적으로 작용하는 관찰에 의한 것임을, 적어도 부분적으로, 시사하였다. 예를 들면, 바소프레신은 카테콜아민보다 더 장간막의 혈관 수축을 유발하는 경향이 있으므로, 환자가 장간막 허혈에 걸리는 경우에, 바소프레신/바소프레신 유사체는 일반적으로 정지된다. 간신증후군과 같은 질환에서, 질환의 문제는 장간막 혈관 확장이며, 바소프레신/바소프레신 유사체는 특정 영역의 혈관 확장을 방해하도록 효율적으로 사용된다.

[0150] 본 발명의 일 실시 형태는 안지오텐신 II 및 하나 이상의 바소프레신 제제 또는 이의 유사체 (예를 들어 테를리프레신), 및/또는 카테콜아민, 및/또는 메틸렌 블루를 포함하는 키트이다. 상기 키트 중에 제제들은 별개의 용기 (예를 들어 바이알) 내에 존재할 수 있거나, 또는 두 개 이상의 단일 용기 내에 함께 존재할 수 있다. 일 실시 형태에서, 각각의 용기는 단위 용량의 제제를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 다수의 용량 단위는 각각의 용기 내에 존재한다. 상기 제제들은 액체 형태로 존재할 수 있거나 그들은 고체 (예를 들어 분말화된 또는 동결건조된 형태)로 존재할 수 있는데, 이것은 환자에게 투여되기 전에 식염수 또는 유사한 희석 용액으로 재구성될 수 있다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 다음의 제제들은 단일 바이알에서 고체 형태로 존재한다: 약 0.25 mg

내지 약 1 mg의 카테콜아민 에피네프린; 약 10 U 내지 약 40 U의 바소프레신; 및 약 0.01 마이크로그램 내지 약 100 마이크로그램의 안지오텐신 II. 이들 성분들은 이후에 사용하기 전에 적합한 부피의 희석제로 현탁된다. 적합한 희석제 및 제제의 다른 조합의 적합한 양은 당업자에게 명백할 것이다.

[0151] 본 발명의 키트는 예컨대 제제의 고체 형태를 재구성 하거나 또는 액체 형태를 희석하는 방법인, 방법을 수행하기 위한 지침서 (instructions)를 포함할 수 있다. 본 발명의 키트의 다른 임의의 구성 요소는 적합한 완충제 또는 제제의 고체 형태를 재구성 하거나 또는 액체 형태를 희석하기 위한 기타 희석제; 또는 패키징 물질 (packaging materials)을 포함한다. 상기 키트의 시약은, 예를 들어, 동결건조 또는 분말화 형태 또는 안정화된 액체로 시약이 안정화된 용기 내에 존재할 수 있다.

[0152] 본 발명의 조성물 또는 약제학적 조성물은 다양한 질환 또는 상태 중 어느 하나를 치료하는데 사용될 수 있다. 이것은 예를 들어, 패혈성 쇼크, 심장 마비 또는 심인성 쇼크로부터의 쇼크, 또는 고박출성 쇼크를 포함한다. 다른 징후 (indications)들은 급성 신부전, 간신증후군 (HRS) 및 정맥류 출혈을 포함한다.

[0153] 급성 신부전

[0154] 염증/패혈증을 갖는 환자들은 사구체내 저혈압 및 GFR의 손실을 일으키는 사구체 수출 세동맥 (glomerular efferent arteriole)의 부분적인 혈관 확장으로 인한 급성 신부전 (AKI)이 생길 수 있다. 안지오텐신 II 및 바소프레신과 같은 제제의 비경구적 사용은 수출 세동맥의 혈관 수축을 야기하며, 이렇게 함으로써 이러한 효과를 완화시킨다.

[0155] 간신증후군 (HRS)

[0156] HRS는 장간막 혈관 확장이 너무 극심하여 혈액이 장에서 우선적으로, 신장으로부터 멀리 떨어져 흐르는 질환이다. HRS는 간경변증 (liver cirrhosis)을 갖는 환자에서 일반적으로 발생한다. 안지오텐신 II 단독으로 또는 바소프레신 및/또는 카테콜아민과 조합하는 것은 혈관 수축 및 신장 기능에서 결과적 개선을 일으킨다. 또한, 경변증을 갖는 환자들은 증가된 산화 질소 수준으로 인한 혈관 확장을 종종 가지며, 따라서 메틸렌 블루를 안지오텐신 II 및 바소프레신 (예를 들어 테를리프레신) 및/또는 카테콜아민과 조합하여 치료하도록 할 수 있다.

[0157] 정맥류 출혈

[0158] 문맥성 고혈압 (portal hypertension)을 갖는 환자는 일반적으로 경변증으로부터, 그들의 식도 정맥류 (esophageal varices)로 인한 출혈의 경향이 있다. 문맥 압을 감소시키기 위해 약물을 효율적으로 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물로의 치료는 감소된 출혈을 초래하고, 따라서 더 적은 수혈 또는 출혈을 방지하도록 하는 절차가 요구되고, 이 상태로부터의 사망이 감소된다.

[0159] 참고문헌

1. Vincent JL, De Backer D: **Circulatory shock**. *N Engl J Med* 2013, **369**(18):1726–1734.
2. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, CAT Study investigators: **A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients**. *Intensive Care Med* 2008, **34**(12):2226–2234.
3. Rona G: **Catecholamine cardiotoxicity**. *J Mol Cell Cardiol* 1985, **17**(4):291–306.
4. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, Orecchioni A, D'Egidio A, D'Ippoliti F, Raffone C, Venditti M, Guarracino F, Girardis M, Tritapepe L,

[0160]

Pietropaoli P, Mebazaa A, Singer M: **Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial.** *JAMA* 2013, **310**(16):1683–1691.

5. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D, VASST Investigators: **Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock.** *N Engl J Med* 2008, **358**(9):877–887.

6. Basso N, Terragno NA: **History about the discovery of the renin-angiotensin system.** *Hypertension* 2001, **38**(6):1246–1249.

7. Struthers AD, MacDonald TM: **Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention.** *Cardiovasc Res* 2004, **61**(4):663–670.

8. Jackson T, Corke C, Agar J: **Enalapril overdose treated with angiotensin infusion.** *Lancet* 1993, **341**(8846):703.

9. Trilli LE, Johnson KA: **Lisinopril overdose and management with intravenous angiotensin II.** *Ann Pharmacother* 1994, **28**(10):1165–1168.

10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Intensive Care Med* 1996, **22**(7):707–710.

11. Newby DE, Lee MR, Gray AJ, Boon NA: **Enalapril overdose and the corrective effect of intravenous angiotensin II.** *Br J Clin Pharmacol* 1995, **40**(1):103–104.

[0161]

12. Wray GM, Coakley JH: **Severe septic shock unresponsive to noradrenaline.** *Lancet* 1995, **346**(8990):1604.

13. Whiteley SM, Dade JP: **Treatment of hypotension in septic shock.** *Lancet* 1996, **347**(9001):622.

14. Ryding J, Heslet L, Hartvig T, Jonsson V: **Reversal of ‘refractory septic shock’ by infusion of amrinone and angiotensin II in an anthracycline-treated patient.** *Chest* 1995, **107**(1):201–203.

15. Thomas VL, Nielsen MS: **Administration of angiotensin II in refractory septic shock.** *Crit Care Med* 1991, **19**(8):1084–1086.

16. Yunge M, Petros A: **Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline.** *Arch Dis Child* 2000, **82**(5):388–389.

17. Correa TD, Jeger V, Pereira AJ, Takala J, Djafarzadeh S, Jakob SM: **Angiotensin II in Septic Shock: Effects on Tissue Perfusion, Organ Function, and Mitochondrial Respiration in a Porcine Model of Fecal Peritonitis.** *Crit Care Med* 2014. Aug;42(8):e550-9

[0162]

18. Wan L, Langenberg C, Bellomo R, May CN: **Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis.** *Crit Care* 2009, **13**(6):R190.

19. Goldsmith SR, Hasking GJ: **Effect of a pressor infusion of angiotensin II on sympathetic activity and heart rate in normal humans.** *Circ Res* 1991, **68**(1):263–268.

[0163]

[0164]

상기의 설명으로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특성을 용이하게 확인할 수 있으며, 이의 사상 및 범위를 벗어나지 않으며, 본 발명의 변경 및 수정이 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 하고 본 발명을 충분히 활용 할 수 있도록 할 수 있다. 전술한 바람직한 특정 실시 형태는 단지 예시적인 것으로 해석되어야 하며, 어떠한 방식이든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 당업자는 본 명세서에 기재된 화합물 및 이의 용도에 대한 수많은 등가물을 단지 통상적인 실험을 이용하여 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주되며 하기의 청구항에 의해 포함된다. 당업자는 또한 본 명세서에 기재된 실시 형

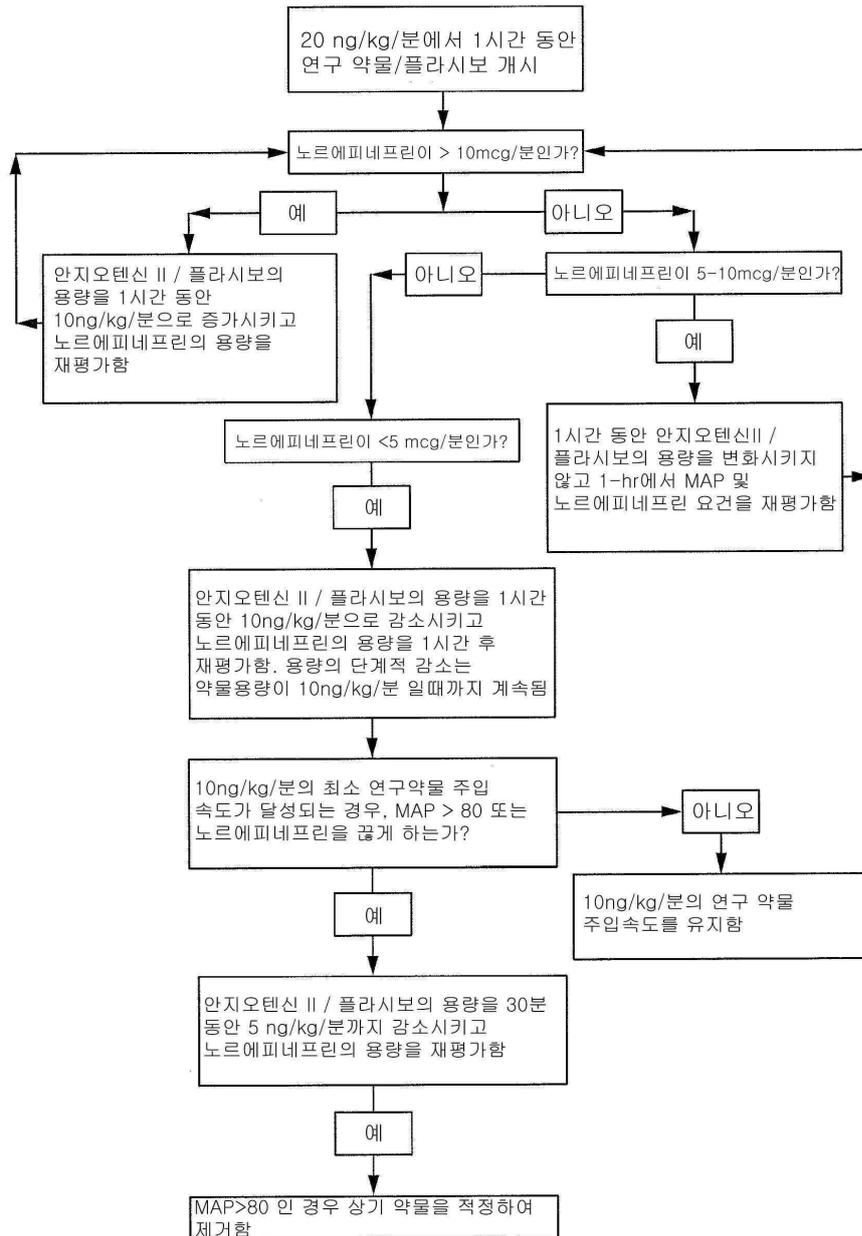
태들의 모든 조합이 본 발명의 범위 내에 있다는 것을 인식할 것이다.

[0165]

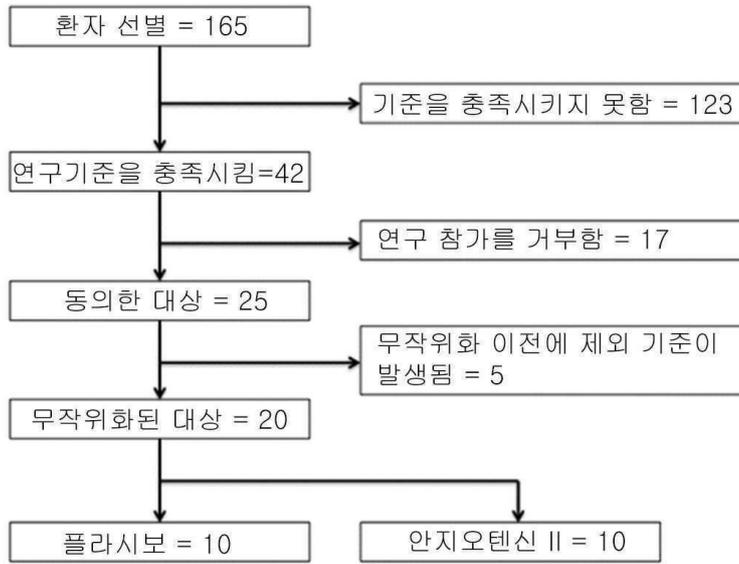
도면을 포함하여, 2013년 12월 18일자로 출원된 미국 가출원 번호 US 61/917,576 및 2014년 3월 19일자로 출원된 미국 가출원 번호 US 61/955,706를 포함하는 상기에서 언급된 모든 출원, 특허 및 공개 공보의 전체 내용은 참조로서, 특히 그들이 참조하는 내용에 관하여, 그 전문이 본 명세서에 삽입된다.

도면

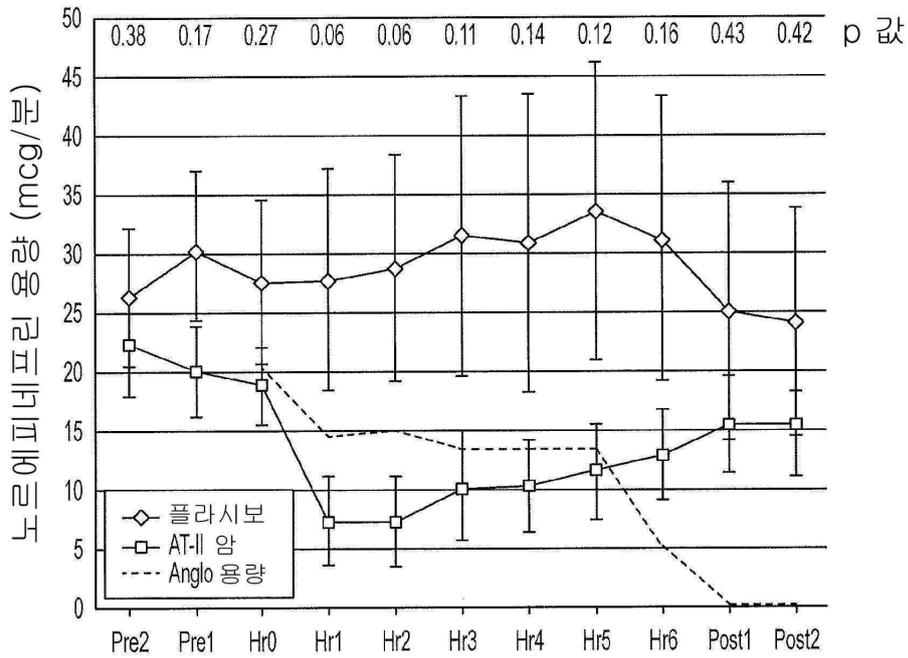
도면1



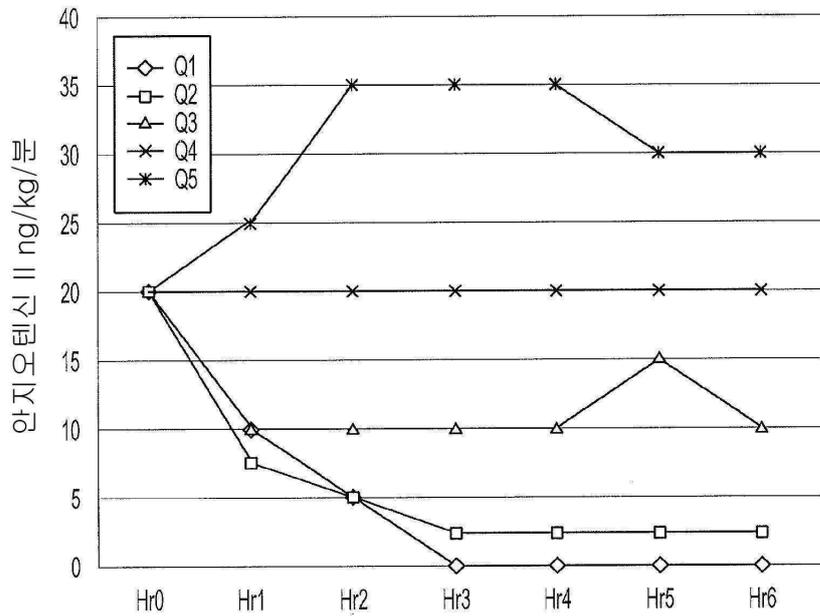
도면2



도면3



도면4



서열목록

- <110> THE GEORGE WASHINGTON UNIVERSITY, A CONGRESSIONAL CHARTERED NOT-FOR-PROFIT CORPORATION
- <120> ANGIOTENSIN II ALONE OR IN COMBINATION FOR THE TREATMENT OF HYPOTENSION
- <130> 123585-375383
- <150> 61/955,706
- <151> 2014-03-19
- <150> 61/917,576
- <151> 2013-12-18
- <160> 8
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> Unknown
- <220><223> Description of Unknown: Angiotensin II peptide
- <400> 1

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe

1 5
 <210> 2
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 2

Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe

1 5
 <210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 3

Asn Arg Val Phe Ile His Pro Phe

1 5
 <210> 4
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 4

Val Tyr Ile His Pro Phe

1 5
 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <400> 5

Asn Arg Val Tyr Tyr Val His Pro Phe

1 5
<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 6
Asn Arg Val Tyr Ile His Pro Ile

1 5
<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 7
Asn Arg Val Tyr Ile His Pro Ala

1 5
<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)
<223> diiodo-Tyr
<400> 8

Asn Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
1 5