



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0097757
(43) 공개일자 2020년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 33/20 (2006.01)
A61K 41/00 (2020.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/197 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7019679
(22) 출원일자(국제) 2018년12월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년07월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/064610
(87) 국제공개번호 WO 2019/113543
국제공개일자 2019년06월13일
- (30) 우선권주장
62/595,909 2017년12월07일 미국(US)
- (71) 출원인
리벤 아이피 홀드코 엘엘씨
미국 콜로라도주 80401, 골덴 스위트 디 코퍼레이
트 서클 600
- (72) 발명자
어빈 제임스
미국 미시간주 48377, 노바이 킹스우드 블러바드
31168
반 워 헨드릭 요하네스 페트루스
미국 콜로라도주 80246, 글렌데일 #2300 체리 크
리크 드라이브 에스 4550
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인차

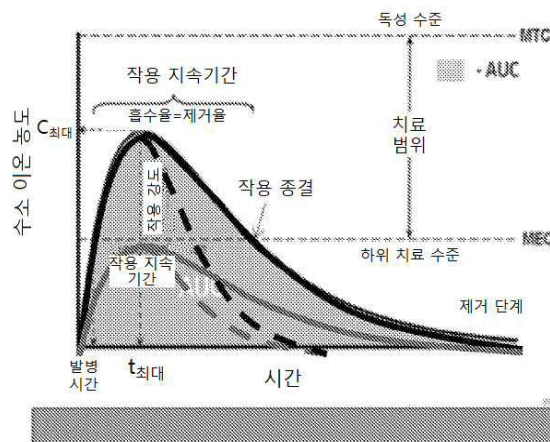
전체 청구항 수 : 총 54 항

(54) 발명의 명칭 대사 상태의 치료를 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 제약 등급 산 및 pH 완충제의 안정한 치료 조성물에 관한 것이다. 본 발명은, 또한 본원의 조성물의 투여에 의한, 미토콘드리아 장애, 대사 상태, 당뇨병 상태, 및 심혈관 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61K 31/375 (2013.01)
A61K 31/455 (2013.01)
A61K 31/51 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 31/714 (2013.01)
A61K 33/00 (2013.01)
A61K 33/06 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)

(72) 발명자

데넬 브라이언 데이비드

미국 미시간주 48168, 노스빌 도체스터 코트 15658

반 워 마리에트 루이스

미국 콜로라도주 80246, 글렌데일 #2300 체리 크리
크 드라이브 에스 4550

파울트 피터

미국 콜로라도주 80202, 덴버 #1006 텔가니 스트리트 1490

볼크 마이클 에이.

미국 콜로라도주 80023, 브룸필드 2205 더블유 136
에비뉴 106218

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에 정맥내 투여를 위해 제제화된 안정한 치료 조성물로서,

평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L를 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체에 정맥내 투여를 위해 제제화된 안정한 치료 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 제약 등급 산은 염산, 아스코르브산, 아세트산, (다른 생리학적으로 허용가능한 산), 또는 이들의 조합인, 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 하나 이상의 상기 pH 완충제는 중탄산 나트륨, 포스페이트 완충제, 수산화 나트륨, 유기산, 유기 아민, 암모니아, 시트레이트 완충제, 특정 알칼리성 조건을 생성하는 합성 완충제(예를 들어, 트리스-하이드록시메틸 아미노 메탄), (다른 생리학적으로 허용가능한 완충제), 또는 이들의 조합인, 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 비타민, 염, 산, 아미노산 또는 이들의 염, 및 안정화된 산화 종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 더 포함하는, 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 아스코르브산을 더 포함하는, 조성물.

청구항 6

제 4 항에 있어서, 디하이드로아스코르브산을 더 포함하는, 조성물

청구항 7

제 4 항에 있어서, 토코페롤(aTCP), 코엔자임 Q10(Q), 사이토크롬 c(C) 및 글루타티온(GSH)과 같은 비효소 화합물, 및 망간 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(MnSOD), 카탈라제(Cat), 글루타티온 퍼옥시다제(GPX), 인지질 하이드로퍼옥사이드 글루타티온 퍼옥시다제(PGPX), 글루타티온 환원효소(GR); 퍼옥시레독신(PRX3/5), 글루타레독신(GRX2), 티오레독신(TRX2) 및 티오레독신 환원효소(TRXR2)를 포함하는 효소 성분을 포함하는 다른 인정되는 항산화 방어 화합물을 더 포함하는, 조성물.

청구항 8

제 4 항에 있어서, 나트륨 염, 마그네슘 염, 칼륨 염, 및 칼슘 염 중 하나 이상을 더 포함하는, 조성물.

청구항 9

제 4 항에 있어서, B 비타민, 비타민 C, 및 비타민 K 중 하나 이상을 더 포함하는, 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 정맥내, 볼루스(bolus), 피부, 경구, 귀, 좌약, 구강(buccal), 안구, 또는 흡입 전달용으로 제제화된, 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 국소 액체, 겔, 또는 페이스트로서 제제화된, 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 점안제의 형태로 안구 투여용으로 제제화된, 조성물.

청구항 13

제 4 항에 있어서, 저장성(hypotonic), 등장성(isotonic), 또는 고장성(hypertonic) 형태로 제제화된, 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 정맥내 투여는 볼루스 전달인, 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 동결건조되거나 동결되는 것인, 조성물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 스펙트럼-차단 바이알에 저장되는 것인, 조성물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 두 개 이상의 바이알들로부터의 성분을 조합함으로써 형성되는 것인, 조성물.

청구항 18

제약 등급의 하기를 포함하는, 대상체에 정맥내 투여를 위해 제제화된 안정한 치료 조성물:

900 ± 90 mg의 L-아스코르브산;

63.33 ± 6.33 mg 티아민 HCl;

808 ± 80.8 mg의 마그네슘 설페이트;

1.93 ± 0.193 mg의 시아노코발라민;

119 ± 11.9 mg의 니아신아미드;

119 ± 11.9 mg의 피리독신 HCl;

2.53 ± 253 mg의 리보플라빈 5'포스페이트;

2.93 ± .293 mg의 칼슘 D-판토텐산염;

840 ± 84 mg의 중탄산 나트륨;

4.5 ± 0.45 mM의 HCl; 및

20 mL의 최종 조성물 부피를 수득하기 위한 물의 양.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 100 ± 10 mg의 디하이드로아스코르브산을 더 포함하는, 조성물.

청구항 20

평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에게 투여하는 것

을 포함하는, 대상체에서 산증(acidosis)을 치료 또는 개선하는 방법으로서,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체에서 산증을 치료 또는 개선하는 방법.

청구항 21

평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충 용액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에 투여하는 것

을 포함하는, 대상체에서 염기 과다를 치료 또는 개선하는 방법으로서,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체에서 염기 과다를 치료 또는 개선하는 방법.

청구항 22

평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충 용액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에 투여하는 것

을 포함하는, 대상체에서 혈액 산소를 상승시키는 방법으로서,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체에서 혈액 산소를 상승시키는 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 정맥 혈액 중 pO_2 를 상승시키는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 24

필요로 하는 대상체에서 미토콘드리아 장애, 대사 장애, 당뇨병 또는 심혈관 기능장애와 관련된 상태를 치료 또는 개선하는 방법으로서,

상기 방법은, 평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 대사 장애는 당뇨병(diabetes), 인슐린 저항성(insulin resistance), 포도당 불내증(glucose intolerance), 고혈당증(hyperglycemia), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 비만(obesity), 고지혈증(hyperlipidemia), 또는 고지방단백혈증(hyperlipoproteinemia)인, 방법.

청구항 26

제 24 항에 있어서, 상기 당뇨병과 관련된 상태는 고혈압(hypertension), 고지혈증(hyperlipidemia), 지방 간 질환(fatty liver disease), 신장병증(nephropathy), 신경병증(neuropathy), 신장부전증(renal failure), 망막 병증(retinopathy), 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 백내장(cataracts), 인슐린 저항 증후군(insulin resistance syndromes) 및 악액질(cachexia)인, 방법.

청구항 27

제 24 항에 있어서, 상기 심혈관 기능장애는 관상동맥 심장 질환(coronary heart disease), 뇌혈관 질환(cerebrovascular disease), 고혈압(hypertension), 말초 동맥 질환(peripheral artery disease), 폐쇄성 동맥 질환(occlusive arterial disease), 협심증(angina), 류마티스 심장 질환(rheumatic heart disease), 선천성 심장 질환(congenital heart disease), 심부전(heart failure), 심부전(cardiac insufficiency), 심계항진(palpitations), 심실상 빈맥(supraventricular tachycardia), 섬유성연축(fibrillation), 실신(faintness), 현기증(dizziness), 피로(fatigue), 편두통(migraine), 높은 수준의 총 혈중 콜레스테롤(total blood cholesterol) 및/또는 LDL 콜레스테롤(cholesterol), 낮은 수준의 HDL 콜레스테롤(cholesterol), 높은 수준의 지질단백질(lipoprotein), 심장염(carditis) 및 심장내막염(endocarditis)과 같은 심장 감염, 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 혈전정맥염(thrombophlebitis), 레이노병(Raynaud's disease), 신경성 식욕부진(anorexia nervosa), 파행(claudication), 괴저(gangrene), 아테롬성동맥경화증(atherosclerosis) 및 말초 동맥 질환(peripheral artery disease)인, 방법.

청구항 28

제 24 항에 있어서, 상기 미토콘드리아 장애는 신경 변성 장애(neurodegenerative disorder), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 대사 증후군(metabolic syndrome), 자가면역 질환(autoimmune disease), 신경 행동(neurobehavioral) 또는 정신과 질환(psychiatric disease), 위장 장애(gastrointestinal disorder), 피로 질병(fatiguing illness), 만성 근골격계 질환(chronic musculoskeletal disease), 또는 만성 감염(chronic infection)인, 방법.

청구항 29

제 24 항에 있어서, 상기 조성물은 디하이드로아스코르브산을 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 30

제 24 항에 있어서, 상기 조성물은 마그네슘 이온 공급원, 칼륨 이온 공급원, 및 칼슘 이온 공급원 중 하나 이상을 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 31

제 24 항에 있어서, 상기 조성물은 B 비타민, 비타민 C, 및 비타민 K 중 하나 이상을 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 32

제 24 항에 있어서, 상기 조성물은 토코페롤(α TCP), 코엔자임 Q10(Q), 사이토크롬 c(C) 및 글루타티온(GSH)과 같은 비효소 화합물, 및 망간 수퍼옥사이드 디스뮤타제(MnSOD), 카탈라제(Cat), 글루타티온 퍼옥시다제(GPX), 인지질 하이드로퍼옥사이드 글루타티온 퍼옥시다제(PGPX), 글루타티온 환원효소(GR); 퍼옥시레독신(PRX3/5), 글루타레독신(GRX2), 티오레독신(TRX2) 및 티오레독신 환원효소(TRXR2)를 포함하는 효소 성분을 포함하는 다른 인정되는 항산화 방어 화합물을 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 33

제 24 항에 있어서, 상기 조성물은 저장성, 등장성, 또는 고장성 형태로 제제화되는 것인, 방법.

청구항 34

제 24 항에 있어서, 상기 조성물은 볼루스, 피부, 경구, 귀, 좌약을 통해, 구강, 또는 흡입을 통해 정맥내 투여되는 것인, 방법.

청구항 35

제 24 항에 있어서, 상기 투여는 약 1 분 내지 약 1 시간의 기간에 걸쳐 주입에 의해 상기 조성물을 도입하는 것을 포함하고, 상기 주입은 약 1 일 내지 약 1 년의 선택된 시간의 기간에 걸쳐 필요에 따라 반복되는 것인, 방법.

청구항 36

평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에게 투여하는 것

을 포함하는, 대상체의 대사를 조절하는 방법으로서,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체의 대사를 조절하는 방법.

청구항 37

필요로 하는 대상체에서 중추 신경계 장애를 치료하는 방법으로서,

상기 방법은, 평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

필요로 하는 대상체에서 중추 신경계 장애를 치료하는 방법.

청구항 38

대상체의 만성 상처를 치료하는 방법으로서,

상기 방법은, 평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체의 만성 상처를 치료하는 방법.

청구항 39

대상체의 정신적 또는 신체적 성능을 향상시키는 방법으로서,

상기 방법은, 평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체의 정신적 또는 신체적 성능을 향상시키는 방법.

청구항 40

필요로 하는 대상체에서 젖산염 부하(lactate burden)를 감소시키는 방법으로서,

상기 방법은, 평균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥

내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인, 필요로 하는 대상체에서 젖산염 부하를 감소시키는 방법.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 상기 젖산염 부하는 산중, 패혈증(sepsis), 또는 다계통 위축증(multiple system atrophy; MSA)인, 방법.

청구항 42

제 40 항에 있어서, 상기 젖산염 부하는 격렬한 신체 활동의 결과인, 방법.

청구항 43

필요로 하는 대상체에서 저산소성 스트레스(hypoxic stress)를 해결 또는 개선하는 방법으로서,

상기 방법은, 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥 내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

필요로 하는 대상체에서 저산소성 스트레스를 해결 또는 개선하는 방법.

청구항 44

대상체의 동맥으로부터 혈관 플라크를 제거하여 Ca^{2+} 증가로 인한 대사 위험을 해결하는 방법으로서,

상기 방법은, 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥 내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하고,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인,

대상체의 동맥으로부터 혈관 플라크를 제거하여 Ca^{2+} 증가로 인한 대사 위험을 해결하는 방법.

청구항 45

제 20 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간 또는 수의학 대상체인, 방법.

청구항 46

제 20 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 생리학적 혈류 pH를 0.01 내지 1.1만큼 감소시키기에 충분한 것인, 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 완충액은 1 분 내지 1 주일 동안 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 유지하기에 충분한 완충 용량을 갖는 것인, 방법.

청구항 48

제 46 항에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.15 내지 0.75만큼 감소시키기에 충분한

것인, 방법.

청구항 49

제 46 항에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.15 내지 0.5만큼 감소시키기에 충분한 것인, 방법.

청구항 50

제 46 항에 있어서, 상기 완충액은 1 분 내지 1 시간 동안 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 유지하기에 충분한 완충 용량을 갖는 것인, 방법.

청구항 51

제 46 항에 있어서, 상기 완충액은 1 시간 내지 1 일 동안 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 유지하기에 충분한 완충 용량을 갖는 것인, 방법.

청구항 52

제 46 항에 있어서, 상기 완충액은 1 일 내지 1 주일 동안 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 유지하기에 충분한 완충 용량을 갖는 것인, 방법.

청구항 53

a. 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 포함하는 제 1 바이알; 및

b. 사용 설명서

를 포함하는, 키트(kit)로서,

상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에게 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L를 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인, 키트.

청구항 54

a. 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산을 포함하는 정맥내 완충액을 포함하는 제 1 바이알,

b. 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 포함하는 제 2 바이알; 및

c. 사용 설명서

를 포함하는, 키트로서,

조합될 때, 상기 두 개의 바이알들의 내용물은 정맥내 완충액을 형성하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에게 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3,000 mmol/L를 제공하기에 충분한 것이고,

상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 제약 등급 산 및 pH 완충제를 함유하는 안정한 치료 조성물에 관한 것이다. 본 발명은, 또한 본원의 조성물의 투여를 포함하여, 미토콘드리아 기능장애, 대사 상태, 당뇨병 상태, 심혈관 상태, 및 뼈 및 조직 모형화 기능장애(modeling dysfunction)를 특징으로 하는 상태 및 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 항상성은 유기체가, 특히 외부 변화에 직면할 때, 그것의 내부 환경 내에서 평형상태 또는 안정성을 유지하는 능력이다. 인간의 항상성-제어 시스템의 일부 예들은 일정한 체온, 혈당 수준, 및 세포의 이온 중 농도의 조절을 포함한다. 산-염기 항상성은 세포의 액, 즉 상기 세포의 액의 pH에서 산 및 염기의 적절한 균형과 관계된 것이다. 인간에 있어서, 혈장의 pH는 약 7.4이며, 하기 세 개의 상호연결된 제어계들에 의해 상기 값 주위에서 엄격히 유지된다: 1) 중탄산염, 인산염 및 단백질을 포함하는 완충제, 2) 혈장 내 이산화 탄소의 분압에 영향을 미치는, 호흡계, 및 3) 폐산과 폐염기를 배설하는, 신장계. 산 항상성은 또한 신체에서 주요 산 공급원으로서 작용하는, 대사 부담(metabolic load)에 의해 영향을 받는다. 예를 들어, 고 포도당 식이(diet)는 대사성 공급원으로부터의 총 산 부하(burden)를 증가시켜 산 항상성 조절 메커니즘에 더 큰 부하를 줄 수 있다.
- [0003] 대사성 공급원으로부터와 같은, 산을 증가시키는, 상기 제어계 및 요인들의 비효율성은, 점차 불안정한 내부 환경을 발생시켜 질병의 위험을 증가시키거나, 기존 상태를 악화시킬 수 있다. 상기 비효율성은 자연적인 노화 과정으로 인해 발생하거나 다양한 생활방식 선택을 통해 자초될 수 있다. 예를 들어, 고-포도당 식이 및 좌식 생활방식은, 시간이 지남에 따라, 인슐린 불감성(insensitivity) 및 제 2 형 당뇨병의 발달을 유도할 수 있다. 당뇨병은 다른 상태들, 예컨대, 비만(obesity), 고혈압(hypertension), 고지혈증(hyperlipidemia), 지방 간 질환(fatty liver disease), 신장병증(nephropathy), 신경병증(neuropathy), 신장부전증(renal failure), 망막병증(retinopathy), 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 백내장(cataracts), 인슐린 저항 증후군(insulin resistance syndromes), 악액질(cachexia), 당뇨병성 족부 궤양(diabetic foot ulcers) 및 당뇨병성 다리 궤양(diabetic leg ulcers)과 관련이 있다.
- [0004] 심혈관 질환은 또한 열악한 식이와 좌식 생활방식에 의해 발생할 수 있으며, 관상동맥 심장 질환(coronary heart disease), 뇌혈관 질환(cerebrovascular disease), 증가된 혈압(고혈압; hypertension), 말초 동맥 질환(peripheral artery disease), 류마티스 심장 질환(rheumatic heart disease), 선천성 심장 질환(congenital heart disease) 및 심부전(heart failure)을 포함할 수 있다. 심장, 동맥, 및 정맥의 이러한 기능장애 상태는, 뇌 및 심장 자체를 포함하는, 필수 생명-유지 장기로의 산소 공급을 악화시킨다.
- [0005] 심장 마비와 뇌졸중은 주로 혈관 내벽의 막힘(blockage)으로 인해 발생하여 혈액이 심장이나 뇌로 흐르지 못하게 한다. 동맥경화증(arteriosclerosis)(아테롬성동맥 경화증(atherosclerosis)이라고도 함)은 조직에 산소화된 혈액을 공급하는 정맥을 좁게 하는, 지방 또는 플라크 침착물 각각의 과도한 축적을 수반하는 상태이다. 예를 들어, 심장에 제공하는 동맥에서, 이것은 심장으로의 혈류의 방해인, 허혈성 심장 질환(ischemic heart disease)을 유도할 수 있다. 과도한 지방 또는 플라크 축적은, 첫 번째 경고 신호가 협심증, 치명적인 심장 마비 또는 뇌졸중이기 때문에 “조용한 킬러”로서 알려진 질환인 고혈압[high blood pressure(고혈압; hypertension)]을 발생시킬 수 있다. 신장 장애, 비만, 당뇨병, 흡연, 알코올 과다, 스트레스, 및 갑상선 및 부신 문제도 또한 고혈압 상태를 악화시킬 수 있다.
- [0006] 상기 상태들 및 많은 다른 상태들은 비효율적, 비효과적, 또는 과도한 스트레스를 받는 항상성 과정으로 인해 발생한다. 시간이 지남에 따라, 야기되는 불균형은 세포 및 세포내 수준에서 손상을 발생시킨다. 종종 세포 복구 메커니즘은 너무 손상되어(compromised) 세포가 회복하지 못하거나, 또는 손상을 발생시키는 메커니즘이 단순히 상기 세포를 압도한다. 살아있는 세포에서 생성되는 손상의 임상적 중요성은 병든 세포, 또는 기저 상태의 증상에서 나타난다. 세포 손상의 억제를 촉진하거나 회복을 촉진하는 방법을 개발하는 것이 유리할 것이다. 본원에 개시된 본 발명의 주제는 본 기술 분야의 이러한 것들 및 다른 요구들을 전체적으로 또는 부분적으로 해결한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0007] 따라서, 본 발명의 목적은 전술한 요구들에 대한 해결책을 제공하는 것이다.
- [0008] 이것을 위해, 본원은, 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는, 대상체에 정맥내 투여를 위해 제제화된 안정한 치료 조성물을 제공하며, 상기 완

충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0009] 일부 구현예들에 있어서, 상기 제약 등급 산은 염산, 아스코르브산, 아세트산, (다른 생리학적으로 허용가능한 산), 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 하나 이상의 pH 완충제는 중탄산 나트륨, 포스페이트, 유기산, 유기 아민, 암모니아, 시트레이트 완충제, 특정 알칼리성 조건(예를 들어, 트리스-하이드록시메틸 아미노 메탄), (다른 생리학적으로 허용가능한 완충제), 또는 이들의 조합이다.

[0010] 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 비타민, 염, 산, 아미노산 또는 이것들의 염, 및 안정화된 산화 종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 더 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 아스코르브산을 더 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 디하이드로아스코르브산(dehydroascorbic acid)을 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은, 토코페롤[tocopherol(aTCP)], 코엔자임 Q10[coenzyme Q10(Q)], 사이토크롬 c[cytochrome c(C)] 및 글루타티온[glutathione(GSH)]과 같은 비효소 화합물들, 및 망간 슈퍼옥사이드 디스뮤타제[manganese superoxide dismutase(MnSOD)], 카탈라제[catalase(Cat)], 글루타티온 퍼옥시다제[glutathione peroxidase(GPX)], 인지질 하이드로퍼옥사이드 글루타티온 퍼옥시다제[phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase(PGPX)], 글루타티온 환원효소[glutathione reductase(GR)]; 퍼옥시레독신류[peroxiredoxins(PRX3/5)], 글루타레독신[glutaredoxin(GRX2)], 티오레독신[thioredoxin(TRX2)] 및 티오레독신 환원효소[thioredoxin reductase(TRXR2)]를 포함하는 효소 성분들을 포함하는, 다른 인정되는 항산화 방어 화합물들을 더 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 나트륨 염, 마그네슘 염, 칼륨 염, 및 칼슘 염 중 하나 이상을 더 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 B 비타민, 비타민 C, 및 비타민 K 중 하나 이상을 더 포함한다.

[0011] 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 저장성(hypotonic), 등장성(isotonic), 또는 고장성(hypertonic) 형태로 제제화된다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 정맥내, 볼루스(bolus), 피부, 경구, 귀, 좌약, 구강(buccal), 안구, 또는 흡입 전달용으로 제제화된다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 국소 액체, 겔, 또는 페이스트로서 제제화된다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 점안제의 형태로 안구 투여용으로 제제화된다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 동결건조되거나 동결된다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 스펙트럼-차단 바이알(vial)에 저장된다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 두 개 이상의 바이알들로부터의 성분들을 조합함으로써 형성된다.

[0012] 다른 측면에 있어서, 본원은 제약 등급 900 ± 90 mg의 L-아스코르브산; 63.33 ± 6.33 mg 티아민 HCl; 808 ± 80.8 mg의 마그네슘 셀레이트; 1.93 ± 0.193 mg의 시아노코발라민; 119 ± 11.9 mg의 니아신아미드; 119 ± 11.9 mg의 피리독신 HCl; 2.53 ± 0.253 mg의 리보플라빈 5'포스페이트; 2.93 ± 0.293 mg의 칼슘 D-판토텐산 염; 840 ± 84 mg의 중탄산 나트륨; 4.5 ± 0.45 mM의 HCl; 및 20 mL의 최종 조성물 부피를 수득하기 위한 물의 양을 포함하는, 대상체에 정맥내 투여를 위해 제제화된 안정한 치료 조성물을 제공한다. 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 100 ± 10 mg의 디하이드로아스코르브산을 더 포함한다.

[0013] 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체에서 산증(acidosis)을 치료 또는 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0014] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체에서 염기 과다를 치료 또는 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0015] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체에서 혈액 산소를 상승시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등

급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적이다. 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 정맥 혈액 중 pO_2 를 상승시키는 것을 포함한다.

[0016] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 필요로 하는 대상체에서 미토콘드리아 장애, 대사 장애, 당뇨병 또는 심혈관 기능장애와 관련된 상태를 치료 또는 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0017] 일부 구현예들에 있어서, 상기 대사 장애는 당뇨병(diabetes), 인슐린 저항성(insulin resistance), 포도당 불내증(glucose intolerance), 고혈당증(hyperglycemia), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 비만(obesity), 고지혈증(hyperlipidemia), 또는 고지방단백혈증(hyperlipoproteinemia)이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 당뇨병과 관련된 상태는 고혈압(hypertension), 고지혈증(hyperlipidemia), 지방 간 질환(fatty liver disease), 신장병증(nephropathy), 신경병증(neuropathy), 신장부전증(renal failure), 망막병증(retinopathy), 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 백내장(cataracts), 인슐린 저항 증후군(insulin resistance syndromes) 및 악액질(cachexia)이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 심혈관 기능장애는 관상동맥 심장 질환(coronary heart disease), 뇌혈관 질환(cerebrovascular disease), 고혈압(hypertension), 말초 동맥 질환(peripheral artery disease), 폐쇄성 동맥 질환(occlusive arterial disease), 협심증(angina), 류마티스 심장 질환(rheumatic heart disease), 선천성 심장 질환(congenital heart disease), 심부전(heart failure), 심부전(cardiac insufficiency), 심계항진(palpitations), 심실상 빈맥(supraventricular tachycardia), 섬유성연축(fibrillation), 실신(faintness), 현기증(dizziness), 피로(fatigue), 편두통(migraine), 높은 수준의 총 혈 중 콜레스테롤(total blood cholesterol) 및/또는 LDL 콜레스테롤(cholesterol), 낮은 수준의 HDL 콜레스테롤(cholesterol), 높은 수준의 지질단백질(lipoprotein), 심장염(carditis) 및 심장내막염(endocarditis)과 같은 심장 감염, 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 혈전 정맥염(thrombophlebitis), 레이노병(Raynaud's disease), 신경성 식욕부진(anorexia nervosa), 파행(claudication), 괴저(gangrene), 아테롬성동맥경화증(atherosclerosis) 및 말초 동맥 질환(peripheral artery disease)이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 미토콘드리아 장애는 신경변성 장애(neurodegenerative disorder), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 대사 증후군(metabolic syndrome), 자가면역 질환(autoimmune disease), 신경행동(neurobehavioral) 또는 정신과 질환(psychiatric disease), 위장 장애(gastrointestinal disorder), 피로 질병(fatiguing illness), 만성 근골격계 질환(chronic musculoskeletal disease), 또는 만성 감염(chronic infection)이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 안구 상태는 녹내장(glaucoma), 황반변성(macular degeneration), 비문증(eye floaters), 안구 렌즈 경화(ocular lens stiffening), 또는 광민감성(light sensitivity)이다.

[0018] 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 디하이드로아스코르브산을 더 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 마그네슘 이온 공급원, 칼륨 이온 공급원, 및 칼슘 이온 공급원 중 하나 이상을 더 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 B 비타민, 비타민 C, 및 비타민 K 중 하나 이상을 더 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은, 토크페롤(aTCP), 코엔자임 Q10(Q), 사이토크롬 c(C) 및 글루타티온(GSH)과 같은 비효소 화합물, 및 망간 수퍼옥사이드 디스무타제(MnSOD), 카탈라제(Cat), 글루타티온 퍼옥시다제(GPX), 인지질 하이드로퍼옥사이드 글루타티온 퍼옥시다제(PGPX), 글루타티온 환원효소(GR); 퍼옥시레독신류(PRX3/5), 글루타레독신(GRX2), 티오레독신(TRX2) 및 티오레독신 환원효소(TRXR2)를 포함하는 효소 성분을 포함하는, 다른 인정되는 항산화 방어 화합물을 더 포함한다.

[0019] 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 저장성, 등장성, 또는 고장성 형태로 제제화된다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 볼루스, 피부, 경구, 귀, 좌약을 통해, 구강, 안구, 또는 흡입을 통해 정맥내 투여된다.

[0020] 일부 구현예들에 있어서, 상기 투여는 약 1 분 내지 약 1 시간의 기간에 걸쳐 주입에 의해 상기 조성물을 도입하는 것을 포함하고, 상기 주입은 약 1 일 내지 약 1 년의 선택된 시간의 기간에 걸쳐 필요에 따라 반복된다.

[0021] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체의 상기 대사를 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급

pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 및 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0022] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 필요로 하는 대상체에서 중추 신경계 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중, 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0023] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체의 만성 상처를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0024] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체의 정신적 또는 신체적 기능을 향상시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0025] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체의 젖산염 부하(lactate burden)를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다. 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 젖산염 부하는 산증, 패혈증(sepsis), 또는 다계통 위축증(multiple system atrophy; MSA)이다. 또 다른 구현예에 있어서, 상기 젖산염 부하는 격렬한 신체 활동의 결과이다.

[0026] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체의 저산소성 스트레스(hypoxic stress)를 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0027] 또 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체의 동맥으로부터 혈관 플라크를 제거하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 정맥내 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이고, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0028] 본 발명의 일부 구현예들에 있어서, 본 발명의 상기 방법에서 대상체의 생리학적 혈류 pH를 0.01 내지 1.1만큼 감소시키기에 충분한 완충액을 제공한다. 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.015 내지 0.075만큼 감소시키기에 충분하다. 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.02 내지 0.05만큼 감소시키기에 충분하다. 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.01 내지 0.15만큼 감소시키기에 충분하다. 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.01 내지 0.2만큼 감소시키기에 충분하다. 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.02 내

지 0.05만큼 감소시키기에 충분하다. 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충액은 1 분 내지 1 주일 동안 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 유지하기에 충분한 완충 용량을 갖는다. 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충액은 1 분 내지 1 시간 동안 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 유지하기에 충분한 완충 용량을 갖는다.

[0029] 본 발명의 임의의 방법들의 일 구현예에 있어서, 상기 대상체는 인간 또는 수 의학적 대상체이다.

[0030] 또 다른 측면에 있어서, 본원은, (a) 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 포함하는 제 1 바이알, 여기에서 상기 완충액은 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH를 0.1 내지 1.1만큼 감소시키기에 충분한 것이고, 상기 완충액은 1 분 내지 1 주일 동안 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 감소를 유지하기에 충분한 완충 용량을 가짐; 및 (b) 사용 설명서를 포함하는, 키트를 제공한다.

[0031] 또 다른 측면에 있어서, 본원은, (a) 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산을 포함하는 정맥내 완충액을 포함하는 제 1 바이알;

[0032] (b) 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 포함하는 제 2 바이알, 여기에서, 조합될 때, 상기 두 개의 바이알들의 내용물은 정맥내 완충액을 형성하고, 상기 완충액의 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L를 제공하기에 충분한 것이며, 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 선택은 4 내지 7.7의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적임; 및 (c) 사용 설명서를 포함하는, 키트를 제공한다.

[0033] 본 발명의 하나 이상의 구현예의 세부사항은 하기 설명에 기재되어 있다. 본 발명의 다른 특징들, 목적들, 및 이점들은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0034] 본원에 포함되고 본 명세서의 일부를 구성하는, 첨부 도면은, 본 발명의 바람직한 구현예들을 예시하며, 상기 전반적인 설명 및 하기 상세한 설명과 함께 본 발명의 특징들을 설명하는 역할을 한다. 이 도면들에 있어서:

도 1은 포유동물 세포에서 정상적으로 기능하는 미토콘드리아에서 내막(inner-membrane)과 매트릭스 사이의 수소 이온의 전형적인 화학적침투압 구배(chemiosmotic gradient)의 다이어그램을 도시한다.

도 2는, 열악한 식이 또는 운동 부족에 대한 장기간 노출에 의해 발생할 수 있는, 기능장애 대사를 갖는 포유동물 세포의 미토콘드리아에서 수소 이온의 감소된 화학적침투압 구배의 다이어그램을 도시한다.

도 3은, 저산소성 위험을 갖거나, 또는 운동 중 또는 운동 후와 같은, 산-염기 교란의 단계에서 관찰되거나, 또는 본 발명의 조성물의 사용 중 또는 사용 후에 관찰되는, 대상체의 세포의 내외로 이온의 화학적침투압 유동(flow)의 다이어그램을 도시한다.

도 4는 본 발명의 조성물의 사용에 의해 저산소성 위험이 교정된 대상체의 세포의 내외로 이온의 화학적침투압 유동의 다이어그램을 도시한다.

도 5는 본원의 조성물의 상이한 제제에 의해 야기된 산 상태 이동(shift)의 변동(amplitude) 및 지속 시간의 다이어그램을 도시한다.

도 6, 7, 8, 9, 10 및 11은, 상기 치료 조성물의 투여 후, 대상체 2의 pH 및 HCO_3^- 응답(도 6 - 산 이동 조성물; 1회차 용량, 1 일); SO_2 , pCO_2 , pO_2 응답(도 7 - 산 이동 조성물; 1회차 용량, 1 일); pH 및 HCO_3^- 응답(도 8 - 비타민 및 미네랄을 갖는 산 이동 조성물; 4회차 용량, 6 일); SO_2 , pCO_2 , pO_2 응답(도 9 - 비타민 및 미네랄을 갖는 산 이동 조성물; 4회차 용량, 6 일); pH 및 HCO_3^- 응답(도 10 - 비타민 및 미네랄을 갖는 산 이동 조성물; 5회차 용량, 8 일); 및 SO_2 , pCO_2 , pO_2 응답(도 11 - 비타민 및 미네랄을 갖는 산 이동 조성물; 5회차 용량, 8 일)의 그래프 표시를 도시한다.

도 12 및 13은, 상기 치료 조성물의 투여 후, 대상체 3의 pH 및 HCO_3^- 응답(도 12 - 산 이동 조성물; 1회차 용량, 8 일); 및 SO_2 , pCO_2 , pO_2 응답(도 9 - 산 이동 조성물; 1회차 용량, 8 일)의 그래프 표시를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 예를 들어, 특정 상태 및 질환 상태의 개선 및/또는 치료를 위해, 본원에 기재되는 본 발명의 많은 변형 및 다른 구현예들이 전술한 설명에 제시된 교시의 이점을 갖는 것을 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 구현예들로 제한되지 않으며 변형 및 다른 구현예들은 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0036] 본원에 사용되는 용어 "포유동물(mammal)"은 인간뿐만 아니라 모든 다른 포유동물을 지칭한다. 본원에 사용되는 용어 "포유동물"은 "대상체(subject)" 또는 "환자(patient)"를 포함하고 온혈 동물을 지칭한다. 기니피그, 개, 고양이, 쥐, 마우스, 말, 염소, 소, 양, 동물원 동물, 가축, 영장류, 및 인간은 모두 상기 용어의 의미 범위 내에서 동물의 예인 것으로 이해된다. 본원에 사용되는 "필요로 하는 포유동물(a mammal in need thereof)"은 치료하고자 하는 상태를 겪고 있다고 진단받을 수 있었던, 그러나 진단된 것이 요구되지는 않는, 대상체일 수 있다. 일 측면에 있어서, 본 방법은 상기 대상체에게 관찰되는 상태에 관한 것이며, 상기 대상체는 공식적인 진단 없이 상기 상태를 치료 또는 개선하고자 한다. 대안적으로, 필요로 하는 포유동물은 상태를 갖는 것으로 진단되었고 특정 치료를 필요로 한다. 다른 구현예들에 있어서, 포유동물은 또한 통상적 표준에 비해 정상적으로 기능할 수 있지만, 향상된 정신적 예민함 또는 운동적 관심과 같은, 다양한 목적을 위해 기능을 선택적으로 향상시키려고 한다.
- [0037] 상기 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환가능하게 사용되며, 기능장애 심혈관 상태를 갖거나, 상기 기능장애 심혈관 상태가 발병할 위험이 있는, 인간을 포함하는, 임의의 포유동물을 지칭하는 것을 의미한다. 상기 대상체 또는 환자는 전형적으로 인간이지만, 다른 적합한 대상체 또는 환자는 실험실 동물, 예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 또는 기니피그, 농장 동물 및 가축 또는 애완동물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 인간이 아닌 영장류 또한 포함된다.
- [0038] 본원에 사용되는 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 임상적으로 유의미한 세포 응답을 촉발하기에 효과적인 양이다.
- [0039] 본원에 사용되는 용어 "치료하는(treating)" 및 "개선하는(ameliorating)"은 상기 상태 또는 증상의 진행이 느려지거나, 방해되거나, 정지되거나, 또는 중단될 수 있는 모든 과정을 지칭하는 것으로 의도되며, 반드시 상기 기저 상태의 총체적 제거를 나타내는 것은 아니다. 상기 용어들은 또한 제약 등급, 생리학적 성분, 또는 자연적인 생리학적 완충제 조성물의 투여를 포함하며, 여기에서, 상기 포유동물은 상태 또는 증상, 또는 상태 또는 증상에 대한 소인(predisposition)을 갖는 것이며, 그 목적은 상기 상태 또는 증상 또는 상기 소인을 같은 정도로 치료, 치유, 경감, 완화, 변화, 개선하거나 또는 상기 상태 또는 증상 또는 상기 소인에 영향을 미치는 것이다. 본원에 기재되는 바와 같은 제약 등급 완충제 조성물을 예방적으로 투여함으로써, 상기 상태 또는 증상 또는 상기 소인을 같은 정도로 예방하는 것도 또한 고려된다.
- [0040] 본원에 사용되는 용어 "제약 등급(pharmaceutical grade)"은, 그 약물에서 특정 명시된 생물학적으로 활성 및/또는 비활성인 성분이 특정 명시된 절대 및/또는 상대 농도, 순도 및/또는 독성 한계 내에 있어야 하고/하거나 상기 성분들은, 주어진 생물학적 분석에 의해 측정되는, 특정 활성 수준을 반드시 나타내야 한다는 것을 의미한다. 또한, "제약 등급 화합물(pharmaceutical grade compound)"은 임의의 활성 또는 비활성인 약물, 생물학적 제제 또는 시약을 포함하며, 이들에 대해 화학적 순도 표준이, 인정되는 국가 또는 지역 약전[예를 들어: 미국 약전(the U.S. Pharmacopeia; USP), 영국 약전(British Pharmacopeia; BP), 국가의약품집(National Formulary; NF), 유럽 약전(European Pharmacopoeia; EP), 일본 약전(Japanese Pharmacopeia; JP) 등]에 의해 확립되어 있다. 제약 등급은 국소, 안구, 비강, 코, 폐관(pulmonary tract), 점막, 질, 직장, 정맥 등을 포함하는 수단에 의한 투여에 대한 적합성을 추가 포함한다.
- [0041] 본원은, 대상체에서 생리학적 혈류 pH를 감소시키는 것이, 필요로 하는 대상체에서 많은 상태 및 질환 및 증상을 치료, 개선, 및 예방하는 데 유용하다는, 예상치 못한 발견을 기반으로 한다. 본 발명은, 혈액 pH의 필수적 이동을 제공하기 위해, 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있는 안정한 치료 조성물을 제공한다.
- [0042] 도 1은 포유동물 세포에서 정상적으로 기능하는 미토콘드리아에서 수소 이온의 화학적 침투압 구배 전위의 다이어그램을 도시한다. 도시된 바와 같이, 혈액 및 간질 액(interstitial fluid)은 전형적으로 약 7.4의 pH를 가지며, 세포 내의 세포내 액(intracellular fluid)은 약 7.28의 pH를 가지며, 상기 세포 내의 미토콘드리아의 막간 공간(intermembrane space)은 약 6.88의 pH를 갖는다. 이온 펌프는 상기 미토콘드리아의 상기 막간 공간에 H^+ 이온을 농축시켜, 상기 막간 공간과, 내막을 가로지르는 미토콘드리아 매트릭스 사이에 큰 H^+ 구배를 형성한

다. Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , 및 Cl^- 와 같은 다른 이온 종의 농도는 다양한 막을 가로질러 전기화학적 구배를 생성하기 위해 또한 조작되며, 특히 미토콘드리아내 Ca^{2+} 는 상기 미토콘드리아 내에서 H^+ 이온의 유동을 관리하는 데 중요하다. 수소 이온은 ATP 합성효소를 통해 상기 내막을 가로질러 상기 미토콘드리아 매트릭스로 유동되어, ADP로부터 ATP를 생성한다. 전자 전달계(electron transport chain)는 상기 양성자 구배를 유지하기 위해 상기 내막을 가로질러 H^+ 이온을 역으로 펌핑하는 데 사용된다. 적은 양의 전자 이동이 산소로 직접 발생하여 자유 라디칼 형성을 유도하며, 이것은 산화적 스트레스에 기여하고 불충분한 산화방지제가 존재하는 경우 막 손상을 발생시킬 수 있다.

[0043] 도 2는, 열악한 식이 또는 운동 부족에 대한 장기간 노출에 의해 발생할 수 있는, 기능장애 대사를 갖는 포유동물 세포의 미토콘드리아에서 수소 이온의 화학적침투압 구배 전위를 도시한 것이다. 도 2에 도시된 바와 같이, 혈액, 간극(interstitial) 공간, 및 세포내 액은 산성 이동을 겪어, 즉, H^+ 이온의 농도를 증가시키고 pH를 감소시켰다. 동시에, 상기 미토콘드리아 매트릭스의 pH는 막 누출 또는 전자 전달계로부터의 감소된 H^+ 이온 펌핑 작용으로 인해 정상으로부터 증가된다. 결과적으로, ATP의 형성에 이용가능한 순(net) H^+ 전기화학적 구배가 감소된다. 또한, 상기 세포와 미토콘드리아는, 요구에 따라, 필요한 전기화학적 구배, 예컨대, 상기 막간 공간에서 상기 내막을 가로지르는 수소 이온을 "밀어내는(pushing)" 정상 Ca^{2+} 의 농도보다 높은 농도 및 상기 미토콘드리아 매트릭스 내에서 상기 수소 이온을 "잡아당기는(pulling)" Cl^- 의 더 높은 농도를 제공하기 위해 점점 더 많이 다른 이온 종에 의존해야 한다. 상기 기능장애 이온 균형은 초산화적(superoxidative) 종의 발달 증가 및 막 손상 증가를 발생시키고, 그 결과 상기 세포의 대사가 느려진다. 이것은 이용가능한 ATP의 양을 감소시켜, 다양한 부정적인 상태와 장애를 유도할 수 있는 부정적으로 강화되는 피드백 루프를 발생시킨다.

[0044] 유사한 대사 기능장애는, 만성 상태에서 대사 산증으로 불리는, 젖산염 부하를 유도하는 불량한 관류(perfusion)의 결과로서 발생하며, 이것은, 예를 들어, 패혈증, 다계통 위축증(MSA), 및 말초 사지의 허혈 상태에 의해 발생할 수 있다. 만성 젖산염 부하가 발생한 개체의 경우, 높은 혈중 젖산염 수준은 중탄산염 완충제를 꾸준히 변환시켜 산-염기 항상성을 유지한다. 그 후, 항상성을 유지하고, 혈류 중탄산염 수준을 감소시키기 위해 신장 작용에 의해 중탄산염의 일부를 제거할 수 있다. 또한 전해질의 만성 장애로 인해 중탄산염 보유(retention)에 대한 설정 값을 이동시켜 저장을 추가로 감소시킬 수 있다. 이러한 힘은 결국 세포내 보유 및 세포내 완충을 위해 중탄산염을 보다 덜 접근가능하게 하여, 궁극적으로 세포내 H^+ 저장을 감소시킬 것이다. H^+ 저장에서의 상기 감소는 바람직한 화학적침투압 구배를 유지하기 위해 보다 많은 Ca^{2+} 를 필요로 하여, 전술한 바와 같이 기능장애성 이온 균형을 유도한다.

[0045] 본원의 안정한 치료 조성물은, 신장 및 호흡 보상 과정이 상기 감소를 무효화시켜, 통상적으로 알칼리성 "리바운드(rebound)"가 될 때까지, 대상체에서 생리학적 혈류 pH를 감소시키고, 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 일정 시간 동안 유지시킨다. 본원의 조성물은 제제화된 pH가 생리학적 표준 미만(즉, 7.4 미만)이 되도록 제제화된다. 중탄산염 농도는, 일부 경우, 생리학적 표준 초과(즉, 29 mM 초과)일 수 있다. 과다 중탄산염과 함께, H^+ 이온의 갑작스러운 유입, 및 그것을 초래하는 전기화학적 구배의 조작은 정상 미토콘드리아 대사 과정으로 되돌아 가도록 하는 한편, 본원의 조성물에 존재하는 다른 전해질, 비타민, 및 산화방지제 지지체(support)는 산화적 스트레스로 인한 손상을 감소시킨다. 본원의 조성물의 투여의 다른 이점은 심혈관 상태, 혈관확장, 상처 치유, 혈관 플라크, 중탄산염 제공(servicing), 전해질 경제(economy), 대사 기능장애, 산소 결핍, 시트르산 싸이클, 신장 시스템 작동, 항산화 기능장애, 혈관신생, 산화 질소(nitric oxide; NO) 기능장애, 호르몬 기능, 및 빈혈 중 하나 이상의 개선을 포함한다.

[0046] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 혈관 플라크를 감소 또는 제거함으로써, 심혈관 상태의 개선에 적합하다. 부분적으로, 상기 세포의 산성 환경의 존재에 기인하는, 예를 들어, 지질 기능장애, 산화 질소 기능장애 및 과도한 ROS를 포함하는, 상처-관련 시그널(signal) 기능장애에 기인한, 다수의 요인의 결과로서 동맥에 플라크가 형성된다. 예를 들어, 산성 환경에서, 외인성 ROS 수준이 상승한다. 평활근에는 여러 가지 ROS 공급원이 포함되어 있으며, 이것은 상기 심혈관계에서 중요한 시그널링(signaling) 분자로서 기능하는 것으로 나타났다. 상기 상승된 ROS는, 실제로 존재하지 않는 상처를 채우기 위해 동원된 것처럼, 상기 평활근이 상기 동맥에서 축적되도록 신호한다. 또한, ROS 및 산화 질소가 없는 산성 환경에서, 대식세포는 존재하지 않는 위협에 응답하도록 시그널화되어, 그것들을 M1으로부터 M2 형태로 전환하여, 지질을 격리시키기 시작한다. 지방이

많은 지질은 거품 세포의 축적이 된다. 또한, 산성 환경에서, 혈관내피 산화 질소 합성효소(endothelial nitric oxide synthase; eNOS) 기능장애가 발생하여, 콜라겐 합성에 필요한, 아르기나제의 이용가능성을 증가시켜, 상기 동맥에서 콜라겐의 증가를 촉진하기 위해 섬유모세포의 산-pH 자극 작용과 함께 작용한다. 보유된 세포내 Ca^{2+} 의 상승, 및 산성 환경과 관련된 대사 기능장애로부터 발생하는 결합되지 않은 포스페이트의 증가(ATP를 형성하기 위해 더 적은 양의 포스페이트가 ADP와 복합화되기 때문에)는 플라크의 석회성 미네랄화된 성분의 축진을 발생시킨다. 상기 세포에서 알칼리성 환경을 복원함으로써, 본 발명의 조성물은 산화 질소 기능장애(이에 의해 NO 신호 전달을 복원함), 지질 기능장애, eNOS 기능장애, 평활근 동원의 감소, 내인성 및 외인성 반응성 산소 종(ROS)의 감소, 상승된 Ca^{2+} 의 감소, 또는 지방산 대사의 회복 중 하나 이상을 교정 또는 개선함으로써 혈관 플라크를 감소시키거나 역전시킬 수 있다. 예를 들어, 알칼리성 환경이 도입되면, ROS 시그널의 부재 하에서, 평활근은 상처가 없음을 인식하고, 결과적으로, 하향 조절하고, 그것의 혈관확장 및 혈관수축 작업을 위해 배향하기 시작한다. 또한, 예를 들어, eNOS 산화 질소 시그널링의 존재 하에, 알칼리성, 낮은 ROS 환경에서, 거품 세포는 그것의 지질을 방출하도록 신호를 받는다. 석회성 플라크 반전 또는 감소와 함께, 혈관의 유연성이 회복된다. 또한, 약물의 상기 산-이동 작용은 미네랄 침착물의 원자 성분을 방출하면서, 본 발명의 조성물 중 마그네슘은 플라크 재침착을 방지하는 것을 도와 미네랄 침착물 성분으로부터의 동맥 경화를 감소시킨다.

[0047]

본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 대상체에서 저산소증(hypoxia)을 예방 또는 최소화하는 데 적합하다. 혈액 유동이 정상인 경우에도 대상체의 세포 또는 조직에 도달하는 충분한 산소 부족이 발생할 수 있다. 이것은 심각하고, 때로는 생명을 위협하는 많은 합병증을 유발할 수 있다. 본 발명의 조성물의 사용은 저산소증과 통상적으로 관련된 상태, 예컨대, 심장 마비, 심혈관 문제, 폐 상태, 뇌진탕 캐스케이드(concussion cascade), 재관류(reperfusion) 손상, 심근 경색(myocardial infarction), 당뇨병과 관련된 저산소증, 조직 외상 등의 해결 또는 개선을 가능하게 한다. 상기 상태들 중 다수는 혈관수축(vasoconstriction)과 관련이 있다. 상기 조성물은 세 가지 경로, 즉, 엔도텔린(endothelin), 프로스타사이클린(prostacyclin), 또는 NO-가용성 구아닐릴 사이클라제(guanylyl cyclase)(NO-sGC) 중 적어도 하나를 통해 혈관확장(vasodilation)을 촉진함으로써 이러한 혈관수축에 대항할 수 있다. 엔도텔린 경로의 경우, 상기 조성물은 혈류에서 Mg^{2+} 를 상승시켜 Ca^{2+} 를 길항시킨다. 이것은 Ca^{2+} 의 혈관수축을 차단하여, 동맥이 이완 및 팽창할 수 있게 한다. 한편, 상기 조성물은 또한 대사 교정을 제공하여 ROS의 대사 공급원을 감소시키고, 세포 표면에서 엔도텔린 자극제의 발현(presentation)을 감소시켜, Ca^{2+} 과자극을 역전시킨다. 프로스타사이클린 경로의 경우, 상기 조성물 중 니아신아미드는 아데노신 3',5'-사이클릭 모노포스페이트(cAMP) 활성을 상승시켜, 혈관확장을 위한 프로스타사이클린 강화를 완료한다. NO-sGC 경로의 경우, 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 Ca^{2+} 유출을 촉진하기 위해 상기 세포로 유입되는 H^+ 의 구배를 제공하여, 상승된 Ca^{2+} 제시를 교정한다. 높은 수준의 Ca^{2+} 의 한 가지 효과는 카베올린(caveolin)의 상승이다. 상기 카베올린이 상승함에 따라, 이것은 상기 세포 표면의 상기 카베올린에 체류하여, eNOS의 변위를 일으켜, 골지계(Golgi system)로 이동시킨다. 본 발명의 조성물을 사용하여 달성할 수 있는 낮은 ROS 및 낮은 세포내 Ca^{2+} 의 조합은 eNOS가 상기 골지에서 상기 세포막으로 복귀하도록 하여 eNOS의 혈관확장 촉진 능력을 회복시킨다. 상기 eNOS가 상기 막으로 복귀함에 따라, 상기 혈류 pH가 이동하여, NO-sGC 경로를 통한 NO 방출을 촉진하고, 혈관확장을 촉진한다. 또한, 재균형 pH에 대한 신장 응답은 알칼리성에 대해 제 2 "pH 이동(pH shift)"을 생성하여, NO/NO-sGC 혈관확장을 다시 자극하여 상기 효과의 지속 시간을 연장한다.

[0048]

도 3에 도시된 바와 같이, 대상체의 신체가 저산소성 위험과 같은 대사성 위험 상태에 있을 때, 세포내 산성화는 Ca^{2+} 의 세포내 증가를 유발한다. 이것은, H^+ 가 세포를 떠날 때 생성되는 나트륨 부하를 해결하기 위해 아데노신 트리포스페이트(ATP)가 필요하기 때문에 발생한다. 그러나, 상기 저산소 상태에서, ATP는 손상되고, 결과적으로, 상기 Na^+/K^+ ATP아제 펌프가 비활성화된다. 상기 $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ 교환은 세포 내에 Ca^{2+} 를 축적함으로써 상기 Na^+ 부하를 해결해야 한다. 상기 과정을 역전시키려면, ATP 생성(및 Na^+/K^+ ATP아제)을 회복시키기 위해 상기 저산소 상태를 회복시키거나, 또는 세포의 H^+ 가 존재해야 한다. 도 4에 도시된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 이들 둘 모두를 달성하여, 상기 Ca^{2+} 과부하 및 그에 상응하는 대사 위험의 신속한 해결을 가능하게 한다. 상기 조성물은 상기 혈류의 pH를 조절하여, 그것을 산성화하며, 그렇게 함으로써, H^+ 가 상기 Na^+/H^+ 교환 경로를 통해 들어가도록 한다. 상기 H^+ 가 진입하면, 그것은 Na^+ 를 밀어낸다. 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 혈관확장을 촉진하여 혈류를 개선시킨다. 상기 혈류가 증가하면 도입되는 산소가 증가하여, 호기성 대사를 통해 ATP를 생성

하도록 한다. 상기 조성물은 또한 상기 혈류에서 Mg^{2+} 를 상승시킨다. 상기 증가된 Mg^{2+} 는, Mg-ATP로서, 상기 ATP를 상기 Na^+/K^+ ATP아제로 전달하는 것을 용이하게 하여, Na^+ 를 밀어 내는 자극을 제공한다. 상기 혈류에서 상기 증가된 Na^+ 중 일부는 상기 Ca^{2+}/Na^+ 교환을 통해 재진입한다. 또한, 상승된 혈류 중탄산염과 함께, H^+ 의 상기 혈류 존재는, 중탄산염이 상기 세포로 진입하는 것을 촉진한다. 상기 과정은 상기 세포에서 칼슘 증가를 역전시키는 해독제를 제공하여, Ca^{2+} 에 대한 의존도가 더 적은 화학적침투압 구배를 복원시키기 위한 상기 세포의 능력을 개선시키고 HCO_3^- -완충된 H^+ 의 유용성을 높여, 궁극적으로 대사 산 부하 및 대사 ROS를 감소시켜, 산화환원 상태가 개선된, 알칼리성에 대한 세포내 회복을 촉진한다. 알칼리성 및 낮은 ROS에 대한 꾸준한 편향은 상기 세포내 세포질, 소기관, 리소좀, 퍼옥소좀, 칼슘 상태, 마그네슘 상태 및 ROS 상태에서 전해질 및 pH의 양성(positive) 재균형을 촉진한다. 또한, 이것은 칼슘과 중탄산염을 회복시키는 동시에 세포내 칼슘을 감소시키도록 세포 경계를 변화시킨다.

[0049] 본 발명의 조성물의 사용에 의해 달성될 수 있는 상기 혈관확장은 상기 조성물을 상처 관리에 유용하게 만든다. 본 발명의 조성물의 사용은, 괴저(gangrenous) 발현, 또는 만성, 당뇨병 또는 외상성 상처를 갖는 대상체들을 포함하여, 통상적인 치료 방법에 지친 대상체들에서도 상처 회복을 제공할 수 있다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 대사 변화는 외상 손상 및 수술 외상 후 관찰되는 효과 중 하나이다. 여기에는 영향을 받은 부위로의 혈류의 수축을 촉발하는, 염증 반응이 포함된다. 이것은 개방 상처 또는 내부 출혈 부위에서 혈액 손실을 유리하게 최소화하지만, 저산소성 세포내 환경을 촉진함으로써 치유를 손상시킬 수 있다. 출혈 위험이 없거나 감소된 외상 상황(예를 들어, 압박에 의한)에서는, 저산소증으로 인한 2차 손상을 회피하기 위해, 염증 반응을 억제하는 것이 바람직할 수 있다. 만성 중증 사지 허혈증(chronic critical limb ischemia; CLI)과 같은 만성 염증의 경우, 염증의 억제는 치유를 촉진할 수 있다. 본 발명의 조성물에 의해 야기되는 혈관확장 촉진 및 개선된 관류는 염증의 주기를 끊는 데 기여한다. 산소 공급을 증가시키기 위해 혈관확장을 촉진하는 것에 추가하여, 본 발명의 조성물은 상처에 존재하는 주요 대사 이상(aberrancies)을 또한 교정할 수 있다. 상기 조성물은, 예를 들어, 산-완충 상태 복원 및 상승된 Ca^{2+} 의 교정; 대사원 공급된 ROS의 감소; 산증 교정; 과활성 iNOS 교정, 및 eNOS와 nNOS 기능 회복; eNOS 교정 후 유익한 혈관신생의 촉진; 및 iNOS 촉진 비정상적인 혈관신생의 억제 중 하나 이상을 개선하며, 이들 모두 상처 치료에 중요하다.

[0050] H^+ 는, 또한 근육 지지의 일부이고, 소뇌 제어 과정의 일부인, 아세틸콜린 업테이크(uptake)를 관리하고, ATP는 모든 상기 이러한 계들과 관련이 있기 때문에, 중추 신경계 장애는 또 다른 치료 목표이다. 또한, 세포내 산, 칼슘 증가, 감소된 ROS, 및 증가된 Mg를 해결하는 작용들은 퍼옥시좀의 기능을 향상시키고, 카탈라제 산화방지제 공급을 보다 잘 유지하고, 신경 외피의 미엘린 유지에 필요한 지질 모델링을 추가로 지지할 수 있는 요인들이다.

[0051] 일부 경우에 있어서, 본 발명의 조성물에 의해 발생하는 생리학적 혈류 pH의 감소는 투여되는 조성물의 특정 제제, 조성물의 투여 속도, 또는 이들 둘 모두로 인해 최소화되거나 관찰되지 않을 수 있다. 그러나, 본원에 기재된 치료 이점들은 발생하는 중탄산염 농도의 순 상승으로 인해 여전히 달성될 수 있다. 투여에 따른 H^+ 과다로 인해, 신체는, 산 균형 과정이 진행됨에 따라, 완충제 성분(예를 들어, 중탄산염)의 보유 및 증강을 우선시한다. 따라서, 상기 계가 알칼리화되고 상기 생리학적 pH를 기준 선으로 복귀시킴에 따라 상기 완충제의 많은 부분이 상기 세포 및 혈류 내에 보유된다. 이러한 "알칼리성 리바운드(alkaline rebound)"는 출발 pH에 대해 순 알칼리성 안정화를 위해 약간의 혈류 pH 오버슈팅(overshooting)을 발생시킬 수 있다. 상기 "알칼리성 리바운드"는, 중탄산염을 포함하여, 세포간 성분들 및 혈류 완충 성분들의 보다 높은 잔류 농도를 달성한다. 대안적으로, 상기 계는 치료 전에 존재하는 것과 동등한 최종 pH로 조절될 수 있지만, 산성 종과 관련하여 혈류 완충이 증가할 수 있다. 대안적으로, 상기 혈류 pH는 상기 치료 전보다 더 산성으로 정착될 수 있지만, 전술한 다양한 교환 현상이 촉진될 수 있다. 산성 성분의 부재 하에, 중탄산염과 같은, 간단한 완충제의 주입과는 대조적으로, 상기 세포내 칼슘 교정이 달성되는 동안, 산 및 완충제의 공동-투여는 H^+ 유출 속도를 제한하는 요소이다.

[0052] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 대상체에서 산화 질소 합성효소(nitric oxide synthase; NOS)를 증가시키는 데 적합하다. 본원의 조성물에 의해 제공되는 바와 같은 pH 편향(biasing) 및 중탄산염 농도의 증가(투여에 따른 pH 감소 및 항상성이 회복됨에 따른 "알칼리성 리바운드"를 포함)는 또한 내피 및 뉴런 NOS를 회복시켜, 산화 질소 생성을 선택적으로 증가시킬 수 있다. 산화 질소는, 예를 들어, 지혈(hemostasis), 평활근[특히 주변 맥관 구조(vasculature)], 뉴런 신호, 및 위장관에서 역할을 하는 가스 시그널링 분자이다.

NO는 다양한 생리학적 계에 연루되어 있으며, 본원에 기재된 조성물의 투여의 결과로 증가된 그것의 수준은 본원에 기재된 치료 이점들을 제공하는 역할을 할 수 있다. 예를 들어, 녹내장(glaucoma)에서, NO는 섬유주 그물망(trabecular meshwork)을 통해 안구 내 압력을 조절하는 역할을 할 수 있다. 죽상경화성 플라크(atherosclerotic plaques)에서, NO는 평활근 동원, 거품 세포 증가 및 지질 저장, 및 콜라겐 침착의 비정상적 지속을 중단시키고, 궁극적으로 플라크 손상의 역전 및 혈관 색전의 생리학적 표준으로 복귀를 유도할 수 있다.

[0053] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 필요로 하는 대상체에서 젖산염 부하를 감소시키기에 적합하다. 본원에 사용된 용어 "젖산염 부하(lactate burden)"는 상승된 젖산염 수준을 특징으로 하는 임의의 생리학적 상태를 의미한다. 이것은, 예를 들어, 산증, 패혈증 및 MSA와 같은 만성 젖산염 부하, 또는 운동과 같은 격렬한 신체 활동 동안 및 그 후에 발생할 수 있는 급성 젖산염 부하를 비제한적으로 포함할 수 있다. 근육에 보유되는 젖산염 순환 산소 부채(debt) 부하는 중탄산염에 의해 방출되도록 자극된 후, 대사되어 상기 대상체의 젖산염 부하를 낮출 수 있다. 젖산염 부하를 제거하는 능력은, 예를 들어, 장기 이식을 받은 대상체에게 중요하다. 상기 이식 절차에 시트레이트 항응고제가 사용되는 경우, 상기 시트레이트를 대사해야 한다. 상기 대사는 이러한 개체에서 젖산염 부하를 유도할 수 있다. 또한, 젖산염 부하는 패혈증의 요소이며 당뇨병 환자의 만성 부하이다. 상기 경우뿐만 아니라, 젖산염 부하를 수반하는 다른 경우들에서도, 본 발명의 조성물의 사용은 그 부하를 감소시킬 수 있다.

[0054] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은, 본 발명의 조성물을 대상체에 투여함으로써, 필요로 하는 대상체에서 산증을 감소시키는 데 적합하다. 외상의 대사 효과 중 하나는 인슐린의 억제이며, 이로 인해 이화작용 효과의 증가에 대한 인슐린의 정상 동화작용 효과의 감소를 발생시킨다. 이것은, 트리글리세리드가 에너지 필요의 50 내지 80%를 제공하는, 주요 에너지원으로서의 유리 지방산에 대해 이동을 유도한다. 상기 이화작용 반응을 감소시키면 수술 후 보다 빨리 치유된다. 이러한 동일한 기전이 당뇨병 환자에서 작용되며, 대상체에서 대사 기능장애가 진행됨에 따라 보다 큰 도전이 되고 있다. 상기 이화작용 과정의 기저는 불완전한 산화에 대한 대사계의 장애이며, 이것은 산성 생성물의 증가와 대사원으로부터의 ROS의 상승을 유도한다. 상기에서 언급된 바와 같이, 외상에서, 상기 이화작용 이동은, 염증 및 상기 혈관수축 응답이 순환을 손상시키기 때문에, 저산소성 상태에 의해 유발된다. 당뇨병에서, 상기 이동은 포도당 과민증에 의해 나타나고, 플라크-유도 순환 장애 및 좌식 생활방식에 의한 합병증으로 나타난다. 두 경우 모두, 불완전한 산화는 상기 세포에서 산성화 및 전달 편향의 축진을 발생시켜 Ca^{2+} 를 사이토솔(cytosol)에 농축시킨다. Ca^{2+} 의 상기 농도는 미토콘드리아 내막으로 캐스케이드하여 Ca^{2+} 가 화학적침투압 구배에서 더 큰 역할을 하여, H^+ 그 자체의 역할을 감소시킨다. Ca^{2+} 및 H^+ 에서의 이러한 이동은 전자 전달계(ECT)에서 점진적인 섯다운을 개시하여, Ca^{2+} 가 화학적침투압 전위를 제어하는 데 보다 큰 역할을 하게 한다. 이것은 또한 ECT 단계로부터 대사 ROS를 증가시킨다. 시간이 지남에 따라, 손상된 순환은 B-비타민 작용을 감소시켜, Krebs 주기 및 ECT 모두를 손상시켜, 대사성 ROS를 더욱 증가시킨다. 동시에, 손상된 순환 작용은 산화방지제 보유를 감소시켜 ROS의 상기 상승을 미확인한 채로 유지시킨다. 상기 장애는, 감염 동안 살균 작용을 위한 NADPH 산화효소의 생성을 촉진하는 것과 같은, 유익한 특성을 갖지만, 또한 이화작용을 촉진시켜 치유 과정의 손상을 유발한다. 또한, 산증, 저산소증, Ca^{2+} , ROS 및 iNOS/NO를 포함하는 신호의 균형은, 치유를 촉진시키기 위해, 필요에 따라, M2 대식세포의 출현을 총괄적으로 억제한다. 상기 장애를 해결하기 위해, 본 발명의 조성물은 Ca^{2+} 교정을 용이하게 하고, 상승된 발현을 통해 B-비타민 공급 및 아스코르브산 산화 방지제 공급을 향상시킨다. 또한, 산 부하가 감소되어, 알칼리성 편향이 촉진된다. 상승된 HCO_3^- 완충 수준은 또한 상기 알칼리성 편향을 보존하는 역할을 한다.

[0055] 상기 언급한 대사 요소들도 인슐린 관리에 또한 영향을 미친다. 예를 들어, 상승된 Ca^{2+} 의 신호가 상기 혈류로 방출될 때 췌장으로부터 인슐린 방출이 자극된다. Ca^{2+} 가 상기 췌장으로 방출되려면, 불완전한 신진 대사를 통해, 수소가 생성되어, 사이토솔에서 혈류로 Ca^{2+} 를 이동시켜야 한다. 상기 언급된 바와 같이, 상기 Na^+/K^+ ATP 아제는 Mg^{2+} 및 ATP와 함께 제공되어 혈류로 Na^+ 유출을 용이하게 하여 궁극적으로 상기 Na^+/Ca^{2+} 교환기(exchanger)를 자극하여 Ca^{2+} 를 상기 혈류로 방출하도록 하여야 한다. 또한, 상승이 발생하는 것을 감지하기 위해, 상기 혈류에서 Ca^{2+} 의 백그라운드 수준은 상기 췌장이 그 변화를 관찰할 수 있을 정도로 낮아야 한다. 산증에서, 상기 혈액 및 사이토솔에서 Ca^{2+} 용해도가 상승함에 따라 이것은 손상될 수 있다. 추가의 예로서, 피옥사이드와 같은 ROS는, 낮은 수준으로 발현될 때, 인슐린 기능을 촉진하고, 높은 수준으로 발현될 때, 인슐린의 발

현 및 작용을 방지할 수 있다. 따라서, 산중의 교정 및 Mg^{2+} 의 향상은 인슐린 관리를 회복시키는 요소이다. 아세틸-CoA의 CO_2 및 H_2O 로의 거의 완전한 산화를 달성하기 위한, 산화방지제 지지 및 TCA와 ECT 기능의 용이화를 통한 ROS(예를 들어, H_2O_2)의 억제도 마찬가지이다.

[0056] 조성물

[0057] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 대상체에서 정맥내 투여에 적합하도록 제제화된 안정한 치료 조성물이다. 상기 조성물은 하나 이상의 제약 등급 산, 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 포함하는, 정맥내 완충액을 포함한다. 제약 용도를 위한 그것의 적합성을 보장하기 위해, 상기 산 및 완충액은 멸균 수용액에 존재한다. 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이다. 상기 산 및 염기는 이들이 함께 4 내지 7.7의 pH를 갖는 완충액을 제공할 수 있도록 선택된다.

[0058] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 80 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이며, 상기 완충액은 5.5 미만의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 적정가능한 산 함량이 100 mmol/L 내지 2000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이며, 상기 완충액은 5.5 미만의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다. 본 발명의 구현예에 있어서, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 200 mmol/L 내지 1000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이며, 상기 완충액은 5.5 미만의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0059] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 40 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이며, 상기 완충액은 5.5 이하의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 60 mmol/L 내지 2000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이며, 상기 완충액은 5.5 이하의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다. 본 발명의 구현예에 있어서, 상기 완충액 중 상기 제약 등급 산 및 상기 제약 등급 pH 완충제의 농도는 대상체에 투여될 때 총 적정가능한 산 함량이 80 mmol/L 내지 3000 mmol/L을 제공하기에 충분한 것이며, 상기 완충액은 5.5 이하의 완충액 pH를 제공하는 데 효과적인 것이다.

[0060] 산은 수소 이온 H^+ 를 제공할 수 있는 분자 또는 이온이다. 용액 중의 H^+ 이온의 양은 그것의 pH에 의해 측정되며, 7 미만의 pH는 산성 pH를 형성한다. 인간은 전형적으로 7.4의 혈류 pH를 갖는다. 본원의 조성물은 대상체에서 생리학적 혈류 pH를 감소시키기 위해 일정량의 H^+ 이온을 제공하는 산을 포함한다. 임의의 이론에 구속되지 않고, 본원의 조성물은, 예를 들어, 미토콘드리아를 포함하는, 다양한 세포 환경에서 H^+ 구배를 증가시키는 것으로 여겨진다. 상기 증가된 미토콘드리아 H^+ 구배는 ATP의 보다 높은 생성을 유도하고, 다른 생리학적 항상성 시스템을 통해, 세포 막의 농도 구배의 변화를 발생시켜 나트륨, 마그네슘, 칼륨, 및 칼슘과 같은 생리학적 이온을 재균형화한다. 예를 들어, 상기 혈류에서 증가되는 H^+ 구배는 세포 막에서 칼슘 펌프를 자극하여, 세포내 H^+ 를 증가시키고 세포내 Ca^{2+} 를 감소시킬 수 있다. 나트륨, 마그네슘, 및 칼륨의 농도 구배도 영향을 받는다. 본원의 조성물을 사용하여 이온 구배를 조정함으로써, 많은 상태 및 질환 및 증상이 치료, 개선, 또는 방지될 수 있다.

[0061] 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 대상체의 혈류 pH를 소량, 중간량, 또는 다량으로 감소시키기에 충분하다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물 중 산의 양은 대상체의 혈류 pH를 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 또는 1.1만큼, 또는 더 많이 감소시키기에 충분하다. pH에서의 상기 감소는 또한 본원의 조성물의 투여 후 상기 혈류의 바람직한 pH 수준, 예를 들어, pH 7.2로 표현될 수 있다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 대상체의 혈류 pH를 7.3, 7.2, 7.1, 7.0, 6.9, 6.8, 6.7, 6.6, 6.5, 6.4, 또는 6.3으로 감소시키기에 충분한 산을 포함한다. 혈류 pH를 6.3 미만으로 감소시키는 것은 전형적으로 권장되지 않는데, 이것이 세포에 건강 위험을 제기하고 세포 인지질 이중층의 완전성을 위협할 수 있기 때문이다. 공칭(nominal) pH가 7.4를 초과할 수 있는 알칼리증(alkalosis)의 경우, 투여에 의해 제공되는 pH의 "감소(reduction)"로 인해 여전히 혈류 pH가 7.4를 초과할 수

있다. 예를 들어, 본원의 조성물의 투여는 상기 생리학적 pH를 7.7으로부터 7.5로 이동시킬 수 있다.

[0062] 본원의 조성물은 하나 이상의 제약 등급 산을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 하나 이상의 제약 등급 산의 혼합물을 포함한다. 산은, 염산, 아스코르브산, 시트르산, 락트산, 인산, 또는 이들의 조합을 포함하여, 임의의 생리학적 허용가능한 산을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본원의 조성물의 pH는 약 4 내지 7.7일 수 있다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물의 pH는 약 6.1 사이이다. 상기 조성물의 pH가 매우 낮은 구현예들에 있어서, 희석이 상기 혈류에 영향을 미치기 때문에 주사 부위에 인접한 조직 손상을 회피하기 위해 투여 속도를 관리해야 할 수 있다.

[0063] 다른 측면에 있어서, 본원의 조성물은 pH 완충제를 포함한다. pH 완충제는 용액의 pH를 바람직한 값 근처로 유지하는 데 사용되는 약산 또는 약염기이다. 본원의 조성물은 혈류 pH의 감소가 바람직한 지속 시간 동안 지속될 수 있도록 pH 완충제를 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 pH 완충제는 짙산 또는 짙염기를 포함할 수 있다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 pH 완충제는 중탄산 나트륨, 인산염 완충제, 시트레이트 완충제, 또는 특정 알칼리성 조건을 생성하는 합성 완충제(예를 들어, 트리스-하이드록시메틸 아미노 메탄), 또는 이들의 조합을 포함하는, 임의의 생리학적 허용가능한 완충제를 포함할 수 있다.

[0064] 용액의 완충 용량은 상기 용액의 pH 변화에 저항하는 능력, 즉, 특정 pH 수준을 유지하는 능력을 측정하는 것이다. 상기 논의된 바와 같이, 산-염기 항상성은 세포의 액에서 산 및 염기의 적절한 균형, 즉, 상기 세포의 액의 상기 pH에 관한 것이다. 인간의 경우, 혈장의 pH는 약 7.4이며 하기 세 개의 상호연결된 계에 의해 그 값 주위에서 엄격히 유지된다: 1) 중탄산염, 포스페이트, 및 단백질을 포함하는, 완충제, 2) 혈장 내 이산화 탄소의 분압에 영향을 미치는, 호흡계, 및 3) 폐산과 폐염기를 배출하는, 신장계. 따라서, 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은, 산-염기 항상성을 조절하는 생리학적 계에 의해 가해지는 압력에 직면하여 바람직한 혈류 pH 수준을 약 7.4의 전형적인 pH 값 미만으로 유지하기 위해 pH 완충제를 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은, 1 분 내지 1 주일 동안, 혈류 pH의 상기 감소를 유지하거나, 바람직한 pH 수준을 유지하기에 충분한 양으로 pH 완충제를 포함한다. 상기 감소된 혈류 pH 수준의 바람직한 지속 기간은 치료되는 특정 적응증뿐만 아니라 치료되는 개체에 의존할 것이다. 일부 구현예들에 있어서, 작은, 중간, 또는 큰 완충 용량이 바람직할 수 있다. 투여의 일 수단에 있어서, 소량의 약물 및/또는 약물 제품의 느린 투여는 호흡 또는 신장일 수 있는 보상 과정을 자극하여, 관찰가능한 산 이동 전위를 완화하지만, 호흡 및 신장 활동은 자극할 수 있다. 이러한 경우, 혈류 응답은 중성이거나 알칼리성 경향이 있을 수 있다. 대안적으로, 고용량의 투여, 및/또는 볼루스 또는 빠른 IV 드립과 같은 빠른 투여 속도의 용량은 산을 도입하고 보상 과정을 압도하여 산성에 대해 관찰가능한 다운스트림 pH를 생성할 수 있다. 이러한 자극은 통상적으로 상기 치료 동안 또는 치료 후 알칼리성에 대해 혈류 pH의 리바운드의 발생이 예상된다. 환자의 건강, 전해질 상태, pH 상태 및 보상 과정 상태가 발생함에 따라 주어진 용량 수준 및/또는 투여 속도로 인한 결과는 환자마다 그리고 투여마다 다를 수 있다. 1 분 내지 1 주일의 지속 기간 동안 혈류 pH의 상기 감소를 유지하기 위해 상이한 완충 용량이 충분할 수 있다. 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 중탄산염과 같은 통상의 완충제의 몰 당량으로 또한 표현될 수 있다.

[0065] 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 0.1 mM HCO_3^- 당량 내지 1200 mM HCO_3^- 당량의 완충 용량을 갖는다. 다른 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 0.1 mM HCO_3^- 당량 내지 10 mM HCO_3^- 당량이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 10 mM HCO_3^- 당량 내지 50 mM HCO_3^- 당량이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 10 mM HCO_3^- 당량 내지 1000 mM HCO_3^- 당량이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 50 mM HCO_3^- 당량 내지 800 mM HCO_3^- 당량이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 100 mM HCO_3^- 당량 내지 600 mM HCO_3^- 당량이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 200 mM HCO_3^- 당량 내지 550 mM HCO_3^- 당량이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 20 mM HCO_3^- 당량 내지 100 mM HCO_3^- 당량이다. 다른 구현예들에 있어서, 완충 용량은 HCO_3^- , 또는 다른 통상의 완충제의 몰 농도로 표현될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예들에 있어서, HCO_3^- 의 몰 농도는 0.01 M 내지 10 M일 수 있다. 다른 구현예들에 있어서, HCO_3^- 의 상기 몰 농도는 0.5 M 내지 2 M일 수 있다.

[0066] 다른 구현예에 있어서, 본원은 생리학적 pH 미만(즉, 7.4 미만)의 pH 및 생리학적 수준 초과(즉, 29 mM 초과)의

HCO_3^- 농도를 갖는 조성물을 제공한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물의 상기 pH는 4 내지 7.7일 수 있고 상기 HCO_3^- 농도는 30 mM 내지 2 M일 수 있다. 다른 구현예들에 있어서, 상기 조성물의 상기 pH는 5.5 내지 7.4 일 수 있다. 추가 구현예들에 있어서, 상기 조성물의 pH는 약 6일 수 있다.

[0067] 도 5는 본원의 조성물의 상이한 제제에 의해 발생한 산 상태 이동의 변화 폭 및 지속 시간의 다이어그램을 도시한다. 검은 선은, 실선과 점선 모두, 큰 산 이동, 즉 H^+ 이온의 농도가 높은 조성물을 도시한다. 그러나, 상기 점선의 검은 선으로 도시한 상기 조성물의 완충 용량은 상기 실선의 그것보다 작으므로, 상기 산 이동이 더 짧은 지속 기간 동안 유지된다. 회색 선은, 실선과 점선 모두, 보다 작은 산 이동, 즉, 보다 낮은 농도의 H^+ 이온을 갖는 조성물을 도시한다. 즉, 상기 조성물들 사이의 완충 용량은, 상기 점선의 회색 선으로 도시한 상기 조성물에 의해 발생한 상기 산 이동이 보다 짧은 지속 기간 동안 유지되도록 변화한다. 본원의 조성물은, 바람직한 치료 특성 및 투여 스케줄에 따라, 이들 두 스펙트럼, 이동 변화 폭 및 이동 지속 기간을 따라 설계될 수 있다.

[0068] 다른 구현예에 있어서, 본원은, 제약 등급 염기 및 하나 이상의 제약 등급 짝산을 함유하는 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 제공하며, 여기에서, 상기 완충액은 대상체의 생리학적 혈류 pH를 0.1 내지 1.1만큼 증가 시키기에 충분한 것이고, 상기 완충액은 생리학적 혈류 pH의 상승을 유지하기에 충분한 완충 용량을 갖는 것이다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 완충 용량은 일정 기간, 예를 들어, 1 분 또는 1 주일의 시간 동안 지속될 수 있다. 상기 조성물은 비타민, 염, 산, 아미노산, 또는 이것들의 염, 및 안정화된 산화 종을 더 포함할 수 있다.

[0069] 다른 측면에 있어서, 본원의 조성물은 생리학적 관련 이온 중, 예컨대, Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , PO_4^{3-} , 또는 Ca^{2+} 의 공급원을 제공하는 염을 더 포함할 수 있다. 이것들에는 염화나트륨, 디소듐 포스페이트, 염화칼륨, 모노칼륨 포스페이트, 염화마그네슘, 및 염화칼슘이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 상기 조성물은 셀레늄, 구리, 크롬, 요오드, 플루오라이드, 아연, 망간, 몰리브덴, 및 철을 포함하는 다른 미량 원소들 또는 그것들의 염을 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0070] 소듐(나트륨) 이온은 정상 생리학적 기능을 위해 비교적 큰 농도가 요구된다. 이것은 세포의 액의 주요 양이온이다. 이것은 혈액량, 혈압, 삼투압 평형, 및 pH 조절뿐만 아니라 신경 충격(impulse) 생성을 포함하는, 많은 생리학적 과정에서 중요한 역할을 한다.

[0071] 칼륨 이온은 세포내 액의 주요 양이온이며, 상기 세포의 액의 상기 나트륨 이온과 함께 세포 막을 가로지르는 전기 전위의 주요 발생원이다. 따라서, 이것은 정상 기능에서 중요한 역할을 하며, 신경전달, 근육 수축, 및 심장 기능과 같은 신체 기능에서 중요하다.

[0072] 칼슘 이온도 많은 생리학적 과정에 중요하다. 특히, Ca^{2+} 이온은 신호 변환에 사용되는 두 번째로 가장 널리 사용되는 메신저 중 하나이다. 내피 세포에서, Ca^{2+} 이온은 혈관을 둘러싸고 있는 평활근이 이완되도록 하는 몇 가지 신호 경로를 조절할 수 있다. Ca^{2+} -활성화된 경로 내에서의 기능장애는 조절되지 않은 평활근 수축에 의해 발생하는 탄력(tone)을 증가시킬 수 있다. 상기 유형의 기능장애는 심혈관 질환, 고혈압, 및 당뇨병에서 관찰될 수 있다.

[0073] 마그네슘 이온은 정상 대사에서 비교적 큰 농도가 요구된다. 구토 및 설사와 같은 다른 전해질에서의 심각한 손실을 동반하지 않는 한 마그네슘의 결핍은 드물게 인식된다. 그러나, 근육 떨림 및 약화와 같은 증상을 갖는 현대 식이에서 이것이 부족한 것으로 자주 인식된다. 상기 미네랄은 많은 효소 반응에서 중요하며 자극에 민감한(excitable) 막을 안정화시킨다. 정맥내 투여되는 경우, 마그네슘은 마취 작용을 생성할 수 있으며, 이것은, 혈관 벽 표면을 안정화시키고 정상화하는, 혈관 벽 내피 성분에 대한 이것의 작용의 간접적인 증거이다.

[0074] 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 0.1 mM 내지 1 M의 농도에서 Na^+ 를 포함한다. 다른 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 0.0 mM 내지 1 M의 농도에서 K^+ 를 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 0.1 mM 내지 1 M의 농도에서 Mg^{2+} 를 포함한다. 다른 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 0.1 mM 내지 1 M의 농도에서 Ca^{2+} 를 포함한다.

- [0075] 상기 기재한 바와 같이, 상기 다양한 이온성 종들 사이의 상호작용은 다양한 생리학적 조건에서 파괴되고, 본원의 조성물은 정상 생리학적 조건 및 농도의 상기 회복을 돕기 위해 상기 종을 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 내 높은 Ca^{2+} 는 Mg^{2+} , K^{+} , 및 H^{+} 에 의해 상쇄됨에 따라 더 낮은 수준으로 복원될 수 있으며, 이것은 사이토솔에서의 NOS 발현 및 NO 수준의 복원을 유도할 수 있다.
- [0076] 상기 언급된 바와 같이, 본원에 기재된 조성물은 비타민 및 비타머(vitamers)를 포함할 수 있으며, 비타머는 비타민-유사 활성을 갖는 물질(들)이다. 수용성 및 지용성 그룹, 및 이들의 두 개 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비타민 또한 상기 약학적 조성물에 첨가될 수 있다. 바람직하게, 상기 약학적 조성물은 아스코르브산을 포함한다. 아스코르브산은 강력한 항산화 성분으로서 포함되며, 상피 기저 막을 포함하는, 결합 조직의 구조적 완전성(integrity)을 유지하고 상처 치유를 촉진한다. 또한 강력한 항-염증 작용을 하는 약제로서 분명한 역할을 할 수 있다. 상기 비타민의 산화된 형태인, 디하이드로아스코르브산은 세포내로 전달되어 글루타티온의 작용을 통해 그것의 일부가 상기 세포내에서 감소되는 것으로 나타났다. 다른 비타민 B 군 및 A 및 E의 결핍은 또한 아스코르브산과 디하이드로아스코르브산 및 글루타티온의 상응하는 상호작용에 의해 보호된다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 포도당 전달체를 통해 세포의 세포체 내로 활성적으로 유입되는 아스코르브산의 산화된 형태인, 디하이드로아스코르브산을 포함한다. 디하이드로아스코르브산의 존재는 간에서 글루타티온의 생성을 또한 자극할 수 있으며, 이것은 디하이드로아스코르브산의 아스코르브산으로의 재순환을 용이하게 한다. 따라서, 디하이드로아스코르브산은 세포내 산화방지제 공급원(resource)을 간접적으로 향상시킨다. 디하이드로아스코르브산은 제약 등급 디하이드로아스코르브산을 직접 포함하거나, 또는 HOCl , H_2O_2 , 또는 OCl^- 과 같은 반응성 산소 종과의 접촉을 통한 아스코르브산의 전환에 의해 존재할 수 있다.
- [0077] 비타민 B 군은 인간의 음식 섭취에 중요한 것으로 나타났으며, 세포 대사 및 에너지 생산에서 조-효소로서 작용하는 중요한 역할을 한다. 상기 전체 비타민 B 군은, 치료되는 환자 집단의 임의의 결핍을 다루기 위해 상기 제제에 포함될 수 있다.
- [0078] 상기 비타민 B 군은 음식에서 자연적으로 함께 발생하는 것으로 밝혀져 있으며 상기 이유로 전반적으로 종합적으로 포함된다. 상기 B 군은 하기를 포함한다: 1) 티아민(B_1), 이것은 특히 탄수화물 대사에서 조-효소로서, 세포 내에서 에너지 생산에 중요한 역할을 한다. 적어도 24 개의 효소가 티아민을 조-효소로서 사용하는 것으로 알려져 있다; 2) 플라빈 모노뉴클레오티드 및 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 형태의 리보플라빈(B_2)은 모든 탈수소효소 효소의 일부이다. 상기 비타민의 결핍은 구강, 혀, 피부염, 시력 결함 및 혈액 이형성증의 염증을 유발한다; 3) 니아신아미드(B_3)는, 임상 펠라그라(pellagra)의 결핍 증후군이 결핍의 임상 증상으로 알려진 비타민 B 군의 일부로서 포함된다. 상기 비타민의 상기 결핍 상태는 장 질환 및 알코올 남용과 관련이 있다. 또한, 이것은 당뇨병 및 카르시노이드 증후군(carcinoid syndrome)에서도 발생한다. 상기 비타민의 활성 형태는 니코틴아미드 디뉴클레오티드 NAD 및 NADP를 포함하며, 이것들은 인간 세포 내의 산화-환원계를 담당하는 수많은 탈수소효소를 위한 조-효소 및 공-기질(co-substrate)이며, 이것들은 에너지 생산에 필수적이다. 상기 체제에서 투여되는 니코틴아미드로부터의 니코틴산의 형성은, 콜레스테롤 합성의 억제와 같은, 니코틴아미드에 의해 공유되지 않는 추가 작용을 갖는 니코틴산을 생성한다; 4) 칼슘 D-판토텐산염(B_5), 판토텐산은 모든 세포의 미토콘드리아에서 에너지를 생성하는 대사 사이클에서 중요한, 조-효소 A 분자의 주요 부분을 형성한다. 다양한 질환 증후군에 대한 상기 비타민의 효과가 인정되었다. 스트렙토마이신에 의해 생성되는 신경독성에서의 이것의 사용 및 당뇨병성 신경병증, 피부 질환 및 무력성 장폐색증에서의 이것의 사용; 및 5) 피리독신(B_6)은 40 가지 이상 유형의 효소 반응에서 조-효소로서 널리 이용된다. 상기 비타민 B 군은 또한 반응성 산소 종을 감소시키는 산화방지제 및 자극된 글루타티온의 증가를 제공하는 것을 도와, 궁극적으로 NO 발현을 돕는다.
- [0079] 이것들 중 가장 중요한 것은 트랜스아미노화 반응 및 트립토판 대사에 대한 피리독신의 영향이다. 피리독신 결핍을 식별하기 위해 사용되는 효소인, 키누레미나제(kynureminase)는 피리독신이 존재하지 않을 때 그것의 활성을 잃고 트립토판의 니코틴산으로의 상기 키누레미나제 전환의 결핍의 결과로서 2차 니코틴산 결핍을 발생시킬 수 있다.
- [0080] 시아노코발라민(B_{12})은, 열악한식이 습관, 노화, 및 당뇨병에서 저혈당제로서 사용되는 특정 약물(메트포르민)에 의해 발생하는, 시아노코발라민의 흡수-불량이 빈번하게 발생하기 때문에 사용된다. 상기 비타민은 정상 적혈구가 발생하는 데 필수적이며, 최근의 발견은 또한 운동 뉴런 질환에서 뉴런 전이의 개선으로 상기 비타민을 연루시켰다 [참고: Rosenfeld, Jeffrey and Ellis, Amy, 2008, Nutrition and Dietary Supplements in Motor Neuron Disease, *Phys Med Rehabil Clin N Am.*, 19(3):573-589].
- [0081] 비타민 K는 지용성 비타민이다. 상기 비타민에는 자연적으로 발생하는 두 가지 형태가 있다. 비타민 K1은 식이

비타민 K이며 녹색 잎 채소에 풍부하지만 비타민 K2는 조직에 존재한다. 비타민 K2는 박테리아에 의해 합성된다. 주로 발효된 콩, 치즈, 커드(curds)와 같은 발효 제품, 및 육류 및 육류 제품에서도 발견된다 [참고: Thijssen, H. H., M. J. Drittij-Reijnders, and M. A. Fischer, 1996, Phylloquinone and menaquinone-4 distribution in rats: synthesis rather than uptake determines menaquinone-4 organ concentrations, *J Nutr* 126:537-43]. 비타민 K2는 동물에서 메나퀴논(menaquinone)으로서 발견된다. 이것은 비타민 K의 인간 활성화 형태이며 뼈 골질의 치유를 촉진한다고 한다. 이것은 칼빈딘(calbindin) 및 오스테오칼신(osteocalcin)과 같은 많은 칼슘 결합 단백질에서 글루타메이트 잔기의 카르복실화에 필수적이다. 상기 단백질들은 칼슘 흡수 및 뼈 미네랄화에 수반된다.

[0082] 비타민 K1은 일일 용량이 확립되어 있지만 비타민 K2는 그렇지 않다. 골다공증을 위한 비타민 K2의 전형적인 치료 경구 용량은 45 mg/일이다. 응고와는 달리, 오스테오칼신의 완전한 감마-카르복실화를 위해 훨씬 더 높은 수준의 비타민 K가 필요하다 [참고: Booth, S. L., and J. W. Suttie, 1998, Dietary intake and adequacy of vitamin K, *J. Nutr* 128:785-8]. 비타민 K 결핍은 건강한 노인 여성의 고관절 골밀도 감소 및 골절 위험 증가와 관련이 있다. 동물 연구에 따르면 비타민 K의 가장 유용한 형태는 비타민 K2이며, 이것을 0.1 mg/kg으로 래트(rat)에게 경구 투여했다 [참고: Akiyama, Y., K. Hara, A. Matsumoto, S. Takahashi, and T. Tajima, 1995, Comparison of intestinal absorption of vitamin K2 (menaquinone) homologues and their effects on blood coagulation in rats with hypoprothrombinaemia, *Biochem Pharmacol* 49:1801-7]. 메나퀴논-4 형태의 비타민 K2가 가장 생물학적으로 활성인 형태이다. 이것은 골다공증 치료에 광범위하게 연구되어 왔다. 상기 연구 중 하나에서 241 명의 골다공증 여성에게 45 mg/일의 비타민 K2와 150 mg의 원소 칼슘이 제공되었다. 2 년 후, 비타민 K2는 요추 골밀도, 현저히 낮은 골절 발생률(대조군에서 10% 대 30%)을 유지하는 것으로 나타났다 [참고: Shhiraki, M., Y. Shiraki, C. Aoki, and M. Miura, 2000, Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis, *J Bone Miner Res* 15:515-21].

[0083] 비타민 K1은 아니지만, 비타민 K2는 동맥 플라크의 석회화를 억제할 수 있다. 1996 년에, 래트를 이용한 동물 연구에서 고용량의 비타민 K2(매일 100 mg/kg 체중)가 합성 비타민 D의 과다투여(megadose)로 유도된 신장과 대동맥에서 칼슘의 증가를 억제함을 발견했다 [참고: Seyama, Y., M. Horiuchi, M. Hayashi, and Y. Kanke, 1996, Effect of vitamin K2 on experimental calcinosis induced by vitamin D2 in rat soft tissue, *Int J Vitam Nutr Res* 66:36-8]. 토끼에 대해서도 비슷한 연구가 수행되었다. 고용량의 비타민 K2(10 주일 동안 매일 1 내지 10 mg/kg)는 대동맥 및 폐동맥에서 죽상경화성 플라크 진행을 억제했다 [참고: Kawashima, H., Y. Nakajima, Y. Matubara, J. Nakanowatari, T. Fukuta, S. Mizuno, S. Takahashi, T. Tajima, and T. Nakamura, 1997, Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits, *Jpn J Pharmacol* 75:135-43].

[0084] 비타민 K2는 또한 대조군과 비교하여 총 콜레스테롤 수준, 지질 과산화, 대동맥에서의 에스테르 콜레스테롤 침착 및 혈장의 인자 X 활성을 감소시키는 것으로 나타났다. 500 명 초과와 폐경 후 여성에 대한 연구에서 비타민 K1과 비타민 K2 섭취와 관상동맥 석회화 사이의 관계를 조사했다. 이 연구를 위해 표본을 추출한 여성의 62%가 관상동맥 석회화를 나타냈다. 비타민 K2 섭취만이 관상동맥 석회화 감소 경향과 관련이 있었다 [참고: Beulens, J. W., M. L. Bots, F. Atsma, M. L. Bartelink, M. Prokop, J. M. Geleijnse, J. C. Witteman, D. E. Grobbee, and Y. T. van der Schouw, 2009, High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification, *Atherosclerosis* 203:489-93].

[0085] 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 상기 비타민 또는 상기 비타민 중 하나 이상을 포함한다. 조성물은 용량 당 1 µg 내지 1,000 mg의 양으로 하나 이상의 상기 비타민 또는 상기 비타민을 포함할 수 있다.

[0086] 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 산화방지제 화합물을 더 포함할 수 있다. 이것은 토크페롤(aTCP), 코엔자임 Q10(Q), 사이토크롬 c(C) 및 글루타티온(GSH)과 같은 비효소 화합물, 및 망간 슈퍼옥사이드 디스무타제(MnSOD), 카탈라제(Cat), 글루타티온 퍼옥시다제(GPX), 인지질 하이드로퍼옥사이드 글루타티온 퍼옥시다제(PGPX), 글루타티온 환원효소(GR); 퍼옥시레독신(PRX3/5), 글루타레독신(GRX2), 티오레독신(TRX2) 및 티오레독신 환원효소(TRXR2)와 같은 효소 성분을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 용량 당 1 µg 내지 1000 mg의 양으로 상기 산화방지제 화합물들 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0087] 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 안정화된 산화 중을 더 포함할 수 있다. 상기 안정화된 산화 중은 H₂O, O₂, H₂O₂, Cl₂O 및 H₃O 중 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0088] 다른 보조제(adjuncts)는 용량 당 60 μg 내지 90 μg 농도의 셀레늄 및/또는 셀레 노시스테인을 포함할 수 있다. 다른 보조제는 또한 구리, 크롬, 요오드, 플루오라이드, 아연, 망간, 폴리브덴, 및 철을 포함하는 미량 원소 및 이들의 염들을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0089] 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 제약 등급의 화합물을 안정한 치료 조성물로 조합함으로써 제제화될 수 있다. 화합물은 바람직한 양으로 용기에 첨가될 수 있으며, 최종 부피를 완성하기 위해 물이 첨가된다. 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 5 mL 내지 500 mL의 최종 부피를 포함한다. 다른 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 약 250 mL의 최종 부피를 포함한다. 일부 구현예들에 있어서, 상기 조성물은 20 mL 바이알 내에 제공될 수 있다. 본 발명의 조성물은 투여 전에 더 희석될 수 있다. 예를 들어, 20 mL 바이알을 투여를 위해 식염수로 100 mL 분산 부피로 희석할 수 있다. 다른 구현예들에 있어서, 상기 액체 제제는 동결건조를 통해 건조 고체로 감소될 수 있다. 그 후, 상기 동결건조된 제제는 투여 전에 특정 부피로 재구성될 수 있다.

[0090] 표 1은 20 mL 바이알 당 본원의 예시적인 구현예들에 따른 조성물의 다양한 제제를 나타낸다:

[0091] [표 1]

성분	mg/ 용량	mg/ 용량	mg/ 용량	mg/ 용량	mg/ 용량	mg/ 용량	mg/ 용량	mg/ 용량
L-아스코르브산 USP	0	450	900	900	12	2,000	2,000	0
디아스코르브산	0	0	0	12	900	2,000	2,000	4,000
티아민 HCl USP	63.33	63.33	63.33	63.33	63.33	63.33	63.33	63.33
마그네슘 설페이트 USP	808	808	808	808	808	808	808	808
시아노코발라민 USP	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93	1.93
니아신아미드 USP	119	119	119	119	119	119	119	119
피리독신 HCl USP	119	119	119	119	119	119	119	119
리보플라빈								
5'포스페이트 USP	2.53	2.53	2.53	2.53	2.53	2.53	2.53	2.53
칼슘 D-판토텐산염 USP	2.93	2.93	2.93	2.93	2.93	2.93	2.93	2.93
중탄산 나트륨 USP	840	840	840	840	840	3,360	3,360	3,360
WFI (주사용 물)	밸런스	밸런스	밸런스	밸런스	밸런스	밸런스	밸런스	밸런스
	mM/ 용량	mM/ 용량	mM/ 용량	mM/ 용량	mM/ 용량	mM/ 용량	mM/ 용량	mM/ 용량
WFI로 희석된 HCl USP (mM @ 20mL)	250	125	0	6.5	6.5	0	250	0

[0092]

[0093] 일부 구현예들에 있어서, 표 1의 조성물들의 성분들은 치료 필요에 따라 상기 열거된 값으로부터 플러스 또는 마이너스 1%, 2%, 5%, 또는 10%만큼 변화될 수 있다. 표 1의 조성물들은 또한 치료 필요에 따라 상기 기재된 바와 같은 추가 성분들을 더 포함할 수 있다.

[0094] 일부 구현예들에 있어서, 본원의 조성물은 저장 수명을 향상시키기 위해 안정화될 수 있다. 상기 조성물은, 동결, 동결건조, UV 또는 스펙트럼 차단 바이알 (예를 들어, 호박색 바이알)의 사용, 질소와 같은 안정화 가스로 과충전, 그 용액을 통한 안정화 가스 버블링, 사용 시 조합되는 복수의 바이알로부터 반응성 종을 분리, 및 콜드 체인 저장을 포함하는, 통상의 기술자에게 알려져 있는 적합한 기술을 사용하여 안정화될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 비제한적인 일 예로서, 조성물의 상기 산 및 완충 성분은 2 개의 바이알에 분리될 수 있다. 본원의 조성물의 다른 성분들(예를 들어, 시아노코발라민, 칼슘 d-판토텐산염, 및/또는 다른 것들)이 상기 바이알들에 포함되거나 추가 바이알에 더 분리될 수 있다.

[0095] 치료 방법

- [0096] 다른 측면에 있어서, 본원은 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0097] 본 발명의 일 구현예는, 본원의 안정한 치료 조성물을 필요로 하는 대상체에 투여함으로써, 상기 대상체에서 미토콘드리아 장애, 대사 장애, 당뇨병과 관련된 상태, 심혈관 기능장애, 또는 눈의 상태(ocular condition)를 치료 또는 개선하는 방법이다.
- [0098] 전자 전달계의 효율성 손실 및 ATP와 같은 고-에너지 분자의 합성 감소를 특징으로 하는 미토콘드리아 기능장애는 노화, 및 본질적으로, 모든 만성 질환의 특징이다. 본원에 사용된 용어 "미토콘드리아 장애(mitochondrial disorder)"는 미토콘드리아 기능장애를 특징으로 하는 상태 또는 장애를 지칭하고, 예를 들어, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 근위축성 측삭 경화증, 및 프리드라이히 운동실조와 같은 신경 퇴행성 질환, 아테롬성동맥경화증 및 다른 심장 및 혈관 상태와 같은 심혈관 질환, 당뇨병 및 대사 증후군, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 및 제 1 형 당뇨병과 같은 자가면역 질환, 자폐증 스펙트럼 장애, 정신 분열증, 및 양극성 및 기분 장애와 같은 신경행동 및 정신병, 위장 장애, 만성 피로 증후군 및 걸프전(Gulf War) 증상과 같은 피로 질병, 섬유근육통 및 골격근 비대/위축과 같은 근골격 질환, 및 만성 감염을 포함한다.
- [0099] 본원에 사용된 "대사 장애(metabolic disorder)"는 당뇨병, 인슐린 저항성, 포도당 불내증, 고혈당증, 고인슐린 혈증, 비만, 고지혈증, 또는 고지방단백혈증을 지칭한다. 용어 "당뇨병(diabetes)" 및 "진성 당뇨병(diabetes mellitus)"은 인슐린 의존성 및 비-인슐린 의존성(각각, 제 1 형 및 제 2 형) 진성 당뇨병, 임신성 당뇨병뿐만 아니라 당뇨병 전증을 포함하며, 하나의 상태 또는 다른 것을 구체적으로 나타내지 않는 한, 이들 모두를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0100] 본원에 사용된 "당뇨병과 관련된 상태(condition associated with diabetes)"는 비만, 고혈압, 고지혈증, 지방간 질환, 신장병증, 신경병증, 신장부전증, 망막병증, 당뇨병성 케양, 백내장, 인슐린 저항 증후군 및 악액질을 포함한다.
- [0101] 본원에 사용된 "심혈관 기능장애(cardiovascular dysfunction)"는 관상동맥 심장 질환, 뇌혈관 질환, 고혈압, 말초 동맥 질환, 폐쇄성 동맥 질환, 협심증, 류마티스 심장 질환, 선천성 심장 질환, 심부전, 심장 기능부족(cardiac insufficiency), 심계항진, 심실상 빈맥, 섬유성연축, 실신, 현기증, 피로, 편두통, 높은 수준의 총혈중 콜레스테롤 및/또는 LDL 콜레스테롤, 낮은 수준의 HDL 콜레스테롤, 높은 수준의 지질단백질, 심장염 및 심장내막염과 같은 심장 감염, 당뇨병성 케양, 혈전 정맥염, 레이노병, 신경성 식욕부진, 파행, 괴저, 아테롬성동맥경화증 및 말초 동맥 질환과 같은 상태 및 질환을 포함한다. 본원에 기재되는 바와 같은 제약 등급 완충제 조성물로 치료 또는 개선하기에 특히 적합한 질환 및 상태는 말초 동맥 질환 및 아테롬성동맥경화증이다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "눈 상태(ocular condition)"는 눈과 관련된 병리학 적 상태를 지칭하며, 녹내장, 황반 변성, 광 민감성 문제, 석회화 및 콜라겐계 비문증, 렌즈 강성 교정(lens rigidity correction)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0103] 본 발명의 다른 구현예는 본원의 안정한 치료 조성물을 대상체에 투여함으로써 피부 상태를 치료 또는 개선하는 방법이다; 본원에 사용된 용어 "피부과적 상태(dermatological condition)"는 피부 노화(skin aging), 주름(wrinkles)(예를 들어, 눈 주위의 웃음 라인 및 주름 포함), 여드름(acne), 광손상(photodamage), 주사비(rosacea), 흉터(scars), 습진(eczema), 탈모증(alopecia), 비대성 흉터(hypertrophic scars), 켈로이드(keloids), 스트레치 마크(stretch marks) 또는 선상 위축(Striae distensae), 건선(psoriasis), 가려움증(pruritus), 엘러스-단로스 증후군(ehlers-danlos syndrome), 경피증(scleroderma), 염증 후 과색소침착(post inflammatory hyperpigmentation), 기미(melasma), 탈모증, 시바트 다형피부증(poikiloderma of civatte), 백반증(vitiligo), 피부 이색증(skin dyschromia), 화상(burns) 및 반점 색소침착(blotchy pigmentation)과 같은 피부-관련 장애, 및 질환을 지칭한다.
- [0104] 다른 측면에 있어서, 본원은 대상체의 대사를 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에 하나 이상의 제약 등급 산 및 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유하는 완충액을 포함하는 안정한 치료 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 완충액은 대상체의 생리학적 혈류 pH를 0.01 내지 1.1만큼 감소시키기에 충분한 것이고, 상기 완충액은 상기 대상체의 상기 생리학적 혈류 pH의 상기 감소를 1 분 내지 1 주일 동안 지속시키기에 충분한 완충 용량을 갖는 것이다.
- [0105] 본 발명의 다른 구현예는, 본 발명의 조성물을 필요로 하는 대상체에 투여함으로써, 상기 대상체에서 젖산염 부하를 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 젖산염 부하의 감소는 상기 광범위하게 기재되어 있다.

- [0106] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 본원은, 본 발명의 조성물을 필요로 하는 대상체에 투여함으로써, 상기 대상체에서 산증을 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 산증의 감소는 상기에 광범위하게 기재되어 있다.
- [0107] 다른 구현예에 있어서, 본원은, 본 발명의 조성물을 투여함으로써 필요로 하는 대상체에서 중추 신경계 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "중추 신경계 장애(central nervous system disorder)"는 뇌 또는 척수의 구조 또는 기능에 영향을 미치는 임의의 신경 장애를 의미한다.
- [0108] 다른 구현예에 있어서, 본원은, 본 발명의 조성물을 투여함으로써, 대상체의 만성 상처를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예들에 있어서, 본원은 대상체에서 가속화된 상처 치유를 유도하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원의 안정한 치료 조성물을 투여함으로써 달성된다.
- [0109] 다른 구현예에 있어서, 본원은, 본 발명의 조성물을 투여함으로써, 대상체의 정신적 또는 신체적 기능을 향상시키는 방법을 제공한다.
- [0110] 치료적 유효량의 본원의 조성물의 투여 경로는 정맥내, 근육내, 또는 비경구 투여, 경구 투여, 귀 투여, 국소 투여, 흡입 또는 기타 분무 투여, 점막 투여 및 경피 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원의 조성물은 또한 정맥내, 볼루스, 피부, 경구, 귀, 좌약, 구강, 안구(ocular), 또는 흡입 전달용으로 제제화될 수 있다. 정맥내 또는 비경구 투여, 즉, 주사 또는 주입을 위해, 상기 조성물은 또한 적합한 약학적 희석제 및 담체, 예컨대, 물, 식염수, 텍스트로스 용액, 과당 용액, 에탄올, 또는 동물성, 식물성, 또는 합성 기원의 오일을 함유할 수 있다. 그것은 또한 본 기술분야에 공지된 보존제, 및 완충제를 함유할 수 있다. 치료적 유효량이 정맥내, 피부 또는 피하 주사에 의해 투여될 때, 그 용액은 또한 pH, 긴장성(tonicity), 안정성 등을 조절하기 위한 성분을 함유할 수 있으며, 이것들 모두는 본 기술분야의 통상의 기술 내에 있다. 국소 투여를 위해, 상기 조성물은, 예를 들어, 액체, 겔, 페이스트, 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 조성물은 국소 패치를 통해 투여될 수 있다. 안구 투여를 위해, 상기 조성물은, 예를 들어, 액체 점안제, 또는 눈의 표면 및/또는 주변 조직에 적용되는 겔, 페이스트, 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 귀(otic) 투여를 위해, 상기 조성물은, 예를 들어, 점이제(ear drop)로 제제화될 수 있다.
- [0111] 정맥내, 피부, 또는 피하 주사용 조성물은 펩타이드 이외에 염화 나트륨 주사제, 링거 주사제, 텍스트로스 주사제, 텍스트로스 및 염화 나트륨 주사제, 링거 젖산 주사제 시트레이트 완충제 pH 5.5와 같은 등장성 비히클, 또는 본 기술분야에 공지된 다른 담체, 희석제 및 첨가제를 함유해야 한다. 본원의 다른 부분에서 완전히 기재된 바와 같이, 본 발명의 상기 약학적 조성물은 또한 안정화제, 보존제, 완충제, 산화방지제, 또는 본 기술분야의 통상의 기술자에게 알려져 있는 다른 첨가제를 함유할 수 있다. 상기 약학적 조성물은 정맥내 또는 비경구 투여용으로 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 또는 비경구 투여용 조성물은 적합한 멸균 용매를 포함하며, 이것은 등장성 수성 완충제 또는 약학적으로 허용가능한 유기 용매일 수 있다.
- [0112] 본원의 다른 부분에 완전히 기재된 바와 같이, 필요한 경우, 상기 조성물은 또한 가용화제를 포함할 수 있다. 정맥내 또는 비경구 투여용 조성물은 주사 부위에서의 통증을 줄이기 위해 국소 마취제를 선택적으로 포함할 수 있다. 전반적으로, 상기 성분들은 앰플(ampoule) 또는 봉지(sachet)와 같은 기밀 밀봉된 용기에 개별적으로 또는 단위 용량 형태로 함께 공급된다. 주사 또는 주입에 의한 투여용 상기 제약 조성물은, 예를 들어, 멸균 제약 등급 물 또는 식염수를 함유하는, 주입 병으로 분배될 수 있다. 상기 약학적 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균 수, 식염수, 또는 약학적으로 허용가능한 유기 용매와 같은 다른 용매의 앰플이 제공되어 상기 성분들은 투여 전에 혼합될 수 있다.
- [0113] 본 발명의 약학적 조성물을 사용하는 정맥내 치료의 지속 기간은 치료 또는 개선되는 상태 및 각각의 개별 포유동물의 상태 및 잠재적 특유한 반응에 따라 달라질 것이다. 각각의 주입의 지속 기간은 < 1 분(예를 들어, 볼루스 주사) 내지 약 1 시간(정맥내 전달)이다. 상기 주입은 24 시간 이내에 반복될 수 있다. 따라서, 포유동물은 하루에 약 1 회 내지 약 25 회의 주입을 받을 수 있다. 바람직하게, 1 일 주입 횟수는 1 회 또는 2 회이다. 각각의 주입 사이의 기간은 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 분, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 시간 이상일 수 있다. 상기 투여는 또한 시간별, 일별, 주별, 월별, 4-분기별, 2 년마다, 매년 등을 포함하는, 임의의 다양한 카덴스(cadence)로, 또는 치료되는 상태 및/또는 각각의 개별 포유동물의 응답에 따른 임의의 특정 시간프레임으로 투여될 수 있다. 다른 구현예들에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 단일 이벤트로서 투여될 수 있거나, 일주일, 여러 주, 한 달, 1 년 또는 수 년의 지속 기간 동안, 또는 보증될 수 있는 임의의 다른 바람직한 지속 기간 동안 투여될 수 있다.
- [0114] 대안적으로, 상기 주입은 그 사이에 실질적인 기간 없이 차례대로 제공될 수 있다. 일 구현예에 있어서, 상기 주

입은 약 45 분 지속된다. 상기 용량은 환자에서 영양소의 상대적 또는 절대적 결핍의 심각성에 따라 일주일에 2 내지 3 회 반복될 수 있다. 상태를 확립하기 위해 임상 평가가 필요할 수 있으나, 병력의 검토, 증상의 주관적 검토, 인간의 경우 그 포유동물의 주관적인 의견 또는 임의의 특정 결핍의 검토에 따라 제한될 수 있다.

[0115] 투여의 다른 구현예에 있어서, 투여는 두 가지 용액 사이에서 교대된다: 상기 기재한 바와 같은 하나의 산 이동(acid shifting; AS)과 하나의 염기 이동(base shifting; BS). 다양한 카덴스(cadence)에서 AS/BS/AS/BS의 교대 투여는 산성으로부터 염기성으로 또는 염기성으로부터 산성으로 보다 많은 pH 스윙(swing)을 유도할 것으로 예상된다. 운동을 통해 유도되는 것과 같은, 이러한 이벤트들은 혈관확장을 위한 산화 질소(NO) 방출을 촉진시키고 [Capellini, Verena K., *et al.*, 2013, The Effect of Extracellular pH Changes on Intracellular pH and Nitric Oxide Concentration in Endothelial and Smooth Muscle Cells from Rat Aorta, *PLOS One*, 8(5):e62887], 카디오리핀 치료 및 리모델링을 촉진 [Khalafat, Nada, *et al.*, 2011, Lipid Packing Variations Induced by pH in Cardiolipin-Containing bilayers: The Driving Force for the Cristae-Like Shape Instability, *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1808(11):2724-2733]하는 것에 있어서 그것들의 가치가 인식된다. 상기 교대 투여는 각각 0.5 내지 60 분 동안 지속될 수 있고, 바람직한 치료 효과를 달성하기 위해 필요에 따라 1 회, 2 회, 또는 그 이상 교대될 수 있다. 상기 AS 및 BS 투여는 그것들의 이동 효과 또는 투여의 지속 기간이 반드시 동일할 필요는 없다. 즉, 예를 들어, AS 조성물은 보다 짧은 투여 동안 보다 큰 이동에 영향을 미칠 수 있는 반면, 상기 BS 조성물은 보다 긴 투여 동안 보다 작은 이동에 영향을 미칠 수 있다. 일부 구현예들에 있어서, 예시적인 투여 프로파일은 5 분 AS 투여 후 10 분 BS 투여를, 2 회 반복(즉, 5/10/5/10)하는 것일 수 있다. 다른 예시적인 투여 프로파일은, 예를 들어, 10/10/10/10 또는 0.5/0.5/0.5/0.5 일 수 있다.

[0116] 전신 제제(Systemic formulations)는 주사, 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내(intrathecal) 또는 복강내(intraperitoneal) 주사에 의해 투여되도록 설계된 것을 포함한다. 유용한 주사가 가능한 제제는 수성 또는 유성 비히클 중 활성 화합물(들)의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전을 포함한다. 상기 조성물은 또한 가용화제, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 상기 주사용 제제는 단위 용량 형태, 예를 들어, 앰플 또는 다회용량 용기로 형성될 수 있으며, 첨가된 보존제를 함유할 수 있다. 예방적 투여를 위해, 상기 화합물은 상기 기재한 상태 또는 질환 중 하나가 발병할 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 기저 상태로 고통 받거나 정식으로 진단된 환자에서 증상의 온셋(onset)을 회피하기 위해 예방적 투여가 적용될 수 있다.

[0117] 투여되는 화합물의 양은, 예를 들어, 치료되는 특정 적응증, 투여 방식, 바람직한 이점이 예방적 또는 치료적인지 여부, 치료되는 적응증의 중증도 및 환자의 연령 및 체중, 특정 활성 화합물의 생체 이용가능성 등을 포함하는, 다양한 인자에 의존할 것이다. 효과적인 용량의 결정은 본원에 개시되는 전반적 및 특정 예들을 이용하는 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0118] 제제는 유기체를 전체로서 치료하기 위한 다른 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 산화-방지 첨가제 및/또는 산화-촉진 첨가제가 존재할 수 있다. 후자는 예방제로서 작용하는 제제일 수 있는 반면, 전자는 특정 의학적 상태를 치료하는 작용을 하는 제제일 수 있다.

[0119] 치료 효능은, 본원의 조성물의 투여 전, 동안, 및/또는 후에, 또는 본원의 조성물을 사용하여 치료 과정의 투여 전, 동안, 및/또는 후에 바이오마커를 측정함으로써 결정될 수 있다. 예시적인 바이오마커, 및 그것이 사용될 수 있는 적응증은 표 2에 나타나 있으며, 예를 들어, A1마이크로(A1Micro), 관형 장애(tubular disorders) 및 전해질 불균형(electrolyte imbalance); A2매크로(A2Macro), 뇌 소 혈관 질환(cerebral small vessel disease), 간 섬유증(liver fibrosis); ACE, 고혈압(high blood pressure), 심부전(heart failure), 당뇨병성 신장병증(diabetic nephropathy); 아디포넥틴(Adiponectin), 혈관 질환(vascular disease), 대사 증후군(metabolic syndromes); Apo A-1, 고 밀도 지질 입자(high density lipid particles); Apo A-II, HDL 대사(HDL metabolism); Apo C-II, 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke), 심장 질환(heart disease); Apo C-III, 대사 증후군 및 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia); Apo H, 제 2 형 당뇨병(type 2 diabetes), 대사 증후군; AT-III, 정맥 혈전증(venous thrombosis), 비정상적 응고(abnormal coagulation); B2M, 말초 동맥 질환(peripheral arterial disease); BDNF, 정신 장애(psychiatric disorders); CD163, HIV 감염(HIV infection), 염증(inflammation), 심혈관 질환(cardiovascular disease); CD40, 죽상경화성 불안정성(atherosclerotic instability); CD40-L, 세포 증식(cellular proliferation); CgA, 종양(tumors); C-펩티드(C-Peptide), 대사 증후군; CRP, 염증 및 조직 손상(tissue damage); 시스타틴-C(Cystatin-C), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 전해질 불균형(electrolyte imbalance); EGF, 세포 증식(cellular proliferation); EN-RAGE, 염증,

심장 질환; EPO, 빈혈증(anemia), 만성 신장 질환(chronic kidney disease); E-셀렉틴(E-Selectin), 염증, 전해질 불균형; 제 VII인자(Factor VII), 혈전증(thrombosis)[혈액 응고(blood clotting)]; 피콜린-3(Ficolin-3), 당뇨병성 말초 신경병증(diabetic peripheral neuropathy); FRTN, 혈액 장애(blood disorders), 빈혈증; FSH, 임신 합병증(pregnancy complications); GDF-15, 미토콘드리아 질환(mitochondrial diseases); 총 GLP-1, 제 2 형 당뇨병(type 2 diabetes), 인슐린 분비(insulin secretion); HB-EGF, 상피 세포 증식(epithelial cell proliferation)(염증); ICAM-1, 염증; IFN-감마(IFN-gamma), 염증 및 면역 반응(immune response); IL-1 알파(IL-1 alpha), 염증; IL-1 베타(IL-1 beta), 염증; IL-10, 염증; IL-12p40, 염증, 다발성 경화증(multiple sclerosis), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease); IL-12p70, 복막염(peritonitis), 염증; IL-15, 알츠하이머 질환; IL-17, 염증, 루푸스(lupus), 뇌 혈관염(cerebral vasculitis); IL-18, 대사 증후군, 급성 신장 손상(acute kidney injury); IL-1ra, 염증; IL-2, 염증; IL-23, 염증, 루푸스; IL-3, 염증, 세포 성장(cell growth), 증식, 및 분화(differentiation); IL-4, 염증; IL-5, 염증 인자(inflammatory factors), 천식(asthma), 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease); IL-6, 염증; IL-6r, 관상동맥 심장 질환(coronary heart disease); IL-7, 면역-매개성 염증성 질환(immune-mediated inflammatory diseases); IL-8, 염증; IP-10, 결핵 관련 합병증(tuberculosis related complications); LH, 불임(infertility); Lp(a), 심혈관 질환; MCP-1, 염증; MCP-2, 결핵(tuberculosis); MCP-4, 천식, 전이(metastasis); M-CSF, 대사, 혈액적 및 면역학적 이상(hematologic and immunologic abnormalities); MIG, 심부전 및 좌심실 기능장애(left ventricular dysfunction); MIP-1 알파(MIP-1 alpha), 고 지방 식이를 위한 사이토카인 발현(cytokine expression), 상처 치유(wound healing); MIP-1 베타(MIP-1 beta), 자가면역 장애(autoimmune disorders); MIP-3 알파(MIP-3 alpha), 허혈성 뇌졸중 및 자가면역 질환에서의 조직 손상(tissue injury); MMP-3, 허혈성 및 출혈성 뇌졸중(ischemic and hemorrhagic stroke); MMP-9, 허혈성 및 출혈성 뇌졸중; MPIF-1, 가와사키 병[Kawasaki disease(일부 혈관벽의 염증)]; MPO, 염증 및 허혈; 미오글로빈(Myoglobin), 염증 및 허혈; NAP-2, B 형 간염(hepatitis B); NGF-베타(NGF-betac), 알츠하이머 질환, 심리적 장애(psychological disorders); Nr-CAM, 알츠하이머 질환, 인지 장애(cognitive disorders); 오스테오칼신(Osteocalcin), 골다공증(osteoporosis), 골 형성(bone formation); PAI-1, 대사 증후군; PARC, Gaucher 병[Gaucher disease(간/비장의 확대)]; PDGF-BB, 조골세포 발달(osteoblast development) 및 골 형성, 간 섬유증; PEDF, 심장대사 장애(cardiometabolic disorders); 페리오스틴(Periostin), 천식; PLGF, 혈관신생(angiogenesis), 맥관생성(vasculogenesis) 및 림프관생성(lymphangiogenesis); PPP, 내분비 췌장 종양(endocrine pancreatic tumors), PRL; P-셀렉틴, 염증; RAGE, 만성 염증 질환; RANTES, 복부 대동맥류(abdominal aortic aneurysm), 바이러스성 질환(viral diseases); 레시스틴(Resistin), 염증, 심혈관 질환; S100-B, 뇌 손상 및 혈액 장벽 장애(blood-brain barrier disruption); SAA, 염증; SAP, 급성 및 만성 염증; SCF, 종양 증식; SHBG, 갑상선 장애(thyroid disorders), 뇌하수체 질환(pituitary diseases); SOD-1, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis); 소르틸린(Sortilin), 관상동맥 질환, 정동 장애(affective disorders); ST2, 염증 및 접착(adhesion); TAFI, 동맥 혈전증(arterial thrombosis), 급성 허혈; TBG, 갑상선 관련 장애; TIMP-1, 조직 리모델링, 상처 치유 및 종양 전이(tumor metastasis); TN-C, 심근염(myocarditis); TNF-알파(TNF-alpha), 염증; TNF-베타(TNF-beta), 염증, 심혈관 질환; TNFR2, 허혈성 뇌졸중, 인슐린 장애; TTR, 대사 및 패혈증 장애; VCAM-1, 염증; VEGF, 혈관신생, 저산소증(hypoxia); 비트로넥틴(Vitronectin), 알츠하이머 질환; 및 vWF, 부정맥(arrhythmia), 급성 동맥 손상을 포함할 수 있다.

[0120] [표 2]

단계 II 바이오마커	기준 범위	질환 상태 동안의 조절	병리학적 관련성
E-선택틴	30 pg/mL 내지 8000 pg/mL*	증가	염증
L-선택틴	100 pg/mL 내지 25 ng/mL	증가	염증
P-선택틴	20 pg/mL 내지 30 ng/mL	증가	염증
세포간 접착 분자-1 (ICAM-1)	150 pg/mL 내지 20 ng/mL	증가	염증
혈관 세포 접착 분자-1 (VCAM-1)	0.3 ng/mL 내지 60 ng/mL	증가	염증
표피 성장 인자(EGF)	1 pg/mL 내지 200 pg/mL	증가	세포 증식
인터페론-γ(IFN-γ)	15.6 내지 1,000 pg/mL	증가	염증 및 면역 반응
인터류킨-1α(IL-1α)	0.5 pg/mL 내지 300 pg/mL	증가	염증
인터류킨-1β(IL-1β)	0.3 pg/mL 내지 100 pg/mL	증가	염증
인터류킨-2(IL-2)	4 pg/mL 내지 1,500 pg/mL	증가	염증
인터류킨-4(IL-4)	5 pg/mL 내지 200 pg/mL	증가	염증
인터류킨-6(IL-6)	3 pg/mL 내지 1,000 pg/mL	증가	염증
인터류킨-8(IL-8)	1 pg/mL 내지 600 pg/mL	증가	염증
인터류킨-10(IL-10)	1 pg/mL 내지 150 pg/mL	증가	염증
단핵구 화학주성 단백질-1 (MCP-1)	2 pg/mL 내지 500 pg/mL	증가	염증
종양 괴사 인자-α (TNF-α)	30 pg/mL 내지 6,000 pg/mL	증가	염증
혈관 내피 성장 인자 (VEGF)	31 내지 86 pg/mL	증가	저산소증
SAA	0.5 ng/mL 내지 300 ng/mL	증가	염증
피브리노겐	150 내지 400 mg/dL	증가	혈전증
C-반응성 단백질(CRP)	0 내지 10mg/dL	증가	염증 및 조직 손상
Apo A1	남성: 94 내지 176 mg/dL; 여성: 101 내지 198 mg/dL	증가	고 밀도 지질 입자
Apo B	남성: 52 내지 109 mg/dL; 여성: 49 내지 103 mg/dL	증가	저 밀도 지질 입자

[0121]

표 2 계속

단계 II 바이오마커	기준 범위	질환 상태 동안의 조절	병리학적 관련성
인슐린	4 μ U/mL 내지 300 μ U/mL	증가	대사 증후군
프로인슐린	0.313 ng/mL 내지 20 ng/mL	증가	대사 증후군
C-펩티드	0.156 ng/mL 내지 10 ng/mL	증가	대사 증후군
골수세포형과산화효소	성인 남성 $\leq$ 50 mcg/L; 성인 여성 $\leq$ 30 mcg/L	증가	염증 및 허혈
CD40 리간드	32 내지 2,000 pg/mL	증가	세포 증식
담즙산 패널 (16 담즙산)	다양하게 변동	변화	심혈관 질환
p180 키트(5 가지 화합물 부류의 내생 대사물질 188개)	다양하게 변동	변화	심장대사 위험
산화된 LDL	30 내지 2,000pg/mL	증가	산화적 스트레스 및 저 밀도 지질 입자
ST2	0.156 내지 10ng/mL	증가	염증 및 접착
크레아틴 키나제 근육 뇌(CK-MB)	0 내지 5.0 ng/mL	증가	염증
심장 유형 지방산 결합 단백질(H-FABP)	102 내지 25,000 pg/mL	증가	염증 및 혈전증
미오글로빈(Myo)	성인 남성 $\leq$ 50 mcg/L; 성인 여성 $\leq$ 30 mcg/L	증가	염증 및 허혈
트로포닌 I(cTnI)	$\leq$ 0.05 ng/mL	증가	심혈관 질환
아디포넥틴	0.38 내지 12 ng/mL (www.k-assay.com)	증가	염증 및 심장 질환
시스타틴 C	0.3 ng/mL 내지 20 ng/mL	증가	심혈관 질환
카탈라아제	0.313 ng/mL 내지 20 ng/mL	증가	산화적 스트레스
p53	3.1 U/mL 내지 100 U/mL	감소	세포자멸사

[0122]

[0123]

[0124]

키트

본 발명의 일 구현예는 본원의 안정한 치료 조성물을 대상체에 투여하기 위한 키트를 포함한다. 상기 구현예에 있어서, 상기 키트는 단일 바이알 또는 하나 이상의 바이알에 상기 조성물을 포함할 수 있다. 상기 바이알은, 바람직하게 상기 바이알 또는 연질 I.V. 주입 백으로부터 용액을 빼내기 위해 주사기를 삽입하기에 적합한 막을 갖는 주사 바이알일 수 있다. 본 발명의 조성물은 상기 바이알 내에 멸균 수용액 중에 포함된다. 상기 용액은 투여 전에 희석제가 첨가되는 농축 용액으로서 제공될 수 있다. 상기 희석제는 멸균 수일 수 있다. 상기 키트는 상기 희석제를 포함하는 사전-충전된 용기를 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에 있어서, 연질 주입 백에는 희석제가 사전-충전되어 있다. 대안적으로, 상기 조성물 바이알은 임의의 희석 없이 주사하기에 적합한 농도의 용액을 포함할 수 있다. 바람직하게, 주사용 상기 용액은 등장성이다. 즉, 상기 용액은 염, 탄수화물, 예를 들어, 포도당, NaHCO_3 , 또는 아미노산, 예컨대, 글리신을 함유할 수 있고, 혈장과 등장성이다. 다른 경우에 있어서, 상기 용액은 보다 빠른 세포내 흡수를 촉진하기 위해 저장성이거나, 보다 느린 세포내 흡수를 촉진하기 위해 고장성일 수 있다.

[0125]

본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 키트는 두 개의 바이알들을 포함한다. 제 1 바이알은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 산을 함유한다. 예를 들어, 상기 제 1 바이알은 제약 등급 아스코르브산, 티아민 HCl, 마그네슘 셀레이트, 시아노코발라민, 니아신아미드, 피록시딘 HCl, 리보플라빈 5 '포스페이트, 칼슘 D-판토텐산염, 및 염화 나트륨과 및 물(주사용)을 함유하는 수성 용매를 포함할 수 있다. 제 2 바이알은 멸균 수용액 중 하나 이상의 제약 등급 pH 완충제를 함유한다. 예를 들어, 상기 제 2 바이알은 제약 등급 중탄산 나트륨 및 염화나트륨 및 물(주사용)을 함유하는 수성 용매를 포함할 수 있다. 상기 바이알의 내용물은 냉장 또는 냉동 조건에서 저장

될 수 있다.

[0126] 다른 구현예에 있어서, 상기 키트는 투여 전에 재구성될 수 있는 동결건조된 분말의 용기를 포함할 수 있다. 상기 동결건조된 분말은 등장성 용액일 수 있다.

[0127] 본원에 기재된 각각의 키트는 사용 설명서를 더 포함할 수 있다. 물론, 상기 설명서는, 상기 키트 그 자체, 및 희석제를 사용해야 하는지 또는 투여 전에 상기 제약 등급 완충액과 혼합되는 다른 성분들에 따라 달라질 것이다.

[0128] [실시예]

[0129] **실시예 1**

[0130] 본원에 기재되는 실험은 치료 목적으로 혈류 pH를 산성으로 이동시키기 위해 완충된 산성 용액을 사용하는 주요 측면들을 확인하도록 설계되었다. 구체적으로, 하기 여러 측면들이 예시된다: (1) 혈액은 생리학적 pH 및 완충 용량을 갖는 용액으로서 개념화될 수 있는 산-염기 특성을 갖는다. 또한, 투여에 따라 혈액 pH를 이동시키도록 설계된 치료 조성물은 표적 pH 및 완충 용량을 갖는 용액으로서 개념화될 수 있다. (2) 산성 조건에 대한 상기 혈류의 pH 이동은 산성 용액의 정맥내 또는 동맥내 투여를 통해 달성될 수 있다. (3) 보다 높은 농도의 완충제 성분을 갖는 대안적 제제는 생리학적으로 다시 혈류 pH의 회복을 방해하는 증가된 능력을 가진다. (4) 석회화된 미네랄 형태의 보다 빠른 용해는, 조건이 주어진 pH에서 평형으로부터 보다 낮은 pH 수준으로 이동될 때 달성될 수 있다.

[0131] 상기 실험들의 이론적 근거, 프로토콜, 및 결과는 하기 섹션에 기재되어 있다.

[0132] **혈액의 산-염기 특성**

[0133] 생리학적 표준 조건에서, 혈액은 통상적으로 7.41 근처의 pH 값을 갖는 것으로 인식된다. 이것은 그 안에 다양한 산(주로 HCl)과 다양한 완충제(주로 중탄산염)이 존재하기 때문이다. 혈액의 산-염기 특성을 모사하기 위한 대체물(surrogate)을 개발하기 위해, HCl 및 HCO₃를 함유한 수계 용액을 제조하였다. HCl 및 HCO₃는 혈액에서 주요 산 및 완충제 종이므로 상기 대체물로 선택되었다. 상기 혈액 대체물에 대해, 5,000 mL의 수용액 중 0.0024 M HCl을 0.025 M의 NaHCO₃로 완충시켜, 그 결과 7.41의 pH를 생성하였다 (표 3). 대기 노출에 방치되면 시간이 지남에 따라 CO₂ 손실이 상기 pH에 영향을 미치기 때문에 수행된 각각의 테스트에 대해 상기 대체물을 새로 제조하였다.

[0134] 유사하게, 혈액 pH를 이동시키도록 설계된 약물 제품은 다양한 생리학적으로 호환성의 산 및 완충제를 사용하여 제제화될 수 있다. 이것을 설명하기 위해, 4 개의 예시적인 약물 제품(C1 내지 C4: 표 3)을 예시적인 산 및 완충제 성분으로서 HCl 및 NaHCO₃를 사용하여 제제화하였다 (하기 표 3에 따른 혈액 및 약물 조성물). 설계 상, 이것은 생리학적 미만의 pH를 갖고 완충제 제품을 포함한다. C1은 짧은 시간 동안 작은 pH 이동을 제공하도록 설계되었고, C2는 긴 시간 동안 작은 pH 이동을 제공하도록 설계되었고, C3은 짧은 시간 동안 큰 pH 이동을 제공하도록 설계되었고, C4는 긴 시간 동안 큰 pH 이동을 제공하도록 설계되었다.

[0135] [표 3]

C1: 큰 이동 간 시간	부피 (mL)	HCO ₃ ⁻ (중탄산) pKa 6.4		pH=pl pH=pKa+log10(염기/산)				중탄산염의 추가 된 g당 혈액+C1 의 pH 이동
		HCO ₃ ⁻ 농 도 (M/L)	HCO ₃ ⁻ 양 (mM)	계산 pH	실제 pH	HCl 농도 (M/L)	HCl 양 (mM)	
C1: 큰 이동 간 시간	20	0.5000	10	6.75	6.98	0.2233	4.5	0.010
혈액	5000	0.0250	125	7.41	7.41	0.0024	12.2	
혈액+C1	5020	0.0269	135	7.31	7.31	0.00332	16.7	
중탄산염 회복력			10					
혈액+C1+중탄산염	5020	0.0289	145	7.34	7.41	0.00332	17	
C2: 큰 이동 간 시간	부피 (mL)	HCO ₃ ⁻ 농도 (M/L)		계산 실제				중탄산염의 추가 된 g당 혈액+C2 의 pH 이동
		HCO ₃ ⁻ 농도 (M/L)	HCO ₃ ⁻ 양 (mM)	pH	pH	HCl 농도 (M/L)	HCl 양 (mM)	
C2: 큰 이동 간 시간	20	2.0000	40	7.10	7.24	0.3991	8.0	0.004
혈액	5000	0.0250	125	7.41	7.41	0.0024	12.2	
혈액+C2	5020	0.0329	165	7.31	7.31	0.00402	20.2	
중탄산염 회복력			10					
혈액+C2+중탄산염	5020	0.0349	175	7.34	7.35	0.00402	20	
C3: 큰 이동 간 시간	부피 (mL)	HCO ₃ ⁻ 농도 (M/L)		계산 실제				중탄산염의 추가 된 g당 혈액+C3 의 pH 이동
		HCO ₃ ⁻ 농도 (M/L)	HCO ₃ ⁻ 양 (mM)	pH	pH	HCl 농도 (M/L)	HCl 양 (mM)	
C3: 큰 이동 간 시간	20	0.5000	10	5.66	5.75	2.7477	55.0	0.008
혈액	5000	0.0250	125	7.41	7.41	0.0024	12.2	
혈액+C3	5020	0.0269	135	6.70	6.70	0.01338	67.2	
중탄산염 회복력			30					
혈액+C3+중탄산염	5020	0.0329	165	6.79	6.95	0.01338	67	
C4: 큰 이동 간 시간	부피 (mL)	HCO ₃ ⁻ 농도 (M/L)		계산 실제				중탄산염의 추가 된 g당 혈액+C4 의 pH 이동
		HCO ₃ ⁻ 농도 (M/L)	HCO ₃ ⁻ 양 (mM)	pH	pH	HCl 농도 (M/L)	HCl 양 (mM)	
C4: 큰 이동 간 시간	20	2.0000	40	6.15	6.11	3.5566	71.1	0.004
혈액	5000	0.0250	125	7.41	7.41	0.0024	12.2	
혈액+C4	5020	0.0329	165	6.68	6.70	0.01660	83.3	
중탄산염 회복력			50					
혈액+C4+중탄산염	5020	0.0428	215	6.81	6.92	0.01660	83	

[0136]

[0137]

먼저, 상기 혈액 대체물과 마찬가지로, C1, C2, C3 및 C4를 제제화하였고, 그 pH를 측정하였다. Henderson-Hasselbalch 식에 따라 pH를 또한 계산하였다. 둘째로, 상기 조성물 C1, C2, C3, 및 C4를 상기 대체물 혈액에 첨가하였다. 다시, pH 값을 계산하였고, pH 값을 측정하였다. 상기 혈류로 투여에 따라, 각각의 실시예 치료 용액은 상기 혈류 pH를 생리학적 표준 조건(예를 들어, 7.41 pH)에서 감소된 pH(예를 들어, 7.31 내지 6.70 pH)로 이동시킨다. 이것은, 표 3에 요약된 바와 같이, 상기 혈액 대체물 용액에 C1(또는 2, 3, 4)의 첨가를 통해 입증된다. 이 경우, 가장 낮은 pH 및/또는 보다 큰 완충제 분획을 갖는 상기 치료 제제들은 혈류 pH의 보다 큰 이동을 제공할 수 있다.

[0138]

생리학적 값으로의 복귀에 저항하는 치료적으로 이동된 혈액의 복원력(resilience)을 입증하기 위해, 고정량의 중탄산염을 상기 각각의 치료적으로 이동된 혈액 용액에 첨가하였다. 이것은 추가 완충제 공급원의 자극, CO₂ 호흡, 및 H⁺를 제거하기 위한 신장 작용 및 HCO₃⁻의 재-순환과 같은 pH 회복 효과를 시뮬레이션 하기 위해 수행되

었다. 이러한 복원력은 상기 치료적으로 이동된 혈액 대체물 용액에 HCO_3^- 의 고정 할당량을 투여함으로써 시뮬레이션 되었다. 주어진 양의 첨가된 중탄산염에 대해, 혈액 pH 회복에 저항하는 상기 C1 내지 C4 조성물의 상이한 복원력이 입증될 수 있었다. 표 3에 나타난 바와 같이, 회복에 대한 상기 복원력은 델타 pH/g HCO_3^- 의 관점에서 표현될 수 있으며, 값이 낮을수록 pH 회복력에 저항하는 보다 큰 용량을 의미한다. 상기 실시예에서, 보다 많은 완충 용량(C2 또는 C4)을 갖는 상기 제제들은 첨가된 pH 회복 중탄산염의 g 당 생리학적으로 회복하는 것에 대해 보다 큰 저항성이 있다.

[0139] pH-이동된 혈류에서 석회화된 플라크의 경우와 같이, 보다 낮은 pH 용액에서 칼슘 염이 보다 용이하게 용해되는 능력을 입증하기 위해, 칼슘 염을 치료적으로 pH-이동된 혈액 대체물 용액에 침지시키고 그 침지의 선택 시간 간격 후 건조 칭량하였다.

[0140] 이것을 위해, pH 7.41의 출발 pH에서 상기 염의 평형을 확립하는 한편, 상기 혈액 대체물을 먼저 연장된 기간 동안 다량의 칼슘 염에 노출시켰다. 이어서, 잔류 고체 칼슘 염을 제거하여, 혈액 대체물 용액을 7.41 pH에서 상기 칼슘 염으로 거의-포화시켰다. 이어서, C1(또는 2, 3, 4) 제제를 상기 칼슘 포화된 혈액 대체물에 첨가하여 pH를 감소시켰다. 그 후, 상기 칼슘 염의 2 g 펠렛을 치료적으로 pH-이동된 용액에 침지시켰고 선택 시간 간격에서 건조 칭량하여 중량 감소율을 확인하였다 (표 4). 상기 칼슘 미네랄의 표면적과 모양이 모든 테스트에 공통적이었기 때문에, 상기 테스트는 보다 낮은 pH 용액이 보다 높은 pH 용액보다 더 높은 용해 속도를 촉진함을 입증한다 (pH 7.31의 경우 ~ 0.043 내지 0.044 g/분 vs. pH = 6.7의 경우 0.054 내지 0.059 g/분).

[0141] [표 4]

C1 혈류 pH 7.31		
시간 (분)	Ca ²⁺ 증량 (g)	용해 속도 (g/min)
10	1.9667	
20	1.5257	0.044
C2 혈류 pH 7.31		
시간 (분)	Ca ²⁺ 증량 (g)	용해 속도 (g/min)
10	1.9578	
20	1.5267	0.043
C3 혈류 pH 6.7		
시간 (분)	Ca ²⁺ 증량 (g)	용해 속도 (g/min)
10	1.9887	
20	1.4517	0.054
C4 혈류 pH 6.7		
시간 (분)	Ca ²⁺ 증량 (g)	용해 속도 (g/min)
10	1.978	
20	1.3901	0.059

[0142]

[0143] 본 기술 분야의 통상의 기술자에게 환자의 치료적 필요에 따라 그리고 그것에 의해 지시된 바에 따라 본원의 상기 조성물들에서 다양한 조합 및/또는 변경 및 변화가 이루어질 수 있음이 명백할 것이다. 더욱이, 일 구현예의 일부로서 설명되거나 기재된 특징들은 다른 구현예에서 사용되어 또 다른 구현예를 생성할 수 있다.

[0144] **실시예 2**

[0145] 상기 치료 조성물을 세 마리의 말(horse)에 투여함으로써 연구를 수행하였다. 상기 연구를 위해 하기를 준비하였다:

- [0146] 1. 대상체 1 - 34 세, 암말, Welsh Cross, 739 파운드, 당뇨병 전증 병력, Cushing 병을 동반한 제염염 (laminitis), 및 라임(lymes) 발현.
- [0147] 2. 대상체 2 - 증성화된 수말[거세한 말(gelding)], 13 세, Welsh Cross, 724 파운드, Cushing 병을 동반한 제염염, 및 라임 발현.
- [0148] 3. 대상체 3 - 암말, 12 세, Welsh Cross, 652 파운드, 라임 발현의 병력
- [0149] 4. 각각의 치료는 정맥내 완충액의 투여를 수반하였다:

[0150] a. 100 mL의 A-바이알 AS* 용액(아스코르브산, 염산, 및 염화 나트륨과 물을 함유한 수성 용매 함유), 또는

[0151] 100 mL의 A-바이알 ASVM** 용액(아스코르브산, 디하이드로아스코르브산, 염산, 티아민 HCl, 마그네슘 설페이트, 시아노코발라민 결정질, 니아신아 미드, 피록시딘 HCl, 리보플라빈 5'포스페이트, 및 갈슘 D-판토텐산염, 및 염화 나트륨과 물을 함유하는 수용성 용매 함유).

[0152] b. 100 mL의 B-바이알 중탄산염 용액 (중탄산 나트륨, 및 염화 나트륨과 물을 함유하는 수성 용매 함유).

[0153] * c. IV-레디 백(IV-ready bag) 중 1000 mL 식염수, 또는 IV-레디 백 중 2000 mL 식염수.

[0154] * AS - 등급 공급된 산성 이동 조성물

[0155] ** ASVM - 선택 비타민 및 미네랄을 추가로 함유하는 등급 공급된 산성 이동 조성물

[0156] 방법:

[0157] 상기 치료 조성물의 용량은 하기와 같이 관리되었다:

[0158] [표 5]

[0159] 대상체 1 용량

	1회차 용량 1 일	2회차용량 2 일	3회차 용량 3 일	4회차 용량 6 일	5회차 용량 8 일
100 mL A-바이알 AS					
100 mL A-바이알 ASVM	X	X	X	X	X
100 mL B-바이알 중탄산염	X	X	X	X	X
1000 mL 식염수	X	X	X	X	X
2000 mL 식염수					

[0160]

[0161] [표 6]

[0162] 대상체 2 용량

	1회차 용량 1 일	2회차 용량 2 일	3회차 용량 3 일	4회차 용량 6 일	5회차 용량 8 일
100 mL A-바이알 AS	X				
100 mL A-바이알 ASVM		X	X	X	X
100 mL B-바이알 중탄산염	X	X	X	X	X
1000 mL 식염수		X	X	X	X
2000 mL 식염수	X				

[0163]

[0164] [표 7]

[0165] 대상체 3 용량

	1회차 용량 1 일	2회차 용량 2 일	3회차 용량 3 일	4회차 용량 6 일	5회차 용량 8 일
100 mL A-바이알 AS					X
100 mL A-바이알 ASVM	X	X	X	X	
100 mL B-바이알 중탄산염	X	X	X	X	X
1000 mL 식염수	X	X	X	X	X
2000 mL 식염수					

[0166]

[0167] 투여는 하기와 같이 관리되었다:

[0168] A 바이알 생성물들은 사용하기 전에 40°F에서 냉장하였고, B 바이알 생성물들은 70°F에서 저장하였다. 100 mL의 A 바이알 생성물을 식염수 IV 백에 조합한 다음, 100 mL의 B 바이알 생성물을 상기 IV 백에 조합하였다. 상기 IV 백은 주입 지점으로부터 18 인치 상부의 상승 지점에서 고정되었다. 카테터를 상기 대상체의 경정맥(jugular vein)에 삽입하였다. IDEXX 분석(혈액학, 화학, 내분비학 및 혈청학) 및 혈액 가스 분석(산/염기 상태, 산소측정법, 전해질, 대사산물)을 위해 상기 환자로부터 치료-전 정맥 혈액 샘플을 추출하였다 (T = -5 분). 5 분(T = 0 분) 후, 상기 IV 백을 카테터에 연결하였고, 그 드립(drip)을 열어 주입을 시작하였다. 45 분(T = 45 분) 후에, 상기 드립 속도를 조정하여 주입을 완료시켰다. 상기 치료 시작 15 분(T = 15 분) 및 30 분(T = 30 분) 후에, 치료 중인 상기 대상체로부터 정맥 혈액 샘플을 추출하였다. 상기 치료 시작 60 분(T = 60 분) 및 120 분(T = 120 분) 후에, 치료-후 정맥 혈액 샘플을 추출하였다. 후-치료 샘플에 대하여 혈액 가스 분석(산/염기 상태, 산소측정법, 전해질 및 대사산물)을 수행하였다.

[0169] * 주의: IDEXX 분석(혈액학, 화학, 내분비학 및 혈청학)을 위한 대상체 1의 "치료-전" 정맥 혈액 샘플이 치료 시작 60 분 후 잘못 샘플링되었다. 농도-기반 마커[예를 들어, RBC, 헤마토크릿(hematocrit)]에 대해 큰 변화가 관찰되었기 때문에, 그 결과들은 혈장 부피의 투여-후 변화를 반영할 수 있다.

[0170] 결과

[0171] 결과 섹션 1: 혈액 g/가스 및 산-염기 응답:

[0172] 대상체 2 AS 1회차 용량 및 ASVM 4회차 및 5회차 용량 - 관찰된 응답: 혈액 pH, 혈액 HCO_3^- , 및 산소측정이 표 8에서 나타난 바와 같이 투여 개시 전 5분(T = -5), 투여 개시 후 20분(T = 20), 및 투여 완료 후 5분(T = 45)에서 투여 완료, T = 50에서 측정)의 시간 간격에서 관찰되었다.

[0173] [표 8]

[0174] 1회차 용량 AS, 4회차 용량 ASVM, 5회차 용량 ASVM에 대한 대상체 2 응답

		AS 1일 1회차 용량			ASVM 6일 4회차 용량			ASVM 8일 5회차 용량		
시간	분	-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7.392	7.437	7.431	7.350	7.416	7.394	7.453	7.426	7.417
cHCO_3^-	mmol/L	33.2	31.0	31.0	26.7	26.4	26.6	29.4	27.8	27.3
pCO_2	mmHg	54.5	45.9	46.5	57.3	43.2	47.7	44.3	44.5	45.1
pO_2	mmHg	30	34	35	24	39	31	37	39	33
sO_2	%	55	67	69	39	76	59	73	76	66

[0175]

[0176] 대상체 2 - 1회차 용량 AS에 대해 관찰된 응답:

[0177] 도 6에 도시된 바와 같이, 정맥 pH는 7.392에서 경계선 산성 출발로부터 T = 20에서 알칼리성으로 상승한 후, T = 50에서 산성으로 다시 감소하는 것으로 관찰되었다. 상기 AS 용액은 상기 혈류를 산성으로 이동시켜야 하나,

이것이 관찰되지 않았으며, 아마 신장 보상 과정이 이미 산-염기 상태를 관리하기 시작한 후에 T = 20에서 상기 관찰 지점이 발생했기 때문일 수 있다. 동시에, 정맥 HCO_3^- 는, Cushing 병과 일치하여, 33.2 mmol/L의 높은 값을 갖는 것으로 우선 측정되었다. 치료 동안, 세포내 또는 신장 추출로의 유동과 일치하여, 다른 시점에서 상기 값은 31 mmol/L로 감소하였다. 도 7에 도시된 바와 같이, 정맥 sO_2 및 pO_2 는, 조직에 대한 산소의 향상된 공급과 일치하여, 55% sO_2 및 30 mm Hg pO_2 에서 낮은 출발 수준으로부터, 상기 시간 동안 상승하는 것으로 관찰되었다. pCO_2 는, 대사에서의 감소, 혈장 부피 확장, 또는 O_2 에 대한 증가된 친화도를 갖는, CO_2 에 대한 감소된 헤모글로빈 친화도와 일치하여, 감소하는 것으로 나타났다.

[0178] 대상체 2 - 4회차 용량 ASVM에 대해 관찰된 응답:

[0179] 도 8에 도시된 바와 같이, 정맥 pH는, AS를 사용한 1회차 용량과 유사한 응답에서, T = 20에서 알칼리성으로 상승한 후, T = 50에서 산성으로 다시 감소하는 것으로 관찰되었다. 동시에, 정맥의 HCO_3^- 는, Cushing의 분석(resolution)과 일치하여, T = -5에서 26.7 mmol/L인 것으로 관찰되었고, 상기 관찰 기간 내내 크게 변하지 않았다. 도 9에 도시된 바와 같이, 정맥 sO_2 및 pO_2 는, pCO_2 의 감소와 함께, 약물 투여 동안 다시 상승하는 것으로 관찰되었다.

[0180] 대상체 2 - 5회차 용량 ASVM에 대해 관찰된 응답:

[0181] 도 10에 도시된 바와 같이, 5회차 용량은 1회차 및 4회차 용량과 상이한 응답을 유발하였으며, 여기에서 정맥 pH는 상기 관찰 프레임 전체에 걸쳐 산성으로 강하하는 것으로 관찰되었다. 이것은, 상기 혈류의 보다 큰 알칼리성 출발 편향 때문일 수 있다. 동시에, 정맥 HCO_3^- 가 T = -5에서 29.4 mmol/L인 것으로 관찰되었으며, 이것은 다시 Cushing의 분석과 일치하였다. 혈류 HCO_3^- 는 상승하거나 변하지 않고, 상기 관찰 기간 전체에 걸쳐 감소하여 세포내로의 유동과 일치한다. 도 11에 도시된 바와 같이, 정맥 sO_2 및 pO_2 는, 조직으로의 산소의 향상된 공급의 보다 지속적인 회복과 일치하여, 73% sO_2 및 37 mmHg pO_2 에서 보다 높은 출발 수준을 갖는 것으로 관찰되었다. 약물 투여 동안 sO_2 및 pO_2 가 더 상승하는 것으로 다시 관찰되었다. pCO_2 는 크게 변하지 않았다. 1회차 및 4회차 용량에 대한 5회차 용량에서의 거동의 차이는 산/염기 상태와 관련한 향상된 항상성 달성과 일치한다.

[0182] 대상체 3 - 1회차 및 4회차 용량 ASVM 및 5회차 용량 AS - 관찰된 응답: 혈액 pH, 혈액 HCO_3^- , 및 산소측정이 표 5에서 나타낸 바와 같이 투여 개시 전 5분(T = -5), 투여 개시 후 20분(T = 20), 및 투여 완료 후 5분(T = 45에서 용량 완료, T = 50에서 측정)의 시간 간격에서 관찰되었다.

[0183] 대상체 3 - 1회차 및 4회차 용량 ASVM 및 5회차 용량 AS - 관찰된 응답: 혈액 pH, 혈액 HCO_3^- , 및 산소측정이 표 9에서 나타낸 바와 같이 투여 개시 전 5분(T = -5), 투여 개시 후 20분(T = 20), 및 투여 완료 후 5분(T = 45에서 용량 완료, T = 50에서 측정)의 시간 간격에서 관찰되었다.

[0184] [표 9]

[0185] 1회차 및 4회차 용량 ASVM, 5회차 용량 AS에 대한 대상체 3 응답

시간	분	ASVM 1일 1회차 용량			ASVM 6일 4회차 용량			AS 8일 5회차 용량		
		-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7.455	*	*	7.437	7.392	7.428	7.423	7.412	7.375
CHCO ₃ ⁻	mmol/L	32.5	*	*	27.1	27.3	27.7	26.2	26.0	25.5
pCO ₂	mmHg	46.2	*	*	42.6	49.9	45.0	42.4	43.6	49.9
pO ₂	mmHg	29	*	*	32	29	34	34	31	20
sO ₂	%	57	*	*	67	57	69	70	64	34

[0186]

[0187] * 샘플 사용 불가

[0188] 대상체 3 - 1회차 및 4회차 용량 ASVM에 대한 관찰된 응답:

[0189] 제시되지 않았으며, 대상체 2와 실질적으로 유사하다.

[0190] 대상체 3 - 5회차 용량 AS에 대한 관찰된 응답:

[0191] 도 12에 도시된 바와 같이, 5회차 용량은 대상체 2의 5회차 용량과 유사한 응답을 유발하였으며, 여기에서 정맥 pH는 상기 관찰 프레임 전체에 걸쳐 산성으로 강하하는 것으로 관찰되었다. 동시에, 정맥 HCO₃⁻가 다시 Cushing의 분석과 일치하여, T = -5에서 27.7 mmol/L인 것으로 관찰되었다. 혈류 HCO₃⁻는 상승하거나 변하지 않고, 상기 관찰 기간 전체에 걸쳐 감소하여 세포내로의 유동과 일치한다. 도 13에 나타난 바와 같이, 정맥 sO₂ 및 pO₂는, 치료-전 수준에 비해, 조직으로의 산소의 향상된 공급에 대한 편향과 일치하여, 70% sO₂ 및 34 mm Hg pO₂에서 비교적 높은 출발 수준을 갖는 것으로 관찰되었다. AS 생성물을 사용한 대상체 2의 5회차 용량 응답과는 대조적으로, sO₂ 및 pO₂는 약물 투여 동안 강하함으로써 AS 제품 주입에 응답하였으며, 이것은 간으로부터 EPO 방출을 자극하여 RBC 저장 보충을 촉진할 가능성을 갖는 것으로 인식되는 자극이다. 상기 응답의 차이는 AS와 ASVM 구성 사이의 제제 차이로 인해 발생할 수 있다. 상기 시간 동안 pCO₂는 이에 상응하여 상승했다.

[0192] 대상체 1 - 1회차, 4회차, 5회차 용량 ASVM 데이터(완료성을 위해 나타냄, 대상체 2 및 대상체 3과 유사함): 혈액 pH, 혈액 HCO₃⁻, 및 산소측정이 표 10에서 나타난 바와 같이 투여 개시 전 5분(T = -5), 투여 개시 후 20분(T = 20), 및 투여 완료 후 5분(T = 45에서 용량 완료, T = 50에서 측정)의 시간 간격에서 관찰되었다.

[0193] [표 10]

[0194] ASVM 1회차, 4회차, 5회차 용량에 대한 대상체 1 응답

시간	분	ASVM 1일 1회차 용량			ASVM 6일 4회차 용량			ASVM 8일 5회차 용량		
		-5	20	50	-5	20	50	-5	20	50
pH	-	7.444	*	*	7.426	7.435	7.448	7.429	7.447	7.431
CHCO ₃ ⁻	mmol/L	34.1	*	*	30.1	31.1	31.3	30.1	29.9	29.6
pCO ₂	mmHg	49.7	*	*	50.8	50.5	48.5	49.6	45.8	47.7
pO ₂	mmHg	30	*	*	24	29	35	36	37	36
sO ₂	%	59	*	*	48	59	71	73	76	73

[0195]

[0196] 결과 섹션 2: 전해질, Hb, Glu 및 Lac 응답:

[0197] 대상체 2 - AS 1회차 용량 및 ASVM 4회차 및 5회차 용량 - 관찰된 응답: 혈액 전해질, 헤모글로빈(Hb), 포도당(Glu) 및 젖산염(Lac)이 표 7에서 나타난 바와 같이 투여 개시 전 5분(T = -5), 투여 개시 후 20분(T = 20), 및 투여 완료 후 5분(T = 45에서 용량 완료, T = 50에서 측정)의 시간 간격에서 관찰되었다.

[0198] [표 7]

[0199] ASVM 4회차 및 5회차 용량에 대한 대상체 2 응답

시간	분	ASVM 6일 4회차 용량			ASVM 8일 5회차 용량		
		-5	20	50	-5	20	50
cK ⁺	mmol/L	4.6	4.2	2.9	4.4	4.0	3.7
cNa ⁺	mmol/L	140.0	138.0	144.0	137.0	137.0	138.0
cCa ²⁺	mmol/L	1.7	1.7	1.6	1.7	1.6	1.6
cCl ⁻	mmol/L	103.0	103.0	105.0	100.0	101.0	101.0
ctHb	g/dL	14.8	11.9	13.2	13.2	11.2	11.0
cGlu	mg/dL	105.0	115.0	99.0	91.0	83.0	89.0
cLac	mmol/L	1.3	0.7	0.3	0.4	0.5	0.5

[0200]

[0201] 대상체 2 - ASVM 4회차 및 5회차 용량 - 관찰된 Hb 응답 및 혈장 부피 변화의 추론: 상기 관찰 시간프레임 동안, Hb는 그것의 출발 값으로부터 감소하여, 때때로 상기 관찰 기간 동안 리바운드의 증거를 나타냈다. 상기 시간스케일에서의 리바운드는 불가능하기 때문에, 이것을 용혈로 해석할 수는 없다. 상기 Hb 농도의 변화는 혈장 부피의 변화로 인한 혈액 부피의 변화와 일치한다. 이러한 교환은, 혈관 부피가 증가하는, 혈관확장 조건 하에서, 혈관 압력을 유지하기 위해 운동-유사 자극 중에 요구된다.

[0202]

대상체 2 - ASVM 4회차 및 5회차 용량 - 관찰된 포도당 응답: 상기 관찰 시간프레임동안, 포도당은 상기 관찰 기간 동안 리바운드의 증거를 나타내면서, 그것의 출발 값으로부터 교란(증가 및 감소)되었다. 상기 감소는 혈액 부피의 증가로 인한 것일 수 있지만, 포도당 농도의 상승은 불가능하다. 관찰된 포도당 상승은, 운동 중 발생하는 것과 같은, 포도당 교환의 교란과 일치한다.

[0203]

대상체 2 - ASVM 4회차 및 5회차 용량 - 관찰된 젖산염 응답: 상기 관찰 시간프레임 동안, 젖산염은 낮은 발현 값을 갖는 것으로 관찰되었으며, 이것은 4회차 용량에서 더 감소되었고, 5회차 용량에서 약간 상승했다. 이것은, 향상된 관류가 호기성 대사를 증가시켜, 젖산염 부채를 해결함에 따라, 연속적 용량에 따라 꾸준히 강하하는 젖산염 부하와 일치한다. 혈장 부피 희석이 의심됨에도 불구하고, 5회차 용량에서 상승된 젖산염이 관찰되었다. 이것은 저장된 젖산염을 방출하기 위해 근육 내로 HCO₃⁻를 발현시키는 것과 일치한다.

[0204]

대상체 2 - ASVM 4회차 및 5회차 용량 - 관찰된 전해질 응답: 상기 관찰 시간프레임 동안, 전해질 교환이 관찰되었다. 칼륨 및 나트륨은 치료 동안 강하하는 것으로 관찰되었으며, 이것은 증가된 혈장 부피에 기인할 수 있다. 이것은 세포 내로의 H⁺의 유동과 일치하여, ATP 수율을 개선하기 위한 화학적점투압 구배를 향상시키고, K⁺를 상기 세포 내로 전달하기 위한 Na/K ATP아제의 작용을 향상시킨다. 동시에, 상기 혈류 칼슘의 감소가 관찰되었다. H⁺/Na⁺ 교환 및 K⁺/Na⁺ 교환은, Ca²⁺/Na⁺ 교환기를 통해 상기 혈액으로 Ca²⁺ 교환을 촉진하기 위해, 혈류 Na⁺의 상승을 촉진할 것이다. 상기 관찰 기간 동안 혈류 Cl⁻의 상승 또한 관찰되었다.

[0205]

결과 섹션 4: 혈액학, 화학, 내분비학 및 혈청학

- [0206] 세 마리 말에서 4회차 용량을 포함하는 1 일 내지 8 일 사이의 관찰된 응답: 혈액학, 화학, 내분비학 및 혈청학이 1 일, 1회차 투여 이전, 및 8 일, 5회차 투여 이전에 관찰되었으며, 따라서 4회차 투여의 ASVM, 또는 일부 용량 경우들에서, AS의 4회차 용량을 포함한다. 표 8에 나타난 바와 같이, 데이터에서 하기와 같은 효과가 관찰될 수 있다.
- [0207] · 백혈구(White blood cell; WBC) 및 호중구 수는, 염증 반응의 완화와 일치하며, 모든 대상체에서 강하하는 것으로 관찰되었다.
- [0208] · 혈소판 수와 피브리노겐은, 응고 캐스케이드 제어 및 응고 생성물의 소비 감소와 일치하여, 모든 대상체에서 상승하는 것으로 관찰되었다. 또한 혈소판감소증(thrombocytopenia)의 해결에 따라, 골수에서 혈소판 생성이 증가하였고, 향상된 간 기능을 통해 피브리노겐의 발현이 증가하였다.
- [0209] · 크레아티닌은, 근육 질량의 증가 및 근육에서 ATP를 포스포크레아틴으로서 저장하는 개선된 능력과 일치하여, 모든 대상체에서 상승하는 것으로 관찰되었다.
- [0210] · BUN: 크레아티닌 비율은, 신장을 통해 증가된 유동과 일치하여, 모든 대상체에서 떨어지는 것으로 관찰되었다.
- [0211] · Ca^{2+} 와 K^{+} 는, 혈류 내 존재를 감소시키는, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATP아제를 통한 K^{+} 의 세포내 흡수, 및 Ca^{2+} 의 신장 추출과 일치하여, 모든 대상체에 대해 강하하는 것으로 관찰되었다. Ca^{2+} 의 감소 및 K^{+} 의 증가는 Ca^{2+} 에 대한 화학적침투압 구배 의존성을 감소시켜, 전자 전달계 기능을 회복시키며, 이것은 상기 전자 전달계에 상응하는 것인 상응하는 ROS를 감소시키며, 기초 대사율을 증가시키는 가능성을 가질 수 있다. ROS 감소 및 알칼리성 조건 및 상승된 Mg^{2+} 와 함께, 세포내 칼슘의 감소는 또한 대사 사용을 위한 장쇄 지방산 감소를 회복시키는 피옥시좀 기능을 개선하고, 신경 기능을 향상시키기 위한 미엘린을 치료복구하는 능력을 증가시키고, 상기 피옥시좀으로부터 카탈라제 공급을 개선시킬 가능성을 갖는다. 또한, 보다 낮은 Ca^{2+} 는 카베올린에 결합된 카베올라(caveolae)를 감소시켜 eNOS가 골지에서 막 카베올라로 다시 전위되도록 함으로써 eNOS 기능을 회복시킬 수 있다. 보다 낮은 세포내 칼슘은 또한 대식세포, 소교세포, 및 골아세포에 대한 보다 많은 M2 원형(prenotype) 발현을 신호화할 수 있다. 증가된 K^{+} 는 근육 기능 및 신경 전달을 향상시키고, 근육 경련을 감소시키고, 다른 이점을 제공하도록 작용할 수 있다.
- [0212] · 크레아틴 키나제는, 근육 내에 저장된 에너지를 향상시키기 위해 포스포크레아틴으로서 크레아틴과 ATP의 저장을 촉진하기 위한 효소 작용에서 크레아틴 키나제의 소비의 잠재적 증가와 일치하여, 모든 대상체에서 강하하는 것으로 관찰되었다. 대안적으로, 혈장의 감소는, 상기 혈류로의 손상된 조직 내용물의 공급을 최소화하기 위해, 심근손상(infation)(심장 마비), 횡문근융해(rhabdomyolysis) (중증 근육 파괴), 근이영양증(muscular dystrophy), 자가면역 근섬유증(autoimmune myositides), 및 급성 신장 손상(acute kidney injury)과 같은, 조직 손상의 진행률의 감소를 나타낼 수 있다.
- [0213] · 모든 대상체에서 총 T4가 상승한 것으로 관찰되었으며, 이것은 갑상선 기능이 개선되어 보다 많은 티록신이 생성될 수 있음을 나타냈다. 이것은, 무엇보다도, $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATP아제 합성, 포도당 흡수, 글리코겐분해, 포도당신합성, 지방분해, 단백질 합성, 순수 이화작용 저하, 교감 신경 제어 향상을 위한 심장 베타-1 수용체, 및 기초 대사율의 증가와 관련이 있다.
- [0214] · 말 내인성(equine endogenous) ACTH는 모든 대상체에 대해 떨어지는 것으로 관찰되었으며, 이것은 코르티솔 수준의 감소와 일치하여, 진정 및 항-불안 효과를 촉진하였다. 또한 Cushing 병의 해결을 촉진하는 것과 일치하였다.
- [0215] · 라임의 항체는, 작은 제수(divisor)로 표시된 것처럼, 비율 발현이 감소하는 것으로 나타났다. 이것은, 염증 반응의 감소와 함께, 라임 병의 해결 및 면역 개입 중단(quiescing)으로의 진행과 일치한다.
- [0216] · 라임 단백질은 발현이 증가된 것으로 관찰되었으며, 이것은 알칼리성 리바운드 단계에서 플라스민의 향상된 작용과 일치하며, 이것은 보렐리아와 관련된 피브린 층을 감소시켜, 그것의 표면 단백질을 노출시킬 수 있다.
- [0217] [표 8]

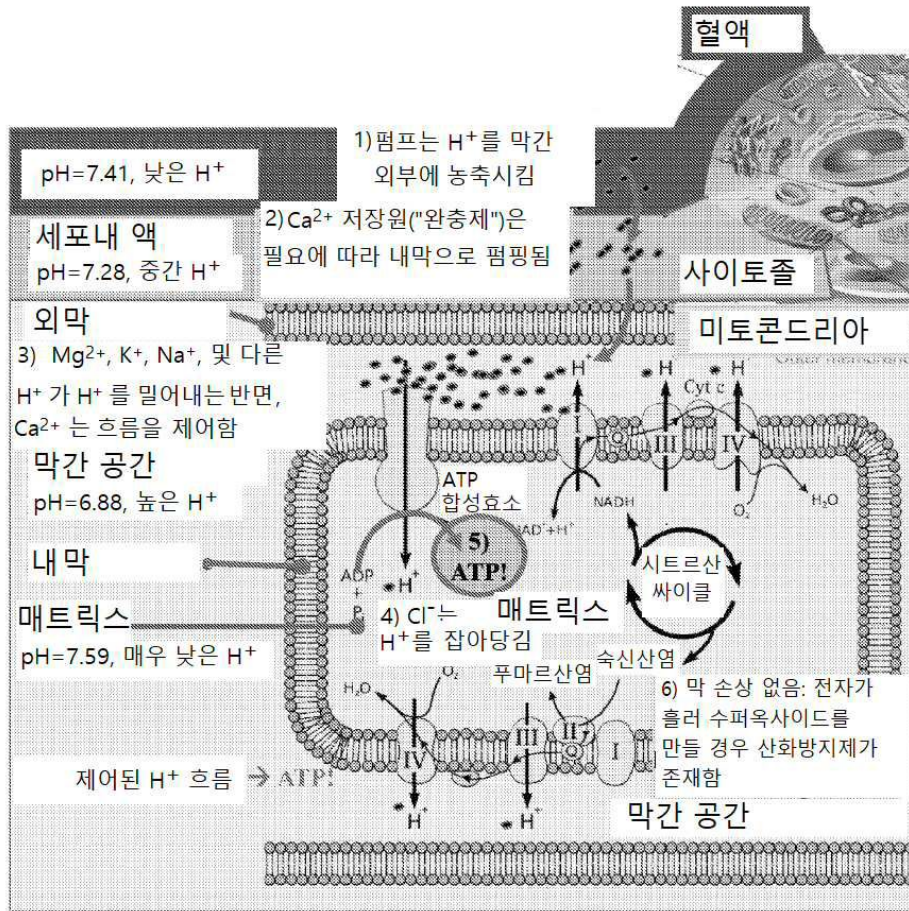
[0218] 7 일에서 4회차 용량에 대한 혈액학, 화학, 내분비학, 및 혈청학 변화

환자	비고	대상체 1		대상체 2		대상체 3		기준 값
테스트		11월14일	11월21일	11월14일	11월21일	11월14일	11월21일	
혈액학		사전-샘플	후-샘플	사전-샘플	후-샘플	사전-샘플	후-샘플	
WBC		6.1	4.4	7.8	7.2	8.9	9.0	4.3 내지 11.4 K/uL
호중구		3.251	2.275	3.962	3.168	3.382	9.0	2.46 내지 7.23 K/uL
혈소판		106	141	129	192	148*	198	70 내지 250 K/uL
피브리노겐		116	127	129	168	131	147	135 내지 249 mg/dL
화학								
크레아티닌		0.7	0.9	1.2	1.4	1.2	1.4	0.8 내지 1.8 mg/dL
BUN:크레아티닌 비율		30.0	23.3	10.8	10.0	11.7	7.9	
칼슘		13.0	11.6	12.4	11.6	12.2	11.6	10.2 내지 12.8 mg/dL
나트륨		136	136	136	137	136	137	132 내지 141 mmol/L
칼륨		4.8	4.1	5.2	3.7	5.4	3.9	2.5 내지 5.2 mmol/L
크레아티닌 키나제		334	221	271	210	349	259	130 내지 497 U/L
내분비학								
총 T4		1.5	1.8	2.5	3	1.7	2.6	1 내지 3.8 ug/dL
말 내인성 ACTH	a3	26	24	19	18	26	16	9 내지 35 pg/mL
혈청학								
IFA에 의한 라임 항체	a4	양성@1:3200	양성@1:800	양성@1:800	양성@1:200	양성@1:800	양성@1:200	
라임 OspA		123 음성	129 음성	197 음성	242 음성	225 음성	201 음성	
라임 OspC		73 음성	77 음성	238 음성	272 음성	79 음성	69 음성	
라임 OspF	b2	3000 양성	3963 양성	318 음성	390 음성	464 음성	498 음성	
에를리히아속 항체	c2	음성	양성@1:100	음성	음성	음성	음성	
주요: a3 - 계절과 관련된 내인성 ACTH 농도의 현저한 변화가 보고되었다. > 35 pg/mL의 11 월에서 7 월 사이에 측정된 내인성 ACTH는 말 쿠싱 병 (PPID)과 일치한다. 초기 PPID인 경우는 상기 개월들 동안 휴면 ACTH 농도에서 현저한 상승을 나타내지 못할 수 있다. 테스트 감도가 가장 높은 8 월과 10 월 동안 휴면 ACTH 수준을 재시험하거나, TRH 자극 테스트(12 월에서 6 월)를 수행하는 것이 추천된다. 8 월에서 10 월 사이에, > 100 pg/mL의 내인성 ACTH 농도는 말 쿠싱 병과 일치한다. a4 - 해석: 결과가 음성인 경우, 해석은 "항체가 존재하지 않음 @ 1:100"; 양성 @ (역가), 해석은 '항체가 존재함 @ (역가)'. b2 - Cornell은 더 이상 라임 웨스턴 블롯 테스트를 제공하지 않는다. 그 곳에서 그들은 라임 말 멀티플렉스를 제공하고 있다. 라임 병 말 - 멀티플렉스: 라임 멀티플렉스 분석은, 라임 병의 백신 항체, 또는 급성 및 만성 단계와 관련 있는 것으로 밝혀진 B. burgdorferi의 외부 표면 단백질(Osp)이라고 하는, 세 개의 항원에 대한 항체를 결정한다. 음성: 세 가지 Osp 항원에 대한 항체의 음성 값은 말이 감염되지 않았음을 예측한다. 한 개 또는 두 개의 값만 음성 범위에 있는 경우, 해당 Osp 항원에 대한 불확실한 값 또는 양성 값에 대한 해석을 참조한다. 불확실함: 불확실한 값은 매우 초기의 감염을 나타내거나 비-특이적 혈청 반응에 의해 유도될 수 있다. 세 가지 Osp 항원 중 임의의 것에 대한 양성 값이 없는 경우, 말을 2 내지 3 주 후에 재검사하여 초기 감염을 확인하거나 배제해야 한다. 한 개 또는 두 개의 값이 양성 범위에 있는 경우 해당 Osp 항원에 대한 양성 값에 대한 해석을 참조한다. 양성/OspA(>2000): 백신 접종된 동물에서 OspA에 대한 항체의 양성 값이 전형적으로 관찰된다. 그러나, 말에서, OspA에 대한 항체는 또한 감염 동안 상승하는 것으로 보인다. 따라서, OspA에 대한 항체의 결과 해석은 말에서 보다 복잡하다. OspC 및/또는 OspF에 대한 항체가 OspA와 함께 양성인 경우, 말은 B. burgdorferi에 감염된 것으로 고려되어야 한다. 양성/OspC(>1000): OspC에 대한 항체의 양성 값은 단지 초기 감염을 나타낸다. 초기 감염 동안에 OspA에 대한 항체 값은 상승할 수도 있다. 양성/OspF(>1250): OspF에 대한 항체의 양성 값은 단지 만성 감염 단계에 대해서 예측한다. 동일한 샘플에서 OspC 및 OspF에 대한 항체의 양성 값은 몇 주 전에 발생한 감염의 지표이며 만성 단계를 향해 이동한다. Cornell 대학교에서 수행한 위탁 테스트. c2 - 해석: 결과가 하기와 같은 경우: 그 해석은 하기와 같다: 음성 항체가 존재하지 않음 @ 1:25; 양성 @ (역가) 항체가 존재함 @ (역가). 양성 샘플은 1:3200으로 증분 희석하여 테스트된다. 1:3200을 초과하는 역가는 통상적으로 제한된 임상적 값이다. 종말점 역가를 원할 경우 추가 비용이 부과된다. 양성 역가는 E.canis 또는 유사한 항원에 대한 노출을 나타내지만 질환의 존재를 확인하지는 않는다. CBC는 감염과 일치하는 이상을 식별하기 위해 추천된다. 감염 확인이 필요한 경우, 특히 임상적으로 아픈 동물에서 Ehrlichia PCR test, code 2634가 유용할 수 있다.								

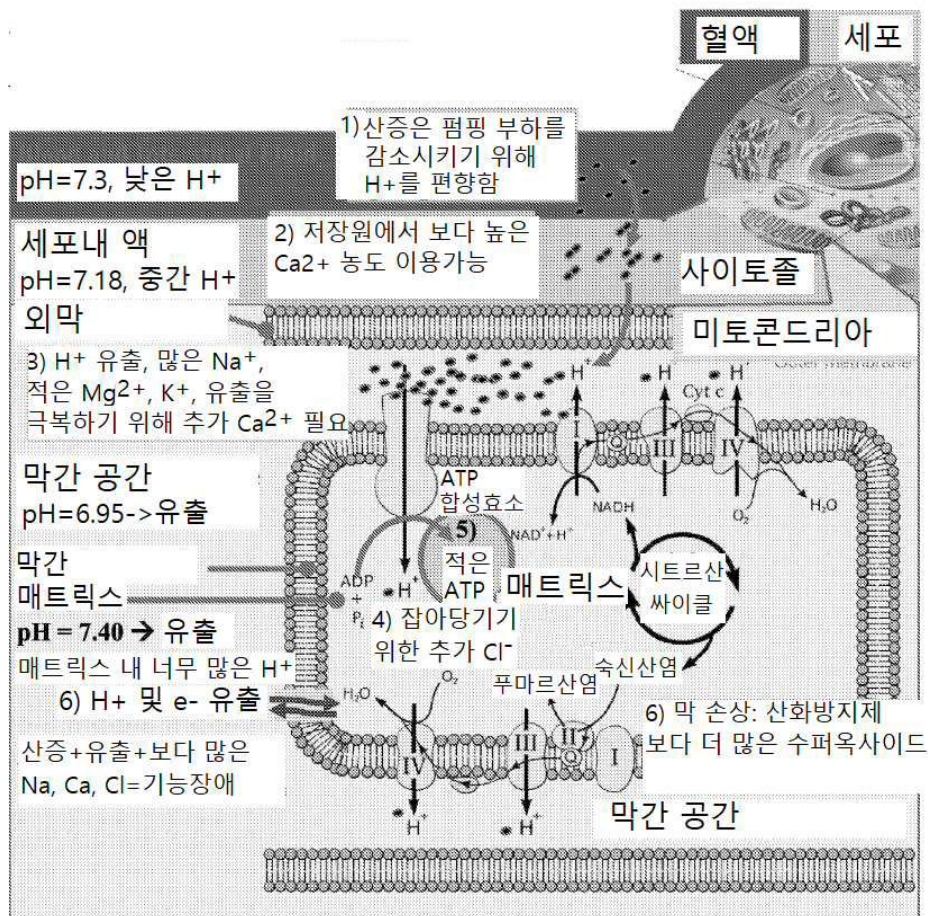
[0219]

도면

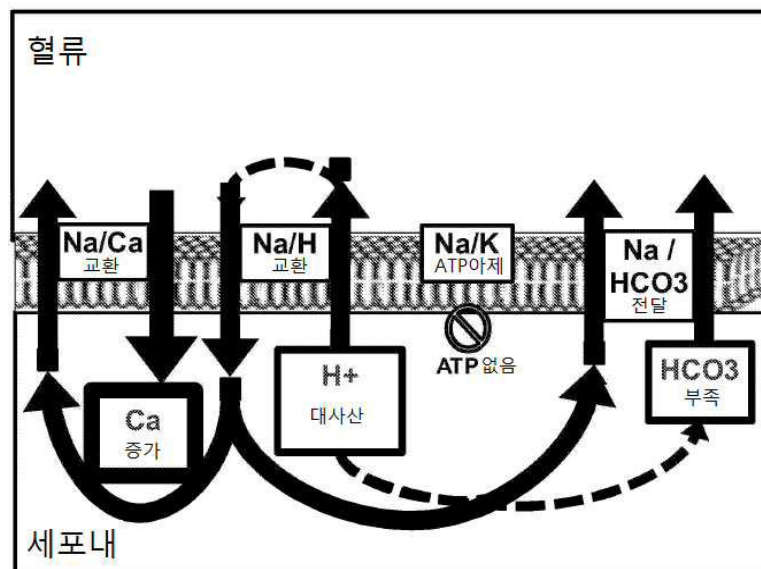
도면1



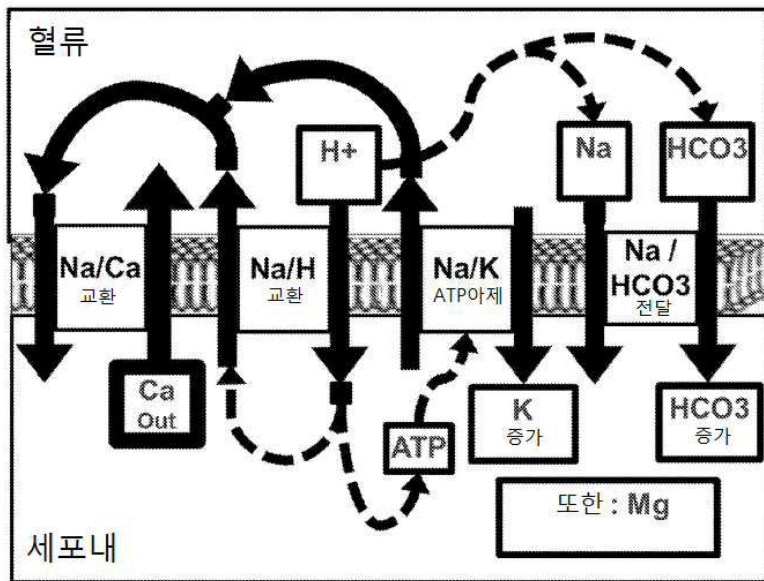
도면2



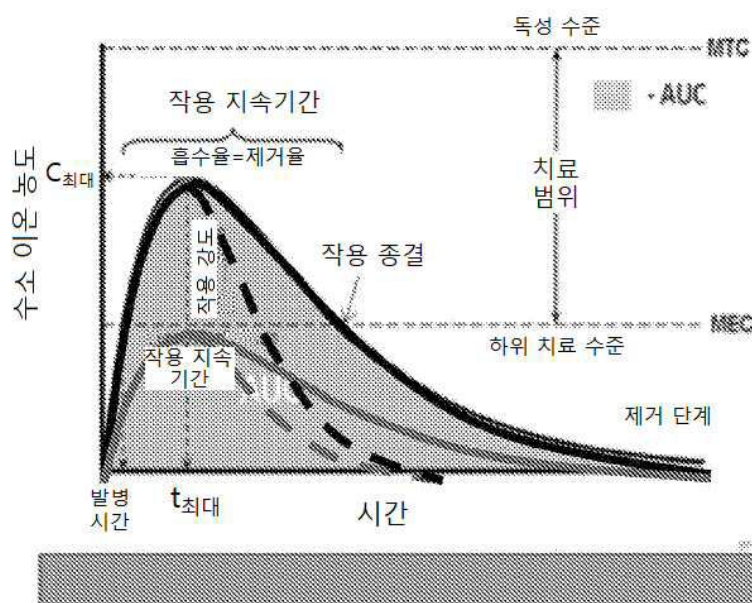
도면3



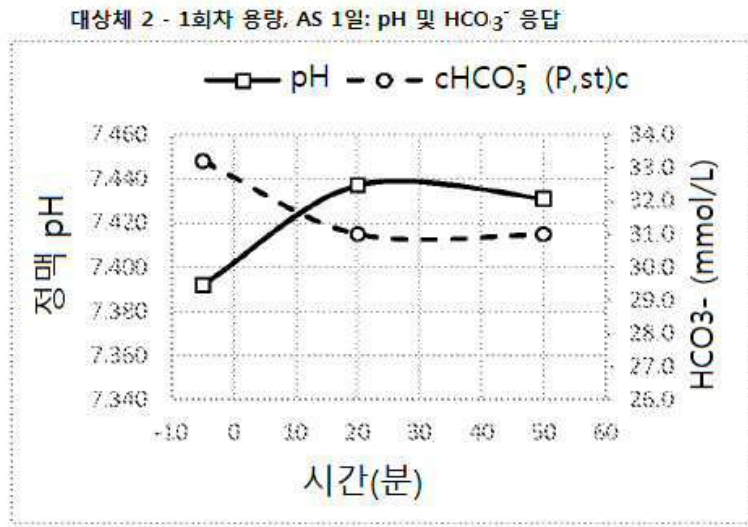
도면4



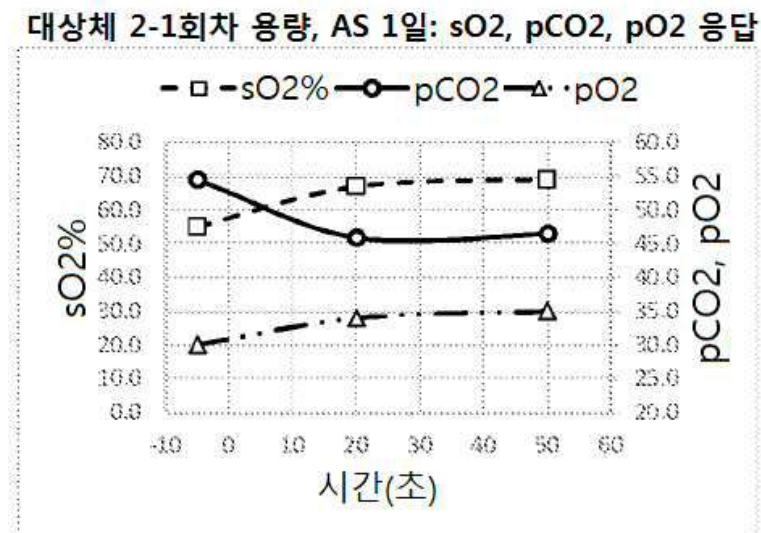
도면5



도면6

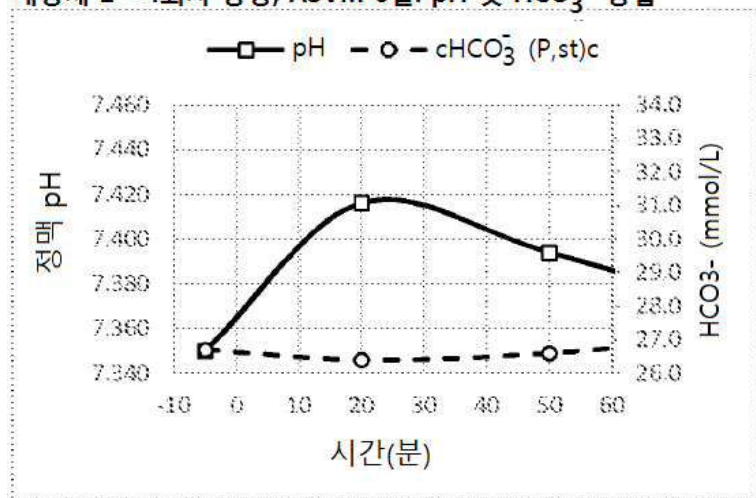


도면7



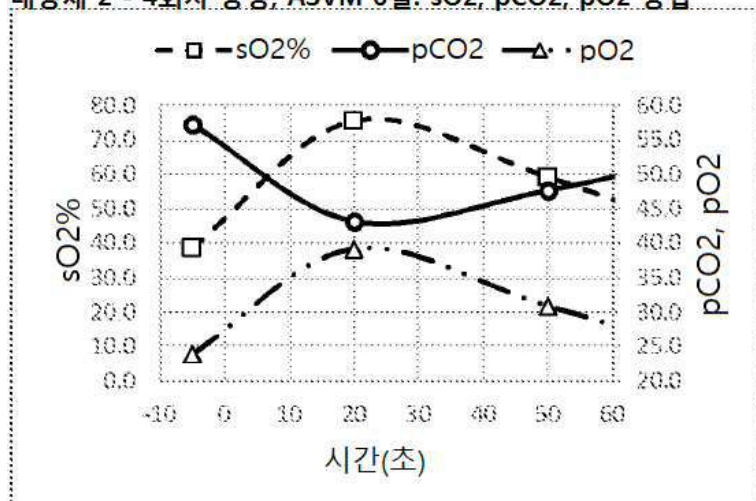
도면8

대상체 2 - 4회차 용량, ASVM 6일: pH 및 HCO_3^- 응답



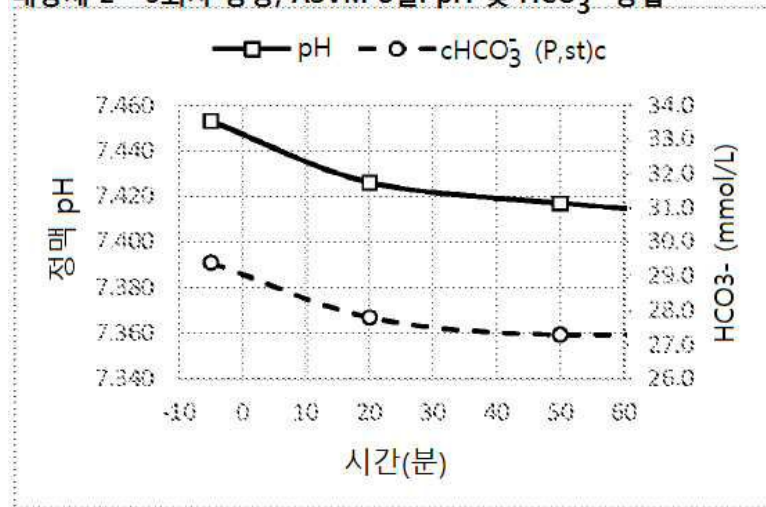
도면9

대상체 2 - 4회차 용량, ASVM 6일: sO_2 , pCO_2 , pO_2 응답



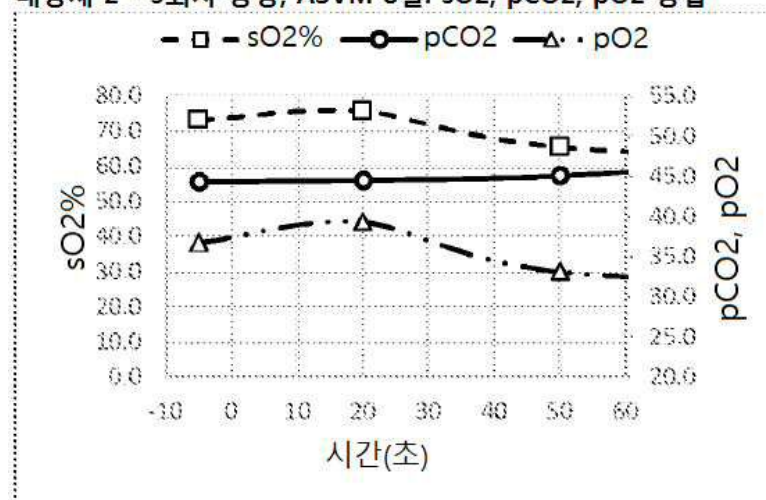
도면10

대상체 2 - 5회차 용량, ASVM 8일: pH 및 HCO_3^- 응답



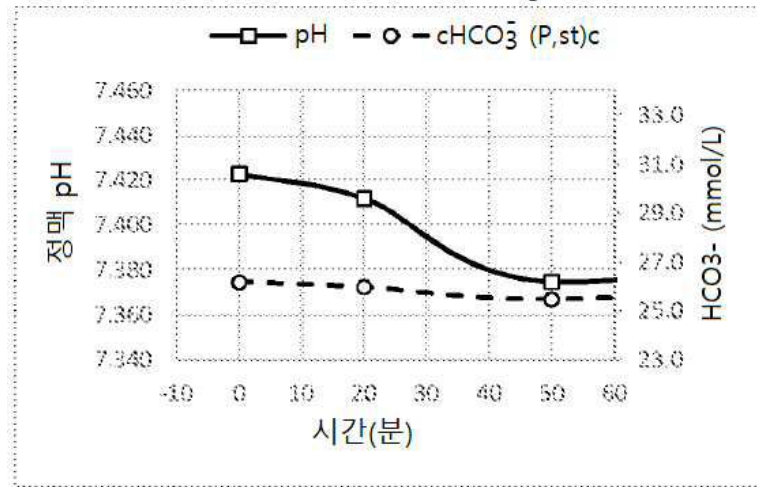
도면11

대상체 2 - 5회차 용량, ASVM 8일: sO_2 , pCO_2 , pO_2 응답



도면12

대상체 3 - 1회차 용량, AS 8일: pH 및 HCO_3^- 응답



도면13

대상체 3 - 1회차 용량, AS 8일: sO₂, pCO₂, pO₂ 응답

