



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2013-0102542  
 (43) 공개일자 2013년09월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 39/395* (2006.01) *C07K 16/40* (2006.01)  
*C07K 16/18* (2006.01) *A61P 1/08* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2013-7004331  
 (22) 출원일자(국제) 2011년07월15일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2013년02월21일  
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2011/002378  
 (87) 국제공개번호 WO 2012/010974  
 국제공개일자 2012년01월26일  
 (30) 우선권주장  
 2010130353 2010년07월21일 러시아(RU)  
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인  
**엡쉬테인, 올레그 일리치**  
 러시아, 127473, 모스크바, 케이브이. 72, 디.3,  
 사모테츠트 페르. 4  
 (72) 발명자  
**엡쉬테인, 올레그 일리치**  
 러시아, 127473, 모스크바, 케이브이. 72, 디.3,  
 사모테츠트 페르. 4  
 (74) 대리인  
**강명구**

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증 치료용 제약학적 복합 조성물 및 치료 방법들**

**(57) 요약**

본 발명은 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된 강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물과 증식형-혈관 이긴장증 (VVD) 및 이의 증상들의 치료에 이의 용도에 관계한다.

(30) 우선권주장

2010130356	2010년07월21일	러시아(RU)
2011127052	2011년07월01일	러시아(RU)
2011127058	2011년07월01일	러시아(RU)

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

a) 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태 및 b) 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 소의 전체 뇌-특이적 단백질 S-100인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 서열 번호: 9, 서열 번호: 10, 서열 번호: 11, 또는 서열 번호: 12를 가진 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 4

청구항 1에 있어서, 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 소의 전체 NO 신타아제에 대한 항체인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 5

청구항 1에 있어서, 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 인간의 전체 NO 신타아제에 대한 항체인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 6

청구항 1에 있어서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C50 동중요법 희석액의 혼합물 형태이며, 그리고 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C50 동중요법 희석액의 혼합물 형태인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 7

청구항 1에 있어서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C200 동중요법 희석액의 혼합물 형태이며, 그리고 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C200 동중요법 희석액의 혼합물 형태인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 8

청구항 1에 있어서, 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C50 동중요법 희석액의 혼합물 형태이며, 그리고 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C50 동중요법 희석액의 혼합물 형태인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 9

청구항 1에 있어서, 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C200 동중요법 희석액의 혼합물 형태이며, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 고휘 운반체상에 주입된 C12, C30, 및 C200 동중요법 희석액의 혼합물 형태인, 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 10

청구항 1에 있어서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 단일클론, 다중클론 또는 천연 항체인 제약학적 복합 조성물.

### 청구항 11

청구항 10에 있어서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 다중클론 항체인, 제약학적 복합 조성물.

**청구항 12**

청구항 1에 있어서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 연속 십진 희석과 함께 매 희석액의 진탕(shaking)으로 준비되는, 제약학적 복합 조성물.

**청구항 13**

청구항 1에 있어서, 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 단일클론, 다중클론 또는 천연 항체인, 제약학적 복합 조성물.

**청구항 14**

청구항 13에 있어서, 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 다중클론 항체인, 제약학적 복합 조성물.

**청구항 15**

청구항 1에 있어서, 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 연속 십진 희석과 함께 매 희석액의 진탕(shaking)으로 준비되는, 제약학적 복합 조성물.

**청구항 16**

청구항 1의 제약학적 복합 조성물을 투여함으로써 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증을 치료하는 방법.

**청구항 17**

청구항 1의 제약학적 복합 조성물을 투여함으로써 CCEAC 테스트로 측정하였을 때 동요병을 감소시키는 방법.

**청구항 18**

청구항 1의 제약학적 복합 조성물을 투여함으로써 CCEAC 테스트로 측정하였을 때 자율 신경계의 불균형에 영향을 안정화시키는 방법.

**청구항 19**

청구항 16-18에 있어서, 제약학적 복합 조성물은 1 내지 2 단위 투약형으로 투여되며, 각 투약형은 일일 1 내지 4회 투여되는, 방법.

**청구항 20**

청구항 19에 있어서, 제약학적 복합 조성물은 1 내지 2 단위 투약형으로 투여되며, 각 투약형은 일일 2회 투여되는, 방법.

**청구항 21**

다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증을 앓는 환자의 치료에 이용되는 제약학적 조성물에 있어서, 이 조성물은 a) 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태 및 b) 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 제공하여 수득하고, 이들 각 형태는 동중요법 기술에 따라 각 수득된 용액을 연속 반복 희석 및 다중 진탕에 의해 준비하고, 그 다음 강화된 용액을 혼합하여 복합하거나, 또는 대안으로 상기 복합된 용액을 캐리어에 주입하거나 용액을 별도로 주입함으로써, 준비되는 제약학적 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물 그리고 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식성-혈관 이긴장증의 치료에 이의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 증식성-혈관 이긴장증 (VVD) (동의어: 신경순환 이긴장증, 신경순환 무력증, 생리전의 불수의적 (psychovegetative) 이상 증상, 자율신경증(vegetative neurosis), 증식성 기능이상 증후군 (VDS); 그리고 증식성 (자율) 신경계 (VNS)의 기능 이상을 특징으로 하는 다양한 원인 증후군)은 유기체내 신체의 대부분의 시스템 (주로 심혈관계)에 영향을 주는 기능적 (비-유기적) 장애다. VVD 피험자의 주요 임상적 이상특징은 시상하부 구조의 프로세스에 관련된 이상특이적 발병으로 인한 다양한 불편함과 다양한 증상 및 증후가 존재한다는 것이다. VVD의 가장 빈번한 증상은 다음과 같다: 심장통, 무력증, 신경 장애들, 두통, 수면 장애, 현기증, 호흡 장애, 빈맥, 극도의 한랭감, 증식성-혈관 발작, 팔 떨림, 내부적 진전(internal tremor), 심장공포증(cardiophobia), 근육통, 관절 통증, 조직 팽창, 심장 허혈, 안면 발열 느낌, 저-등급의 발열, 및 기절.

[0003] 증식성-혈관, 호흡기 및 유기체의 기타 시스템의 조절의 장애에 명백한 증식성 증상은 또한 다수의 질환의 성분일 수 있다: 예를 들면, 고혈압 질환, 내분비 장애들, 만성 허혈성 심장 질환들, 등. 따라서, 증식성-혈관 이긴장증 및 신경순환 이긴장증은 증식성 신경계의 신체형(somatiform) 기능 이상에 전형적인 복합 증후에 근거하여 피험자들에서 규명할 수 있다.

[0004] 증식성-혈관 이긴장증의 복합 증상의 일부분으로, 두통, 현기증, 머리와 귀에서 뒹뒹거림, 전정 기관(vestibular apparatus)의 허약, 현기증 경향 및 동요병을 특징으로 하는 별도의 분리된 뇌혈관 장애들과 구별할 수 있다. 이의 발달의 중심은 뇌 맥관이긴장증으로, 이의 발병 기반은 뇌 혈관 색소의 조절 이상, 과다긴장, 과소긴장 또는 혼합형 특질이다.

[0005] 동요병 (동의어: 멀미(motion sickness), 배멀미, 비행멀미, 차멀미 등)은 다소 오래 지속되며, 다양한 가속의 신체의 움직임에 나타나는 움직임 질환(그리스어: kynesia - 움직임)이다. 움직임의 협동 장애들, 현기증, 메스꺼움, 구토, 창백, 식은땀, 혈압 감소, 부정기적인 심장박동이 동요병에 전형적이다. 심각한 경우, 우울, 무력증, 명석함 장애들이 있을 수 있다. 그러나, 가속이 중단후, 동요병 증상들은 사라진다. 동요병 순간 전정 기관의 상이한 수용체들이 흥분되기 시작하기 때문에, 소뇌는 목, 등, 사지의 다양한 집단의 근육의 색조에 변화를 야기하는 자극을 받고, 따라서 근육 색조의 비대칭과 근육 움직임의 조정에 비대칭이 발생된다. 동요병의 현시는 신경계 또는 전정 분석기의 교감 및 부교감 부분의 과흥분성을 가진 사람들에서 더 표현된다.

[0006] 현기증의 발작 (현기증이 나다)은 교감 및 부교감신경 신경계 사이에 기능적 상호작용이 부교감신경계의 기능의 우월한 방향으로 변화함으로써 대개 일어난다. 이러한 변화들은 혈관 벽의 침투성의 증가와 함께 내부 귀의 혈관운동 교란을 수반하고, 그리고 후속적으로 전정 기관에 내림프의 양의 증가된다. 현기증은 전정 신경 및 전정 달팽기관계의 기능 이상, 척추동물-기저계에서 혈액 순환의 교란, 중추 신경계 (CNS)의 병인을 포함하는 다양한 기원의 전정 기관의 상실의 전형적인 징후이다. 동요병의 현시으로써 현기증은 다음의 3가지 반응 유형을 포함하는 기타 전정-증식성 장애들을 수반한다: 전정-운동 (안구진창 및 일탈 반응들), 전정-감각(현기증을 제외하고 안구진창 (또는 회전후 반응), 보호성 움직임) 그리고 증식성 (메스꺼움, 구토, 다한증, 빈맥, 열이 나는 느낌, 맥박의 떨림 및 혈압).

[0007] 운송수단, 바다 및 비행 멀미 형에서 멀미(동요병)의 치료 및 예방을 위하여 기획된 식물성 재료에 근거한 동종요법 약물 "AVIAMORE" (RU 2113230 C1, A61K 35/78, 1998)이 당업계에 공지되어 있다. 대부분의 경우에 이 약물의 효과는 매우 높지 않다.

[0008] 뇌 특이적 단백질 S-100 에 대한 항혈청에 근거한 향신경성 약물 또한 공지되어 있다(RU 2156621 C1, A61K39/395, 27.09.2000).

[0009] 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식성-혈관 이긴장증의 치료를 위한 바람직한 치료 효과를 가진 새로운 약물에 대한 지속적인 요구가 있다.

[0010] 동종요법 기술에 의해 강화된 항체(활성화된 강화된 형태)의 극히 희석된 형태 (또는 초저용량) 형태의 치료 효과가 본 특허 출원의 발명자, Dr. Oleg I. Epshtein에 의해 발견되었다. U.S. Patent No. 7,582,294에서는 전립선 특이적 항원 (PSA)에 대한 항체의 동종요법적으로 활성화된 형태의 투여에 의해 양성 전립선 비대증 또는 전립선염을 치료하기 위한 약제를 개시한다. U.S. Patent No. 7,700,096에서는 내피 NO-신타아제에 대한 항체의

동종요법적으로 강화된 형태를 개시하고 청구한다.

- [0011] S-100 단백질은 뇌의 희백질, 주로 신경교 및 Schwann 세포들에서 발견되는 세포질 산성 칼슘 결합 단백질이다. 이 단백질은 두 가지 면역학적으로 별개의 소단위, 알파 및 베타로 구성된 몇 가지 동종 또는 이종이량체 이소폼(isoforms)으로 존재한다. S-100 단백질은 뇌졸중에서와 같이 뇌 손상으로 인하여 뇌 병소 및 신경 손상의 진단 및 측정에 도움물질로 사용이 제안되어 왔었다. Yardan et al., Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders, J Pak Med Assoc Vol. 61, No. 3, March 2011, 이는 여기에 참고자료로 편입된다.
- [0012] S-100 단백질에 대한 초저용량(Ultra-low doses)의 항체들은 불안제거, 항-무력증(anti-asthenic), 항-공격적 스트레스-보호성, 항-저산소증, 항-허혈성, 신경보호 및 뇌기능증진성(nootropic) 활성을 보유한 것으로 나타났다. Castagne V. et al., Antibodies to S100 Proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat, J Pharm Pharmacol. 2008, 60(3):309-16; Epshtein O. I., Antibodies to calcium-binding S100B Protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail, Pharmacol Biochem Behav., 2009, 94(1):37-42; Voronina T.A. et al., Chapter 8. Antibodies to S-100 Protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions. In "Animal models in biological psychiatry", Ed. Kalueff A. V. N-Y, "Nova Science Publishers, Inc.", 2006, pp. 137-152, 이들 이들 모두 참고자료로 편입된다.
- [0013] 산화질소 (NO)는 상이한 생물학적 프로세스의 신호생성에 작용하는 것으로 나타난 기체 분자다. 내피-유도된 NO는 혈관 색조 및 혈관과 연관된 질환의 조절에 주요한 분자인 것으로 확인되었다. NO는 단세포 흡착, 혈소판 응집 및 혈관 평활근 증식을 포함하는, 죽상경화증 플라크 형성에 관련된 많은 공정을 억제한다. 내피 NO의 또 다른 중요한 역할은 이의 고유한 대사 산물 및 지질 및 지단백질의 산화 산물에 의해 유도된 산화 스트레스로부터 혈관 벽을 보호하는 것이다. 내피 기능 이상은 아테롬성 죽상경화증의 매우 초기 단계에서 발생된다. 따라서, 국소 NO 이용성의 결핍은 인간에서 아테롬성 죽상경화증을 가속화시키는 최종 공통 경로일 수 있다. 혈관 내피에서 이의 역할에 추가적으로, NO 이용가능성은 지단백질의 대사를 조절하는 것으로 나타났다. NO 대사 산물들의 혈장 농도와 혈장의 전체 그리고 저 밀도 지단백질[LDL] 콜레스테롤 수준 사이에 부정적 상관관계가 보고되었으며, 반면 고밀도 지단백질[HDL]은 과다콜레스테롤혈증 피험자에서 혈관 기능을 개선시킨다. NO의 상실은 질환의 발생에 상당한 영향을 가진다. 진성 당뇨병은 죽상경화증 질환의 가속화된 발달에 의해 주로 야기되는 이환율 및 치사율의 증가와 연관된다. 더욱이, 당뇨병은 손상된 간 기능을 가진다고 보고한다. 인슐린 저항성이 기도 염증을 유도한다고 제한된 바 있다. Habib et al., Nitric Oxide Measurement From Blood To Lungs, Is There A Link? Pak J Physiol 2007;3(1).
- [0014] 산화질소는 산화질소 신타아제 (NO 신타아제)에 의해 L-아르기닌으로부터 내피에 의해 합성된다. NO 신타아제는 구조성 형태 (eNOS) 및 유도성 형태 (iNOS)를 비롯한 상이한 아형 (isoform)으로 발생한다. 구조성 형태는 정상 내피 세포, 뉴런 및 일부 다른 조직 내에 존재한다.
- [0015] **요약**
- [0016] 한 측면에서, 본 발명은 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물을 제공한다.
- [0017] 한 변화에서, 본 발명은 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물을 제공하고, 이때 이 항체는 전체 단백질 S-100 또는 이의 단편들.
- [0018] 한 변화에서, 본 발명은 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태 및 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태, 이때 이 항체는 전체 NO 신타아제 또는 이의 단편들에 대한 것이다.
- [0019] 한 변화에서, 본 발명의 이러한 측면의 제약학적 복합 조성물은 고형 운반체에 주입된 동종요법 희석액 (C12, C30, 및 C50) 또는 (C12, C30 및 C200)의 혼합물 형태의 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함한다. NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 (C12, C30, 및 C50) 또는 (C12, C30 및 C200) 동종요법 희석액의 혼합물 형태이며, 후속적으로 고형 운반체 상에 주입시킬 수 있다.
- [0020] 한 변화에서, 본 발명의 이러한 측면의 제약학적 복합 조성물은 고형 운반체에 주입된 동종요법 희석액 (C12, C30, 및 C50) 또는 (C12, C30 및 C200)의 혼합물 형태의 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함한다. 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 (C12, C30, 및 C50) 또는 (C12, C30 및 C200)

동종요법 희석액의 혼합물 형태이며, 후속적으로 고형 운반체 상에 주입시킬 수 있다.

- [0021] 바람직하게는, 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 단일클론, 다중클론 또는 천연 항체이며, 더욱 바람직하게는, 다중클론 항체이다. 본 발명의 이러한 측면의 한 변화에서, 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 연속 백진법 희석과 함께, 매 희석액의 진탕(shaking)에 의해 준비된다. 수직 진탕이 특별히 고려된다.
- [0022] 바람직하게는, NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 단일클론, 다중클론 또는 천연 항체이며, 더욱 바람직하게는, 다중클론 항체이다. 본 발명의 이러한 측면의 한 변화에서, NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태는 연속 백진법 희석과 함께, 매 희석액의 진탕(shaking)에 의해 준비된다. 수직 진탕이 특별히 고려된다.
- [0023] 또다른 측면에서, 본 발명은 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증의 치료 방법을 제공하는데, 이 방법은 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물을 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0024] 한 변화에서 이 치료 방법은 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태 및 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물을 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 것을 포함하며, 이때 이러한 투여에 의해 CCEAC 테스트의 내성으로 측정하였을 때 멀미의 유의적인 개선된다.
- [0025] 한 변화에서 이 치료 방법은 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태 및 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물을 이를 필요로 하는 피험자에게 투여하는 것을 포함하며, 이때 이러한 복합물의 투여로 CCEAC 테스트에 의해 측정하였을 때, 자율 신경계 균형에 안정화 효과가 상당히 개선된다.
- [0026] 본 발명의 한 변화에서, 1 내지 2 단위 투약형의 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태 및 1 내지 2 단위 투약형의 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태의 투여를 제공하는데, 각 투약형은 일일 1 내지 4회 투여된다. 바람직하게는, 1 내지 2 단위 투약형의 각 항체의 활성화된-강화된 형태는 일일 2회 투여된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0027] 본 발명은 첨부된 청구항에 관하여 정의된다. 청구항에 대하여, 하기의 상용구는 관련 정의를 제공한다.
- [0028] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "항체"는 다른 분자의 특정한 공간적 및 극성 구조에 특이적으로 결합하고, 따라서 상기 구조와 상보성인 것으로 정의되는 면역글로불린을 의미할 것이다. 청구항에서 언급된 항체는 완전한 면역글로불린 또는 이의 단편을 포함할 수 있고, 자연, 다중클론 또는 단일클론일 수 있고, 그리고 다양한 부류와 아이소타입 (isotype), 예를 들면, IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3, IgM 등을 포함할 수 있다. 이의 단편은 Fab, Fv와 F(ab')<sub>2</sub>, Fab' 등을 포함할 수 있다. 단수 "항체"는 복수 "항체들"를 포함한다.
- [0029] 본 명세서에서 언급된 항체에 대하여, 용어 "활성화된-강화된 형태" 또는 "강화된 형태"는 각각, 항체의 임의의 최초 용액의 동종요법 강화의 산물을 표시하는데 이용된다. "동종요법 강화"는 관련 물질의 최초 용액에 동종요법 효능을 부여하는 동종요법 (homeopathy)의 방법의 이용을 표시한다. 비록 이렇게 한정되지 않지만, "동종요법 강화"는 예로써, 외부 처리, 특히 수직 (기계적) 진탕과 합동된 반복된 연속 희석을 수반할 수 있다. 다시 말하면, 항체의 최초 용액은 동종요법 기술에 따라서 각 획득된 용액의 연속 반복 희석 및 복수 수직 진탕에 종속된다. 용매, 바람직하게는, 물 또는 물-에틸 알코올 혼합물에서 항체의 최초 용액의 바람직한 농도는 약 0.5 내지 약 5.0 mg/ml 범위에서 변한다. 각 성분, 다시 말하면, 항체 용액을 제조하기 위한 바람직한 절차는 백진법 동종요법 희석액 C12, C30과 C200에 대등한, 각각 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup>과 100<sup>200</sup> 회 희석된 항체의 일차 매트릭스 용액 (모 톱크 (mother tincture))의 3가지 수성 또는 수성-알코올 희석액의 혼합물의 이용, 또는 백진법 동종요법 희석액 C12, C30과 C50에 대등한, 각각 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup>과 100<sup>50</sup> 회 희석된 항체의 일차 매트릭스 용액 (모 톱크 (mother tincture))의 3가지 수성 또는 수성-알코올 희석액의 혼합물의 이용이다. 동종요법 강화의 실례는 본 발명에 참고문헌으로서 편입되는 U.S. Patent No. 7,572,441과 7,582,294에서 기술된다. 용어 "활성화된-강화된 형태"는 청구항에서 이용되는 반면, 용어 "초저용량"는 실시예에서 이용된다. 용어 "초저용량"는 물질의 동종요

법적으로 희석되고 강화된 형태의 연구와 이용에 의해 산출된 당해 분야의 전문 용어 (a term of art)가 되었다. 용어 "초저용량" 또는 "초저용량들"는 청구항에서 이용된 용어 '활성화된-강화된' 형태를 충실하게 뒷받침하고 상기 용어와 근본적으로 동의어인 것으로 의도된다.

[0030] 다시 말하면, 항체는 3가지 인자가 존재할 때 "활성화된-강화된" 또는 "강화된" 형태에 있다. 먼저, 항체의 "활성화된-강화된" 형태는 동중요법 분야에서 충분히 인정되는 제조 공정의 산물이다. 둘째, 항체의 "활성화된-강화된" 형태는 최신 약리학에서 충분히 인정되는 방법에 의해 결정된 생물학적 활성을 가져야 한다. 셋째, 항체의 "활성화된-강화된" 형태가 나타내는 생물학적 활성은 동중요법 공정의 최종 산물에서 항체의 분자 형태의 존재에 의해 설명될 수 없다.

[0031] 가령, 항체의 활성화되고 강화된 형태는 분자 형태에서 최초, 단리된 항체를 외부 충격, 예를 들면, 기계적 진탕과 결합된 연속 복수 희석에 종속시킴으로써 제조될 수 있다. 농도 감소의 과정에서 외부 처리 역시 예로써, 초음파, 전자기, 또는 기타 물리적 요인에 노출에 의해 달성될 수 있다. 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입되는 V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, U.S. Patent No. 7,229,648과 4,311,897에서는 동중요법 분야에서 동중요법 강화의 충분히 인정되는 방법과 같은 공정을 기술한다. 이러한 절차는 항체의 최초 분자 형태의 분자 농도에서 균일한 감소를 산출한다. 이러한 절차는 원하는 동중요법 효능이 획득될 때까지 반복된다. 개별 항체의 경우에, 필요한 동중요법 효능은 중간 희석액을 원하는 약리학적 모델에서 생물학적 검사에 종속시킴으로써 결정될 수 있다. 비록 이렇게 한정되진 않지만, "동중요법 강화"는 예로써, 외부 처리, 특히 (기계적) 진탕과 합동된 반복된 연속 희석을 수반할 수 있다. 다시 말하면, 항체의 최초 용액은 동중요법 기술에 따라서 각 획득된 용액의 연속 반복 희석 및 복수 수직 진탕에 종속된다. 용매, 바람직하게는, 물 또는 물-에틸 알코올 혼합물에서 항체의 최초 용액의 바람직한 농도는 약 0.5 내지 약 5.0 mg/ml 범위에서 변한다. 각 성분, 다시 말하면, 항체 용액을 제조하기 위한 바람직한 절차는 백진법 동중요법 희석액 C12, C30과 C200에 대등한, 각각  $10^{12}$ ,  $10^{30}$ 과  $10^{200}$  회 희석된 항체의 일차 매트릭스 용액 (모 텅크 (mother tincture))의 3가지 수성 또는 수성-알코올 희석액의 혼합물, 또는 백진법 동중요법 희석액 C12, C30과 C50에 대등한, 각각  $10^{12}$ ,  $10^{30}$ 과  $10^{50}$  회 희석된 항체의 일차 매트릭스 용액 (모 텅크 (mother tincture))의 3가지 수성 또는 수성-알코올 희석액의 혼합물의 이용이다. 원하는 효능을 획득하는 방법의 실례 역시 예로써, U.S. Patent No. 7,229,648과 4,311,897에서 제공되는데, 이들은 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입된다. 본 명세서에서 기술된 항체의 "활성화되고 강화된" 형태에 적용될 수 있는 절차는 하기에 더욱 상세하게 기술된다.

[0032] 인간 개체의 동중요법 치료와 관련하여 상당한 논란이 존재한다. 본 발명이 항체의 "활성화된-강화된" 형태를 획득하기 위해 인정된 동중요법 공정에 의존하긴 하지만, 본 발명은 활성의 증거를 위해 인간 개체에서 동중요법에만 의존하지 않는다. 놀랍게도, 항체의 출발 분자 형태의 연속 복수 희석으로부터 궁극적으로 획득된 용매는 표적 희석액 내에 상기 항체의 분자 형태의 미량 존재와 무관한 확정적인 활성을 갖는 것으로 본 출원의 발명자에 의해 발견되었고 인정된 약리학적 모델에서 충분히 증명되었다. 본 발명에서 제시된 항체의 "활성화된-강화된" 형태는 적절한 시험관내 시험에서, 또는 적절한 동물 모델에서 생체내에서 활성의 충분히 인정된 약리학적 모델에서 생물학적 활성에 대해 조사된다. 하기에 더욱 제시된 이들 실험은 이런 모델에서 생물학적 활성의 증거를 제공한다. 인간 임상 연구는 그 중에서도, 동물 모델에서 관찰된 활성이 인간 요법에 충실히 재현된다는 증거를 제공한다. 인간 연구는 또한, 의학에서 병리학적인 질환으로서 충분히 인정되는 특정한 인간 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 명세서에서 기술된 "활성화되고 강화된" 형태의 유효성의 증거를 제공한다. 또한, 항체의 청구된 "활성화된-강화된" 형태는 단지, 생물학적 활성이 최초, 출발 용액으로부터 남아있는 항체의 분자 형태의 존재에 의해 설명될 수 없는 용액 또는 고형 제조물만을 포함한다. 다시 말하면, 항체의 "활성화된-강화된" 형태가 상기 항체의 최초 분자 형태를 미량 내포할 수도 있는 것으로 고려되긴 하지만, 당업자는 연속 희석후 남아있는 항체의 분자 형태의 극히 낮은 농도로 인하여, 인정된 약리학적 모형에서 관찰된 생물학적 활성이 상기 항체의 남아있는 분자 형태에 기인하는 것으로 타당성 (plausibility) 있게 주장할 수 없다. 본 발명이 임의의 특정 이론에 한정되지 않지만, 본 발명의 항체의 "활성화된-강화된" 형태의 생물학적 활성은 상기 항체의 최초 분자 형태에 기인하지 않는다. 바람직하게는, 항체의 "활성화된-강화된" 형태는 상기 항체의 최초 분자 형태의 농도가 인정된 분석 기술, 예를 들면, 모세관 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피의 검출 한계 미만인 액상 또는 고형 형태이다. 특히 바람직하게는, 항체의 "활성화된-강화된" 형태는 상기 항체의 최초 분자 형태의 농도가 아보가드로 수 (Avogadro number) 미만인 액상 또는 고형 형태이다. 치료 물질의 분자 형태의 약리학에서, 약리학적 반응의 수준이 개체에 투여되거나 시험관내에서 조사된 활성 약물의 농도에 대해 플롯팅 (plotting)되는 용량 반응 곡선 (dose-response curve)을 작성하는 것이 일반적 관례이다. 임의의 검출가능 반

응을 발생시키는 약물의 최소 수준은 역치 용량 (threshold dose)으로 알려져 있다. 바람직하게는, 항체의 "활성화된-강화된" 형태는 만약에 있다면, 소정의 생물학적 모델에서 상기 항체의 분자 형태에 대한 역치 용량보다 낮은 농도에서 분자 항체를 내포하는 것으로 특히 고려된다.

- [0033] 본 출원에서 이용된 테스트는 하기에서 설명한다.
- [0034] (1) **Coriolis에 의한 변속의 지속적인 누적 효과 (CCEAC) 테스트**는 Coriolis 변속 효과에 대한 피험자의 안전성을 탐지하는 테스트를 말하며, 따라서 멀미에 대한 피험자의 민감 수준을 나타낼 수 있다. (*Markaryan et al., Vestibular selection by the method of continuous cumulative effect of accelerations by Coriolis, Military medical magazine, 1966, No. 9, Pages 59-62; Voenizdat, Research Methodologies In Medical And Flight Inspection, 1972*).
- [0035] 테스트 실행 순서는 다음과 같다: 피험자를 Barany 회전 의자에 앉히거나 또는 전기 회전 의자에 앉히는데, 회전 축이 몸을 따라 있도록 앉힌다. 눈을 감는다. 180 deg/sec(2초당 1회 회전)의 속도로 의자를 일정하게 회전시키면서, 15회 회전이 끝날 때 피험자에게 머리를 우측 어깨에서 좌측 어깨로 또는 좌측 어깨에서 우측 어깨로 기울이게 하고, 수직에서 각 방향으로 30도 만큼의 각으로 뒤로 젖히게 한다. 목 근육의 과도한 긴장없이 굴곡을 실행하고, 모든 회전 기간동안 머리를 회전시킨다. 따라서, 어깨에서 어깨로 머리의 모든 움직임은 중간 또는 정점 위치에서 중단없이 2초간 부드럽게 회전시킨다. 기울임 속도는 2초에 상응하는 21 및 22를 말하는 시간 또는 메트로놈으로 조절한다. 첫 야간두부반전(jactatio capitis)으로부터 시작하여 테스트를 시작하는데 필수적인 시간.
- [0036] 테스트 전, 피험자에게 테스트 동안에 일어날 수 있는 임의의 흔들림(swing), 열이 나는 느낌(feeling of heat), 열, 타액분비(salivation), 메스꺼움의 착각 출현에 대하여 보고하도록 하였다. 테스트 전, 몇 가지 머리 움직임 테스트를 시행하도록 피험자에게 지시하고, 피험자들은 진동 움직임의 속도 조절에 대해 편안함을 느끼게 하고, 움직임 시간에 정확한 머리 위치를 취할 수 있도록 한다.
- [0037] CCEAC 테스트를 계속 진행하는 동안 표시된 전정 증식성 장애들 (창백, 다한증, 메스꺼움, 구역질)의 출현은 Coriolis 변속의 효과의 한계 내성 기준이다. 전정-자율 반응 발생 시간은 CCEAC 테스트 시작부터 기록하고 그리고 CCEAC 테스트 실행 완료후 이의 종료 시간을 기록한다. Coriolis 변속의 내성에 대한 테스트는 오전 식후 2시간이내 그리고 일일 1회만 실시하였다. 테스트 하는 날, 피험자는 다른 영향(감압실, 원심기 등)에 더 이상 노출되지 않도록 하였다.
- [0038] (2) **전정-증식성 감각의 장애들의 정량적 평가 방법 (Halle의 등급)**은 CCEAC 테스트 실행동안 발생하는 전정-증식성 증상들(현기증, 메스꺼움, 땀흘림, 피부 창백, 졸음, 등)의 증거(부분)의 평가에 기초한다. 이 기술은 Coriolis 변속의 인간 내성 정도(나쁨, 만족, 양호, 그리고 우수)를 확인할 수 있다. (*Quantitative evaluation of disorders of vestibular-vegetive sensibility, Cosmic biology and aeroastronautics, 1981, No.3, pages 72-75*).
- [0039] (3) **심장 박동 변화(HRV)의 연구**를 이용하여 HRV the Biocom Wellness Scan system에 데이터를 수집한다. AWS, LLC.,에 의해 개발되었고, 그리고 *International standard of European Cardiologists Association and North American Electrophysiology Association (International Task Force consisting of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology, 1996)*에 따라 만들어졌다. (*Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Cir. 1996; 93:1043 1065*).
- [0040] 다음의 장비들이 이용되었다:
- [0041] 1. Window 운영 체계를 갖춘 개인 컴퓨터(PC).
- [0042] 2. 광혈류측정기(Photoplethysmograph) HRM-02 (PPG).
- [0043] 3. 귀 센서(PPG 귀-클립).
- [0044] 4. 소프트웨어 Biocom Wellness Scan Software on CD.
- [0045] 5. 사용 지침 (PDF 양식).
- [0046] 피험자들은 자율 균형 평가를 위한 3가지 테스트를 받는다: 휴식시에 HRV를 5분간 기록; 호흡 테스트; 기립성

(기립성) 테스트.

[0047] **HRV 연구 과정**

- [0048] 1. 테스트 시작 전, 연구자는 피험자에게 각 테스트를 간단하게 설명한다.
- [0049] 2. 피험자는 편안한 자세로 앉는다.
- [0050] 3. 귀 센서는 알코올 용액으로 닦고, 귀볼에 위치시킨다. 테스트 전에 귀걸이 등은 제거해야 한다.
- [0051] 4. 연구자는 실행을 위하여 휴식 상태에서 5분간 HRV(Short-term Resting HRV Test)를 기록한다.
- [0052] 5. 연구자들은 지침에 따라 테스트를 진행한다.
- [0053] 6. 테스트를 마친 직후, 데이터를 데이터베이스에 기록하고, 연구자는 호흡(Metronome Breathing Test) 또는 기립성 테스트중 하나를 그 다음 테스트로 선택한다.
- [0054] 7. 연구자들은 호흡 또는 기립성 테스트를 하기 위한 지침에 따른다.
- [0055] 8. 테스트를 마친 즉시, 데이터를 데이터베이스에 기록하고, 그리고 연구자는 이 테스트가 적절하게 진행되었는지를 판단하기 위하여 모든 실행된 테스트의 결과들을 검토한다.
- [0056] 9. 데이터 검토가 끝날 때, 테스트를 종료하고, 귀 센서를 피험자의 귀에서 떼어낸다.

[0057] **휴식 상태에서 5-분간의 HRV 기록 과정**

[0058] 단기 HRV 테스트를 이용하여 자율 신경계의 교감 및 부교감신경 가지 사이에 균형을 평가한다. 도발적인 행동 없이 앉은 자세에서 실행되는 광혈류측정(photoplethysmography) 기록이다. 테스트 동안, 연구 참가자는 HRV의 유효한 매개변수들을 얻기 위하여 분당 최소한 9회 호흡 속도로 무작위로 호흡하도록 지시를 받는다. 다음 HRV 매개변수들을 계산한다:

- [0059] 1. 시간 영역에서 매개변수들은 다음과 같다:
  - [0060] (a) HR, 분당 박동(BPM)으로 측정하였을 때 심장 박동의 평균 값.
  - [0061] (b) 평균 NN, 밀리세컨드로 측정되는 박동간(inter-bit) 간격의 평균 값.
  - [0062] (c) SDNN, NN 간격의 표준 편차. 체공근의 양은 스펙트럼 분석에서 전체 에너지에 수학적으로 등가이기 때문에, SDNN은 가변성을 담당하는 모든 순환 요소들을 반영한다. SDNN의 실제 값은 기록의 길이에 따라 달라진다-기록이 길수록, SDNN 값이 높다. 따라서, 실제, 상이한 시간 간격에서 계산된 SDNN 값을 비교하는 것이 불가능하다. SDNN은 밀리세컨드(milliseconds)로 측정된다.
  - [0063] (d) RMS-SD, 연속적인 NN 간격 사이에 차이의 체공근이다. 이 지표는 심장의 부교감신경 조절과 연관된 심장 박동 가변성의 고-빈도 성분을 평가한다. RMS-SD는 밀리세컨드(milliseconds)로 측정된다.
- [0064] HRV의 모든 시간 매개변수는 테스트 동안 기록된 정상 동(sinus) 심장 박동으로 인하여 정상적인 박동 간 간격(NN)에서 계산된다.
- [0065] 2. 빈도 영역의 매개변수들은 다음과 같다:
  - [0066] (a) 전체 에너지(TP)는 0 내지 0.4 Hz 범위의 에너지 스펙트럼 밀도의 평가이다. 이 지표는 자율 신경계의 전반적인 활성을 반영하고, 그때 교감 활성은 최고의 투자에 기여한다. 전체 에너지는  $ms^2$ 로 계산된다.
  - [0067] (b) 초장파(VLF)는 0.0033 내지 0.04 Hz 범위의 에너지 스펙트럼 밀도이다. 이 지표의 생리학적 성질은 다양한 느린 기전의 조절의 전체 활동의 지표이다. VLF는  $ms^2$ 로 계산된다.
  - [0068] (c) 저주파(LF)는 0.04 내지 0.15 Hz 범위의 에너지 스펙트럼 밀도이다. 이 수치는 교감신경과 부교감신경 활성 모두를 반영한다. HRV의 장기 기록에서 교감신경 활성의 우수한 지표이다. 부교감신경 영향은 호흡 속도가 분당 9회 미만의 호흡인 경우에 LF로 나타낸다. LF는  $ms^2$ 로 계산된다.
  - [0069] (d) 고주파(HF)는 0.15 내지 0.4 Hz 범위의 에너지 스펙트럼 밀도이다. 이 지표는 부교감신경 활성을 반영한다. HF는 호흡으로 야기되는 NN 간격의 변이(호흡성 동성 부정맥(RSA:respiratory sinus arrhythmia)으로도

알려진 현상)에 대응하기 때문에 "호흡" 성분으로도 알려져 있다. 숨을 들이마시는 동안 심장 박동이 증가되고, 내쉬는 동안 감소된다. HF는 $ms^2$ 로 계산된다.

[0070] (e) LF/HF 비율은 LF 및 HF 범위에서 에너지 스펙트럼 밀도 사이의 비율이다. 이 지표는 교감신경 및 부교감신경 활성화 사이에 전반적인 균형을 반영한다. 이 지수의 높은 값은 교감신경 활성화가 우세하다는 것을 나타내고, 최저인 경우- 부교감신경이 우세하다는 것을 나타낸다. LF/HF 비율은 표준 단위로 계산된다.

[0071] (f) 표준화된 저주파(LF norm)는 VLF 없이 LF와 TP 사이의 절대값의 비율이다. 이 지수는 전반적인 에너지 스펙트럼에서 VLF 영향의 효과를 최소화시키고, 그리고 교감신경 조절에서 변화를 강조한다. HLF norm는 비율로 계산된다.

[0072] (g) 표준화된 고주파(HF norm)는 VLF 없이 HF와 TP 사이의 절대값 비율이다. 이 지수는 전반적인 에너지 스펙트럼에서 VLF 영향의 효과를 최소화시키고, 그리고 부교감신경 조절에서 변화를 강조한다. HF norm는 비율로 계산된다.

[0073] 주파수 HRV 매개변수들은 고속 푸리에 변환(FFT)에 의해 계산된 에너지 스펙트럼 밀도(PSD)로부터 계산된다.

[0074] (5) **호흡 테스트의 설명.** 이 테스트는 자율 신경계의 부교감신경 가치를 평가하기 위하여 기획된 것이다. 이 테스트는 심장 율동의 부교감신경 조절의 양성 자극을 제공한다.

[0075] 이 테스트하는 동안, 분당 6회의 호흡 빈도로 깊고 고르게 호흡하도록 피험자에게 지시한다. 테스트하는 동안, 대화, 기침, 한숨 등과 같이 임의의 호흡에 영향을 줄 수 있는 임의의 행동을 배제시키는 것이 중요하다. 이러한 간섭은 심장 박동에 원치않는 변동을 야기할 수 있고, 결과를 왜곡시킬 수 있다. 스크린 상에 나타난 대상의 움직임에 따라 1분간 호흡하도록 피험자에게 지시하였다. 다음의 테스트 매개변수들을 계산한다:

[0076] 1. 최소 HR (bpm);

[0077] 2. 최대 HR (bpm);

[0078] 3. HR의 표준 편차 (bpm);

[0079] 4. HR max/HR min의 평균 비율 (E/I 비율); 그리고

[0080] 5. 테스트하는 동안 HR의 최대 변이 (bpm).

[0081] (6) **기립성 테스트의 설명.** 이 테스트를 이용하여 심장 율동의 부교감신경 조절 효과를 평가한다. 이 테스트는 피험자의 신체의 위치에서 변화에 근거한다. 피험자는 앉은 자세에서 편안하게 있어야만 한다. 1분간 심장 주기를 기록한 후, 임의의 갑작스런 움직임없이 피험자에게 일어나라고 지시한다. 테스트하는 동안 심장 율동을 지속적으로 모니터한다. 기저 수준 및 일어나는 행동을 기록하는 목적은 신체 위치의 변화로 인한 심장 주기에서 불규칙한 전이 과정을 평가하는 것이다. 심장 박동이 안정될 때까지 심장 박동을 모니터한다. 다음의 테스트 매개변수들을 계산한다:

[0082] 1. 30:15 비율(이 비율은 일어선 후 처음 15초 동안 최대 심장 박동 값과 일어난 후 또는 운동 반응후 처음 30초 동안의 최소 심장 박동 값 사이의 비율, c.u.).

[0083] 2. 회복 후 최대 HR 값을 얻는데 소요되는 시간(또는 반응 시간, sec.).

[0084] 3. 기저 수준의 75% 수준으로 HR을 얻는 시간(또는 안정화 시간, sec.).

[0085] 4. 최저 HR 값(b/p/s).

[0086] 5. 최대 HR 값(b/p/s).

[0087] (7) **기능적 상태의 자존감(WBAM).** 이 테스트는 3가지 유형의 주관적 상태의 수치적 특징화를 허용한다: 특정 양식을 이용하여 평가되는 웰빙(웰빙), 활동 및 기분(WBAM). 양식에는 반대 의미의 단어로 된 30개 쌍의 단어들과 이들 사이에 등급이 있다. 자기 상태의 주관적 평가에 따라, 7개 등급에 하나 또는 다른 특징의 정도를 표기한다. 숫자 기호는 다음을 설명한다: 1-2, 7-8, 13-14, 19-20, 25-26 - 웰빙, 3-4, 9-10, 15-16, 21-22, 27-28 - 활동, 5-6, 11-12, 17-18, 23-24, 29-30 - 기분. 웰빙 및 기분의 결과를 처리할 때, 좌측에서 우측으로

로 7에서 9까지 지정하고, 활동은 우측에서 좌측으로 기록한다. (Doskin, et al., *The Test Of differentiate Self-esteem Of Functional State, Psychological questions, 1973, No.6, pages 141-145*).

[0088] 각 특징(웰빙, 활동, 기분)에서, 평균 산술적 값을 계산하였고, 이의 오차 및 표준 편차를 계산하였다. 주관적인 상태를 완전히 평가하는 것이 가능하다. 평균 산술적 값은 기능적 상태 및 행동 능력의 직접적인 주관적 특징이며, 그리고 한 집단의 특징내에 평가의 분산 양(표준 편차)에 의해 발견된 결과의 유효성에 대해 판단할 수 있다.

[0089] (8) **정신측정(Psychometric) 테스트.** 이 테스트는 V. Yu. Rybnikov교수에 지도하에 Central Research Institute of Shipbuilding for Russian Defense Ministry에서 "Livability and health care of personnel of Navy"로 개발된 컴퓨터 프로그램 "OKO" (operational control of the operator)을 이용하여 실행한다.

[0090] 다음의 정신 생리학적 매개변수들을 측정한다:

[0091] · 움직이는 대상에 대한 반응(RMO);

[0092] · 단순 운동 반응 시간 (SMRT);

[0093] · 집중 범위 (RA); 그리고

[0094] · 집중 지속 시간 (AS).

[0095] 정신생리학적 지표들의 높은 변이성으로 인하여, 이 측정은 수차례 시행하고, 그 다음 전체 과정의 평균 산술적인 값을 계산한다. 특히, SMRT 평가는 50회 반복하였다, RMO - 20회, RA 및 AS - 5 회. 이들은 또한 RMO 테스트에서 20개의 값을 계산하고, 표적에 타격 수는 정확한 타격의 비율로 계산하였다. AS 테스트에서, 테스트 실행의 평균 시간, 피험자에 의해 실행된 총 횟수에서 정확하게 답변한 횟수의 비율을 연구하였다.

[0096] 지표들을 통합하기 위하여, 테스트 실행의 평균 시간에 대해 정확한 답변 비율을 나누어 계산된 주의력 안정 인자(ASF)를 측정하였다.

[0097] (9) **움직이는 대상에 대한 반응 (RMO).** 움직이는 대상에 대한 반응은 자극에 대한 피험자의 반응을 측정하고, 그리고 뇌 피질에서 흥분 및 억제 과정의 균형에 대한 평가를 한다. 반응의 본질은 대상의 신속한 움직임을 미리-고정된 점에서 중단시키는데 필수적이다. 이를 위하여, 연구자가 멀리서 조정할 수 있는 전자-스톱위치를 적용시킬 수 있고, 연구가가 멀리서 버튼을 누름으로써 피험자는 "0" 표시에 정확하게 멈추어야 한다. 이 테스트는 PC에서 특정 컴퓨터 프로그램을 이용하여 또한 실행할 수 있다. 피험자의 반응은 다음과 같을 수 있다: 미숙(immature)-손이 전자-스톱위치의 "0" 표시에 도달하지 않거나, 지연(delayed) - 손이 "0" 표시를 넘어설 때, 정확(accurate) - 손이 표시 "0"에 멈추었을 때. 각 미숙 또는 지연된 반응은 절대 단위로 정량화 특징을 가진다. 실행된 테스트 결과를 평가하기 위하여, 상대적으로 정확한 답변을 계산하고(전체 반응의 %로), 뿐만 아니라 모든 나타난 반응의 평균 산술 및 평균 대수 값을 계산한다(Zheglov, et al., *The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, page 192*).

[0098] (10) **빛 신호에서 단순한 감각운동 반응 또는 단순 운동 반응 시간 (SMRT).** 단순 운동 반응 시간은 신경 프로세스의 강도를 특징화하는 기술이다. 단순 감각운동 반응에서, 두 가지 정신적인 행동을 구별할 수 있다: 지각력(percipiency)(반응의 감각 순간) 및 응답 움직임(운동 성분). SMRT 평가는 통상적인 방식(chronoreflexometers 이용) 뿐만 아니라 특별한 컴퓨터 프로그램을 이용하여 실시할 수 있다. 테스트 전, 연구자는 피험자에게 테스트의 규정을 설명한다. 그 다음 피험자를 의자에 앉히고, chronoreflexometer 앞 테이블에 피험자의 손을 얹고, 나가있는 손의 손가락을 대응하는 버튼에 둔다. 피험자가 준비되면, 의사-연구자는 명령을 내리고, 3-10초후 장치를 켜다. 피험자의 임무는 신호 개시후 가능한 빨리 버튼을 눌러 응답하고, 전구를 끈다. 모니터 스크린상에 있는 특정 대상이 출현하는 순간부터 피험자가 조절판(키보드 또는 마우스)에 있는 버튼을 누르기 전까지의 단순 운동 반응 시간(밀리세컨드)을 측정한다. SMRT는 일반적으로 50회 실시하여 측정하고, 지표의 산술 평균 값을 측정한다(Zheglov, et al., *The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, page192*).

- [0099] (11) **Harvard 스텝-테스트.** 이는 불리한 효과에 대해 심혈관계의 반응을 확인하는 기능적 테스트이며, 그리고 특히 Coriolis 변속 충격에서, 2-분간의 Harvard 스텝-테스트를 이용하였다(V. L. Karpman, et.al., 1988; Novicov, et al, Study methods in physiology of military labour. Guidance, 1993, page 240).
- [0100] 이 기술은 스쿼트(squats) 자세의 실행에서 자율 전환의 평가 및 심장 박동을 정상화하기 위한 신체의 회복 가능성의 평가에 근거한다.
- [0101] 스텝-테스트의 값은 격렬하고 충분한 근육 운동후 회복 과정의 속도를 특징화한다. 박동이 빨리 회복될수록, (P2 + P3 + P4)의 값은 낮아지고, 따라서 스텝 테스트 지수는 더 높아진다.
- [0102] 운동선수에서 이 지수는 비-운동선수보다 항상 더 높다. 이 지수는 약물 독성이 있는 피험자에서 감소되는 것으로 예상된다. 동시에, 지수의 증가는 약물이 신체의 기능 비축을 증가시키고, 그리고 운동 작용을 포함한 어려운 환경 충격을 견디어내는 능력을 나타낸다.
- [0103] 이 테스트는 분당 30회 속도로 2분간 피험자가 스쿼트를 실시하도록 함으로써 진행한다. 스쿼트 후 2, 3 및 4분 시점에 박동은 매분 첫 30초에 측정한다. 스텝-테스트 지수는 다음 식을 이용하여 계산하였다:
- [0104] Harvard 스텝-테스트 지수 = \* 100 / (2+3+4)\*2,
- [0105] 이때 \*는 초당 스쿼트 시간; 2, 3, 4는 회복 기간의 2, 3, 4분에서 박동 빈도, \* - 곱하기.
- [0106] 약물이 운전자를 포함한 멀미를 하는 사람들에게 할당된 사실로 인하여, 사람에 의한 책임 조작 기능을 수행하는데 있어서 안전성이 평가되었다. 조작 유형의 활동의 질에 대한 주요 지표를 결정하기 위하여, 중추 신경계의 기능적 상태(조정 및 응답 시스템의 상태, 활동의 미세한 운동 성분들의 고 효율을 제공하는 시스템 뿐만 아니라 주의력 시스템)의 심도있는 연구가 실행되었다 .
- [0107] (12) **Stange 테스트.** Stange 테스트의 본질은 최대 깊이 들여마시는 것의 3/4로 3회 숨을 들이쉬 후 숨을 참는 것이다. 테스트하기 전에, 피험자의 코를 클립으로 집거나 또는 피험자의 손가락으로 코를 눌러 잡도록 하였다. 피험자가 숨을 참는 시간 길이를 스톱워치로 기록하였다(Zheglov, et al, The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, page 192).
- [0108] 이 테스트는 3-5분의 간격을 두고 2회 측정할 수 있다. 이 테스트는 다음과 같이 숨의 길이로 평가한다:
- [0109] · 39 초 미만. - 불충분;
- [0110] · 40-9초 - 충분;
- [0111] · 50 초 이상 -양호.
- [0112] (13) **Gench 테스트.** 이 테스트 실행의 본질은 3회의 호흡후 호기때 숨을 참는 것이다(Zheglov, et al., The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors, 1990, page 192). 엎드린 자세에서 Gench 테스트를 실행할 때, 건강한 피험자의 경우 숨을 참는 기간은 25-30 초이다. 걷기 후 (30초당 44 m) 반복할 때, 숨을 참는 기간은 17-22초로 감소하고, 신체 기능적 결함이 있는 경우, 최대 5-15 초로 감소한다. 테스트 평가는 다음과 같이 실시하였다:
- [0113] 34 초 미만 - 불충분;
- [0114] 3539 초 - 충분;
- [0115] 40 초 이상 양호.
- [0116] 한 측면에서, 본 발명은 a) NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 b) 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 제약학적 복합 조성물을 제공한다. 상기에서 제시한 바와 같이, 복합물의 각 개별 성분들은 이의 고유의 개별 의학 용도에 대해 일반적으로 알려져 있다. 그러나, 본 출원의 발명자들은 복합물의 투여가 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증의 치료에 현저하게 유용하다는 놀라운 사실을 발견하였다.

- [0117] 또다른 측면에서, 본 발명은 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 동시에 친화력 정제된 초저용량의 항체로 유기체에 삽입함으로써, 증식형-혈관 이긴장증 및 이의 증상들의 치료 방법을 제공한다.
- [0118] 바람직하게는, 치료 목적을 위하여, 제약학적 복합 조성물은 일일 1회 내지 4회 투여되며, 각 투여는 복합물의 1 내지 2개 단위 투약형을 포함한다.
- [0119] 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증의 치료 목적으로 본 출원의 제약학적 조성물은 주로 1:1 용적비로 활성 성분들을 함유한다.
- [0120] 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증의 치료 목적으로, 제약학적 조성물의 성분들은 별도로 투여될 수 있다. 그러나, 용액 및/또는 고형 투약형(정제)중 하나의 형태로 복합된 성분들의 동시 투여가 바람직하며, 이때 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와, 따라서 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 포함한다.
- [0121] 또한, 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증을 치료하는 동안, 용액 및 고형 투약형(정제)의 두 가지 형태에 두 가지 별도로 조제된 약물 형태로 공개된 제약학적 조성물의 별도 및 동시 제공(유기체로 섭취)하는 것도 가능하며, 이때 각 약형은 내피 NO-신타아제 또는 S-100 단백질에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태를 함유한다.
- [0122] 의학 산물은 주로 다음과 같이 조제된다.
- [0123] 본 발명의 제약학적 복합 조성물은 액상 형태 또는 고형 형태일 수 있다. 제약학적 조성물 내에 포함된 항체의 각각의 활성화되고 강화된 형태는 동종요법 분야에서 인정되는 공정을 통해 상기 항체의 최초 분자 형태로부터 제조된다. 출발 항체는 예로써, 본 발명에 참고문헌으로 편입되는 *Immunotechniques, G. Frimel, M., "Meditsyna", 1987, p. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and Recombinant antibodies, 30 years after" by Laffly E., Sodyer R. - 2005 - Vol. 14. - N 1-2. P.33-55*에서 기술된 바와 같은 공지된 공정에 따라 제조된 단일클론, 또는 다중클론 항체일 수 있다.
- [0124] 단일클론 항체는 예로써, 하이브리도마 기술에 의해 획득될 수 있다. 이러한 공정의 최초 단계는 다중클론 항체 제조의 과정에서 이미 개발된 원리에 기초된 면역화를 포함한다. 작업의 추가 단계는 동일한 특이성을 갖는 항체의 클론을 산출하는 하이브리드 세포의 생산을 수반한다. 이들의 개별 단리는 다중클론 항체 제조의 경우와 동일한 방법을 이용하여 수행된다.
- [0125] 다중클론 항체는 동물의 활성 면역화에 의해 획득될 수 있다. 이러한 목적으로, 예로써 적절한 동물 (가령, 토끼)은 뇌-특이적 단백질 S-100 및 내피 NO-신타아제의 적절한 항원의 일련의 주사가 제공된다. 동물의 면역계는 상응하는 항체를 산출하고, 이들은 공지된 방식으로 동물로부터 회수된다. 이러한 절차는 단일특이적 항체-풍부한 혈청의 제조를 가능하게 한다. 원하는 경우에, 항체를 내포하는 혈청은 예로써, 친화성 크로마토그래피, 염침전에 의한 분별, 또는 이온-교환 크로마토그래피를 이용하여 정제될 수 있다. 결과의 정제된, 항체-농축된 혈청은 항체의 활성화된-강화된 형태의 제조를 위한 출발 물질로서 이용될 수 있다. 용매, 바람직하게는, 물 또는 물-에틸 알코올 혼합물에서 항체의 결과의 최초 용액의 바람직한 농도는 약 0.5 내지 약 5.0 mg/ml 범위에서 변한다.
- [0126] 각 성분을 제조하기 위한 바람직한 절차는 백진법 동종요법 희석액 C12, C30과 C200에 대등한, 각각  $10^{12}$ ,  $10^{30}$ 과  $10^{200}$  회 희석된 항체의 일차 매트릭스 용액의 3가지 수성-알코올 희석액의 혼합물의 이용이다. 고형 제형을 제조하기 위해, 고형 캐리어는 동종요법 공정에 의해 획득된 원하는 희석액으로 처리된다. 본 발명의 복합의 고형 단위 제형을 획득하기 위해, 캐리어 매스는 각 희석액이 주입 (impregnation)된다. 주입의 양쪽 순서는 원하는 복합 제형을 제조하는데 적절하다.
- [0127] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 복합물을 포함하는 활성화된-강화된 형태의 조제물을 위한 출발 물질은 0.5 내지 5.0 mg/ml 농도의 초기(매트릭스) 용액내 뇌-특이적 단백질 S-100과 내피 NO 신타아제에 대한 다중클론 항체들이며, 활성화된-강화된 형태의 후속 제조에 이용된다.
- [0128] 제약학적 조성물 바람직하게는 다중클론 항체들을 준비하기 위하여, 뇌-특이적 단백질 S-100 및 내피 NO 신타아제에 대한 다중클론 항체들을 이용한다.
- [0129] 내피 NO 신타아제에 대한 다중클론 항체들은 토끼의 면역주사용 면역원(항원)으로 어쥬번트와 다음의 서열을 가

진 소의 내피 NO 신타아제의 전체 분자를 이용하여 수득한다:

[0130] 서열 번호: 1  
 [0131] Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Gly Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys  
 [0132] 1 5 10 15  
 [0133] Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly  
 [0134] 16 20 25 30  
 [0135] Pro Ala Ser Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Pro Ala  
 [0136] 31 35 40 45  
 [0137] Thr Pro His Ala Pro Asp His Ser Pro Ala Pro Asn Ser Pro Thr  
 [0138] 46 50 55 60  
 [0139] Leu Thr Arg Pro Pro Glu Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn  
 [0140] 61 65 70 75  
 [0141] Trp Glu Leu GLys er Ile Thr Tyr Asp Thr Leu Cys Ala Gln Ser  
 [0142] 76 80 85 90  
 [0143] Gln Gln Asp Gly Pro Cys Thr Pro Arg Cys Cys Leu GLys er Leu  
 [0144] 91 95 100 105  
 [0145] Val Leu Pro Arg Lys Leu Gln Thr Arg Pro Ser Pro Gly Pro Pro  
 [0146] 106 110 115 120  
 [0147] Pro Ala Glu Gln Leu Leu Ser Gln Ala Arg Asp Phe Ile Asn Gln  
 [0148] 121 125 130 135  
 [0149] Tyr Tyr Ser Ser Ile Lys Arg Ser GLys er Gln Ala His Glu Glu  
 [0150] 136 140 145 150  
 [0151] Arg Leu Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala Ser Thr Gly Thr Tyr  
 [0152] 151 155 160 165  
 [0153] His Leu Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala Lys Gln Ala Trp  
 [0154] 166 170 175 180  
 [0155] Arg Asn Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp Gly Lys Leu  
 [0156] 181 185 190 195  
 [0157] Gln Val Phe Asp Ala Arg Asp Cys Ser Ser Ala Gln Glu Met Phe  
 [0158] 196 200 205 210  
 [0159] Thr Tyr Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly Asn  
 [0160] 211 215 220 225  
 [0161] Leu Arg Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Ala Pro Gly Arg  
 [0162] 226 230 235 240  
 [0163] Gly Asp Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly

[0164]	241	245	250	255
[0165]	Tyr Arg Gln Gln Asp GLys er Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val			
[0166]	256	260	265	270
[0167]	Glu Ile Thr Glu Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn			
[0168]	271	275	280	285
[0169]	Gly Arg Phe Asp Val Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu			
[0170]	286	290	295	300
[0171]	Ala Pro Glu Leu Phe Val Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val			
[0172]	301	305	310	315
[0173]	Pro Leu Glu His Pro Thr Leu Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu			
[0174]	316	320	325	330
[0175]	Arg Trp Tyr Ala Leu Pro Ala Val Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile			
[0176]	331	335	340	345
[0177]	Gly Gly Leu Glu Phe Ser Ala Ala Pro Phe Ser Gly Trp Tyr Met			
[0178]	346	350	355	360
[0179]	Ser Thr Glu Ile Gly Thr Arg Asn Leu Cys Asp Pro His Arg Tyr			
[0180]	361	365	370	375
[0181]	Asn Ile Leu Glu Asp Val Ala Val Cys Met Asp Leu Asp Thr Arg			
[0182]	376	380	385	390
[0183]	Thr Thr Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala Ala Val Glu Ile Asn			
[0184]	391	395	400	405
[0185]	Leu Ala Val Leu His Ser Phe Gln Leu Ala Lys Val Thr Ile Val			
[0186]	406	410	415	420
[0187]	Asp His His Ala Ala Thr Val Ser Phe Met Lys His Leu Asp Asn			
[0188]	421	425	430	435
[0189]	Glu Gln Lys Ala Arg Gly Gly Cys Pro Ala Asp Trp Ala Trp Ile			
[0190]	436	440	445	450
[0191]	Val Pro Pro Ile Ser GLys er Leu Thr Pro Val Phe His Gln Glu			
[0192]	451	455	460	465
[0193]	Met Val Asn Tyr Ile Leu Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Gln Pro Asp			
[0194]	466	470	475	480
[0195]	Pro Trp Lys Gly Ser Ala Thr Lys Gly Ala Gly Ile Thr Arg Lys			
[0196]	481	485	490	495
[0197]	Lys Thr Phe Lys Glu Val Ala Asn Ala Val Lys Ile Ser Ala Ser			
[0198]	496	500	505	510
[0199]	Leu Met Gly Thr Leu Met Ala Lys Arg Val Lys Ala Thr Ile Leu			

[0200]	511	515	510	525
[0201]	Tyr Ala Ser Glu Thr Gly Arg Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Gln Leu			
[0202]	526	530	535	540
[0203]	Gly Arg Leu Phe Arg Lys Ala Phe Asp Pro Arg Val Leu Cys Met			
[0204]	541	545	550	555
[0205]	Asp Glu Tyr Asp Val Val Ser Leu Glu His Glu Ala Leu Val Leu			
[0206]	556	560	565	570
[0207]	Val Val Thr Ser Thr Phe Gly Asn Gly Asp Pro Pro Glu Asn Gly			
[0208]	571	575	580	585
[0209]	Glu Ser Phe Ala Ala Ala Leu Met Glu Met Ser Gly Pro Tyr Asn			
[0210]	586	590	595	600
[0211]	Ser Ser Pro Arg Pro Glu Gln His Lys Ser Tyr Lys Ile Arg Phe			
[0212]	601	605	610	615
[0213]	Asn Ser Val Ser Cys Ser Asp Pro Leu Val Ser Ser Trp Arg Arg			
[0214]	616	620	625	630
[0215]	Lys Arg Lys Glu Ser Ser Asn Thr Asp Ser Ala Gly Ala Leu Gly			
[0216]	631	635	640	645
[0217]	Thr Leu Arg Phe Cys Val Phe Gly Leu GLY Ser Arg Ala Tyr Pro			
[0218]	646	650	655	660
[0219]	His Phe Cys Ala Phe Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg Leu Glu Glu			
[0220]	661	665	670	675
[0221]	Leu Gly Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp Glu Leu			
[0222]	676	680	685	690
[0223]	Cys Gly Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Lys Ala Ala Phe			
[0224]	691	695	700	705
[0225]	Gln Ala Ser Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Glu Ala Lys Ala			
[0226]	706	710	715	720
[0227]	Ala Ala Gln Asp Ile Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln			
[0228]	721	725	730	735
[0229]	Arg Tyr Arg Leu Ser Thr Gln Ala Glu Gly Leu Gln Leu Leu Pro			
[0230]	736	740	745	750
[0231]	Gly Leu Ile His Val His Arg Arg Lys Met Phe Gln Ala Thr Val			
[0232]	751	755	760	765
[0233]	Leu Ser Val Glu Asn Leu Gln Ser Ser Lys Ser Thr Arg Ala Thr			
[0234]	766	770	775	780
[0235]	Ile Leu Val Arg Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Gly Leu Gln Tyr			

[0236]	781	785	790	795
[0237]	Gln Pro Gly Asp His Ile Gly Ile Cys Pro Pro Asn Arg Pro Gly			
[0238]	796	800	805	810
[0239]	Leu Val Glu Ala Leu Leu Ser Arg Val Glu Asp Pro Pro Pro Pro			
[0240]	811	815	820	825
[0241]	Thr Glu Ser Val Ala Val Glu Gln Leu Glu Lys GLys er Pro Gly			
[0242]	826	830	835	840
[0243]	Gly Pro Pro Pro Ser Trp Val Arg Asp Pro Arg Leu Pro Pro Cys			
[0244]	841	845	850	855
[0245]	Thr Leu Arg Gln Ala Leu Thr Phe Phe Leu Asp Ile Thr Ser Pro			
[0246]	856	860	865	870
[0247]	Pro Ser Pro Arg Leu Leu Arg Leu Leu Ser Thr Leu Ala Glu Glu			
[0248]	871	875	880	885
[0249]	Pro Ser Glu Gln Gln Glu Leu Glu Thr Leu Ser Gln Asp Pro Arg			
[0250]	886	890	895	900
[0251]	Arg Tyr Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr Leu Leu Glu			
[0252]	901	905	910	915
[0253]	Val Leu Glu Gln Phe Pro Ser Val Ala Leu Pro Ala Pro Leu Leu			
[0254]	916	920	925	930
[0255]	Leu Thr Gln Leu Pro Leu Leu Gln Pro Arg Tyr Tyr Ser Val Ser			
[0256]	931	935	940	945
[0257]	Ser Ala Pro Asn Ala His Pro Gly Glu Val His Leu Thr Val Ala			
[0258]	946	950	955	960
[0259]	Val Leu Ala Tyr Arg Thr Gln Asp Gly Leu Gly Pro Leu His Tyr			
[0260]	961	965	970	975
[0261]	Gly Val Cys Ser Thr Trp Leu Ser Gln Leu Lys Thr Gly Asp Pro			
[0262]	976	980	985	990
[0263]	Val Pro Cys Phe Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro			
[0264]	991	995	1000	1005
[0265]	Asp Pro Tyr Val Pro Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile			
[0266]	1006	1010	1015	1020
[0267]	Ala Pro Phe Arg Gly Phe Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu			
[0268]	1021	1025	1030	1035
[0269]	Ser Lys Gly Leu Gln Pro Ala Pro Met Thr Leu Val Phe Gly Cys			
[0270]	1036	1140	1145	1050
[0271]	Arg Cys Ser Gln Leu Asp His Leu Tyr Arg Asp Glu Val Gln Asp			

[0272]	1051	1155	1160	1065
[0273]	Ala Gln Glu Arg Gly Val Phe Gly Arg Val Leu Thr Ala Phe Ser			
[0274]	1066	1170	1175	1080
[0275]	Arg Glu Pro Asp Ser Pro Lys Thr Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg			
[0276]	1081	1185	1190	1095
[0277]	Thr Glu Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu Cys Leu Glu Arg			
[0278]	1096	1100	1105	1110
[0279]	Gly His Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala Thr Ser Val			
[0280]	1111	1115	1120	1125
[0281]	Leu Gln Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp Met Glu			
[0282]	1126	1130	1135	1140
[0283]	Leu Asp Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln			
[0284]	1141	1145	1150	1155
[0285]	Arg Tyr His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu			
[0286]	1156	1160	1165	1170
[0287]	Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg			
[0288]	1171	1175	1180	1185
[0289]	His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro			
[0290]	1186	1190	1195	1200
[0291]	Asp Thr Pro Gly Pro			
[0292]	1201	1205		
[0293]	NO 신타아제에 대한 다중 클론 항체들은 다음의 서열의 인간 내피 NO 신타아제의 전체 분자를 이용하여 수득할 수 있다:			
[0294]	서열 번호: 2			
[0295]	Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys			
[0296]	1	5	10	15
[0297]	Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly			
[0298]	16	20	25	30
[0299]	Pro Ala Thr Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Ser Leu			
[0300]	31	35	40	45
[0301]	Leu Pro Pro Ala Pro Glu His Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Thr			
[0302]	46	50	55	60
[0303]	Gln Pro Pro Glu Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn Trp Glu			
[0304]	61	65	70	75
[0305]	Val GLys er Ile Thr Tyr Asp Thr Leu Ser Ala Gln Ala Gln Gln			

[0306]	76	80	85	90
[0307]	Asp Gly Pro Cys Thr Pro Arg Arg Cys Leu GLys er Leu Val Phe			
[0308]	91	95	100	105
[0309]	Pro Arg Lys Leu Gln Gly Arg Pro Ser Pro Gly Pro Pro Ala Pro			
[0310]	106	110	115	120
[0311]	Glu Gln Leu Leu Ser Gln Ala Arg Asp Phe Ile Asn Gln Tyr Tyr			
[0312]	121	125	130	135
[0313]	Ser Ser Ile Lys Arg Ser GLys er Gln Ala His Glu Gln Arg Leu			
[0314]	136	140	145	150
[0315]	Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala Ala Thr Gly Thr Tyr Gln Leu			
[0316]	151	155	160	165
[0317]	Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala Lys Gln Ala Trp Arg Asn			
[0318]	166	170	175	180
[0319]	Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp Gly Lys Leu Gln Val			
[0320]	181	185	190	195
[0321]	Phe Asp Ala Arg Asp Cys Arg Ser Ala Gln Glu Met Phe Thr Tyr			
[0322]	196	200	205	210
[0323]	Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly Asn Leu Arg			
[0324]	211	215	220	225
[0325]	Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Cys Pro Gly Arg Gly Asp			
[0326]	226	230	235	240
[0327]	Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr Arg			
[0328]	241	245	250	255
[0329]	Gln Gln Asp Gly Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile			
[0330]	256	260	265	270
[0331]	Thr Glu Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg			
[0332]	271	275	280	285
[0333]	Phe Asp Val Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Pro Pro			
[0334]	286	290	295	300
[0335]	Glu Leu Phe Leu Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu			
[0336]	301	305	310	315
[0337]	Glu His Pro Thr Leu Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp			
[0338]	316	320	325	330
[0339]	Tyr Ala Leu Pro Ala Val Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly			
[0340]	331	335	340	345

[0341]	Leu Glu Phe Pro Ala Ala Pro Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr
[0342]	346                      350                      355                      360
[0343]	Glu Ile Gly Thr Arg Asn Leu Cys Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile
[0344]	361                      365                      370                      375
[0345]	Leu Glu Asp Val Ala Val Cys Met Asp Leu Asp Thr Arg Thr Thr
[0346]	376                      380                      385                      390
[0347]	Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala Ala Val Glu Ile Asn Val Ala
[0348]	391                      395                      400                      405
[0349]	Val Leu His Ser Tyr Gln Leu Ala Lys Val Thr Ile Val Asp His
[0350]	406                      410                      415                      420
[0351]	His Ala Ala Thr Ala Ser Phe Met Lys His Leu Glu Asn Glu Gln
[0352]	421                      425                      430                      435
[0353]	Lys Ala Arg Gly Gly Cys Pro Ala Asp Trp Ala Trp Ile Val Pro
[0354]	436                      440                      445                      450
[0355]	Pro Ile Ser GLys er Leu Thr Pro Val Phe His Gln Glu Met Val
[0356]	451                      455                      460                      465
[0357]	Asn Tyr Phe Leu Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Gln Pro Asp Pro Trp
[0358]	466                      470                      475                      480
[0359]	Lys Gly Ser Ala Ala Lys Gly Thr Gly Ile Thr Arg Lys Lys Thr
[0360]	481                      485                      490                      495
[0361]	Phe Lys Glu Val Ala Asn Ala Val Lys Ile Ser Ala Ser Leu Met
[0362]	496                      500                      505                      510
[0363]	Gly Thr Val Met Ala Lys Arg Val Lys Ala Thr Ile Leu Tyr Gly
[0364]	511                      515                      510                      525
[0365]	Ser Glu Thr Gly Arg Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Gln Leu Gly Arg
[0366]	526                      530                      535                      540
[0367]	Leu Phe Arg Lys Ala Phe Asp Pro Arg Val Leu Cys Met Asp Glu
[0368]	541                      545                      550                      555
[0369]	Tyr Asp Val Val Ser Leu Glu His Glu Thr Leu Val Leu Val Val
[0370]	556                      560                      565                      570
[0371]	Thr Ser Thr Phe Gly Asn Gly Asp Pro Pro Glu Asn Gly Glu Ser
[0372]	571                      575                      580                      585
[0373]	Phe Ala Ala Ala Leu Met Glu Met Ser Gly Pro Tyr Asn Ser Ser
[0374]	586                      590                      595                      600
[0375]	Pro Arg Pro Glu Gln His Lys Ser Tyr Lys Ile Arg Phe Asn Ser
[0376]	601                      605                      610                      615

[0377] Ile Ser Cys Ser Asp Pro Leu Val Ser Ser Trp Arg Arg Lys Arg  
 [0378] 616 620 625 630  
 [0379] Lys Glu Ser Ser Asn Thr Asp Ser Ala Gly Ala Leu Gly Thr Leu  
 [0380] 631 635 640 645  
 [0381] Arg Phe Cys Val Phe Gly Leu GLys er Arg Ala Tyr Pro His Phe  
 [0382] 646 650 655 660  
 [0383] Cys Ala Phe Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg Leu Glu Glu Leu Gly  
 [0384] 661 665 670 675  
 [0385] Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp Glu Leu Cys Gly  
 [0386] 676 680 685 690  
 [0387] Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Gln Ala Ala Phe Gln Ala  
 [0388] 691 695 700 705  
 [0389] Ala Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Asp Ala Lys Ala Ala Ala  
 [0390] 706 710 715 720  
 [0391] Arg Asp Ile Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln Arg Tyr  
 [0392] 721 725 730 735  
 [0393] Arg Leu Ser Ala Gln Ala Glu Gly Leu Gln Leu Leu Pro Gly Leu  
 [0394] 736 740 745 750  
 [0395] Ile His Val His Arg Arg Lys Met Phe Gln Ala Thr Ile Arg Ser  
 [0396] 751 755 760 765  
 [0397] Val Glu Asn Leu Gln Ser Ser Lys Ser Thr Arg Ala Thr Ile Leu  
 [0398] 766 770 775 780  
 [0399] Val Arg Leu Asp Thr Gly Gly Gln Glu Gly Leu Gln Tyr Gln Pro  
 [0400] 781 785 790 795  
 [0401] Gly Asp His Ile Gly Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Gly Leu Val  
 [0402] 796 800 805 810  
 [0403] Glu Ala Leu Leu Ser Arg Val Glu Asp Pro Pro Ala Pro Thr Glu  
 [0404] 811 815 820 825  
 [0405] Pro Val Ala Val Glu Gln Leu Glu Lys Gly Ser Pro Gly Gly Pro  
 [0406] 826 830 835 840  
 [0407] Pro Pro Gly Trp Val Arg Asp Pro Arg Leu Pro Pro Cys Thr Leu  
 [0408] 841 845 850 855  
 [0409] Arg Gln Ala Leu Thr Phe Phe Leu Asp Ile Thr Ser Pro Pro Ser  
 [0410] 856 860 865 870  
 [0411] Pro Gln Leu Leu Arg Leu Leu Ser Thr Leu Ala Glu Glu Pro Arg  
 [0412] 871 875 880 885

[0413]	Glu Gln Gln Glu Leu Glu Ala Leu Ser Gln Asp Pro Arg Arg Tyr
[0414]	886                      890                      895                      900
[0415]	Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr Leu Leu Glu Val Leu
[0416]	901                      905                      910                      915
[0417]	Glu Gln Phe Pro Ser Val Ala Leu Pro Ala Pro Leu Leu Leu Thr
[0418]	916                      920                      925                      930
[0419]	Gln Leu Pro Leu Leu Gln Pro Arg Tyr Tyr Ser Val Ser Ser Ala
[0420]	931                      935                      940                      945
[0421]	Pro Ser Thr His Pro Gly Glu Ile His Leu Thr Val Ala Val Leu
[0422]	946                      950                      955                      960
[0423]	Ala Tyr Arg Thr Gln Asp Gly Leu Gly Pro Leu His Tyr Gly Val
[0424]	961                      965                      970                      975
[0425]	Cys Ser Thr Trp Leu Ser Gln Leu Lys Pro Gly Asp Pro Val Pro
[0426]	976                      980                      985                      990
[0427]	Cys Phe Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro Asp Pro
[0428]	991                      995                      1000                      1005
[0429]	Ser Leu Pro Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile Ala Pro
[0430]	1006                      1010                      1015                      1020
[0431]	Phe Arg Gly Phe Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys
[0432]	1021                      1025                      1030                      1035
[0433]	Gly Leu Gln Pro Thr Pro Met Thr Leu Val Phe Gly Cys Arg Cys
[0434]	1036                      1140                      1145                      1050
[0435]	Ser Gln Leu Asp His Leu Tyr Arg Asp Glu Val Gln Asn Ala Gln
[0436]	1051                      1155                      1160                      1065
[0437]	Gln Arg Gly Val Phe Gly Arg Val Leu Thr Ala Phe Ser Arg Glu
[0438]	1066                      1170                      1175                      1080
[0439]	Pro Asp Asn Pro Lys Thr Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg Thr Glu
[0440]	1081                      1185                      1190                      1095
[0441]	Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu Cys Leu Glu Arg Gly His
[0442]	1096                      1100                      1105                      1110
[0443]	Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala Thr Asn Val Leu Gln
[0444]	1111                      1115                      1120                      1125
[0445]	Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp Met Glu Leu Asp
[0446]	1126                      1130                      1135                      1140
[0447]	Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln Arg Tyr
[0448]	1141                      1145                      1150                      1155

[0449] His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu Val Thr  
 [0450] 1156 1160 1165 1170  
 [0451] Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln Leu  
 [0452] 1171 1175 1180 1185  
 [0453] Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr  
 [0454] 1186 1190 1195 1200  
 [0455] Asn Ser Pro  
 [0456] 1201 1203

[0457] NO 신타아제에 대한 다중클론 항체를 획득하기 위하여, 예를 들면, 다음의 서열들로부터 선택된 내피 NO 신타아제 단편을 이용하는 것 또한 가능하다:

[0458] 서열 번호: 3  
 [0459] Pro Trp Ala Phe  
 [0460] 1192 1195  
  
 [0461] 서열 번호: 4  
 [0462] Gly Ala Val Pro  
 [0463] 1189 1192  
 [0464] 서열 번호: 5  
 [0465] Arg  
 [0466] 1185  
 [0467] His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro  
 [0468] 1186 1190 1195 1200  
 [0469] Asp Thr Pro Gly Pro  
 [0470] 1201 1205  
  
 [0471] 서열 번호: 6  
 [0472] Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro  
 [0473] 11941195 1200  
 [0474] Asp Thr Pro Gly Pro  
 [0475] 1201 1205  
  
 [0476] 서열 번호: 7  
 [0477] His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp

[0478]	1186	1190	1195	1196
[0479]	서열 번호: 8			
[0480]	His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro			
[0481]	1186	1190	1195	1200
[0482]	Asp Thr Pro Gly Pro			
[0483]	1201	1205		

- [0484] 출발 다중클론 항체의 제조를 위한 예시적인 절차는 하기와 같이 기술될 수 있다. 혈액 샘플링 전 7-9일에서, 토끼 혈류에서 다중클론 항체의 수준을 증가시키기 위해 원하는 항원의 1-3회 정맥내 주사를 토끼에게 한다. 면역화 시에, 혈액 샘플은 항체 수준을 검사하기 위해 채취된다. 전형적으로, 가용성 항원의 면역 반응의 최대 수준이 상기 항원의 첫 번째 주사후 40 내지 60일 내에 달성된다. 첫 번째 면역화 주기의 완결 시에, 토끼는 30-일 재활 기간을 가지고, 그 이후 다른 1-3회 정맥내 주사로 재-면역화가 수행된다.
- [0485] 원하는 항체를 내포하는 항혈청을 획득하기 위해, 면역화된 토끼의 혈액은 토끼로부터 수집되고 50ml 원심분리 튜브 내에 배치된다. 튜브 측면에 형성된 산물 덩어리는 나무 주걱으로 제거되고, 그리고 막대가 튜브 중심에서 덩어리 내로 배치된다. 혈액은 이후, 약 4°C의 온도에서 하룻밤 동안 냉장고 내에 배치된다. 그 다음날, 주걱 위에 덩어리가 제거되고, 그리고 남아있는 액체는 분당 13,000회전으로 10분 동안 원심분리된다. 상층액 유체는 표적 항혈청이다. 획득된 항혈청은 전형적으로 황색이다. 20%의 NaN<sub>3</sub> (무게 농도)가 0.02%의 최종 농도로 항혈청에 첨가되고, 그리고 이용에 앞서 -20°C의 온도에서 동결 상태에서 또는 -70°C의 온도에서 NaN<sub>3</sub> 없이 보관된다. 항혈청으로부터 표적 항체를 분리하기 위해, 하기 고품 상 흡수 서열이 적절하다:
- [0486] (a) 10 ml의 토끼 항혈청은 0.15 M NaCl로 2배 희석되고, 그 이후 6.26g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>가 첨가되고, 혼합되고, 4°C에서 12-16시간 동안 배양된다;
- [0487] (b) 침전물은 원심분리에 의해 제거되고, 10ml의 인산염 완충액에 희석되고, 그리고 실온에서 하룻밤 동안 동일한 완충액에 대해 투석된다;
- [0488] (c) 침전물이 원심분리에 의해 제거된 이후, 용액이 인산염 완충액에 의해 균형화된 DEAE-셀룰로오스 칼럼에 적용된다;
- [0489] (d) 항체 분획물은 280 nm에서 용리액의 광학 밀도(optical density)를 측정함으로써 결정된다.
- [0490] 단리된 가공되지 않은 항체는 크로마토그래피 매체의 불용성 매트릭스 상에 위치한 내피 NO 신타아제에 대한 획득된 항체를 부착함으로써 친화성 크로마토그래피 방법, 이후 농축된 수성 염 용액에 의한 용리를 이용하여 정제할 수 있다.
- [0491] 결과의 완충 용액은 항체의 활성화되고 강화된 형태를 제조하는데 이용되는 동종요법 희석 공정을 위한 최초 용액으로서 이용된다. 내피 NO 신타아제에 대한 항원-정제된 다중클론 토끼 항체의 초기 매트릭스 용액의 바람직한 농도는 0.5 내지 5.0 mg/ml, 바람직하게는 2.0 내지 3.0 mg/ml이다.
- [0492] 뉴런 및 교세포들(성상세포 및 희돌기 교세포)에 의해 발현되는 뇌-특이적 S100 단백질은 직접적으로, 또는 다른 단백질들과 상호작용을 통하여, CNS에서 정상적인 뇌 기능, 학습 및 기억 과정에 영향을 주거나, 뉴우런의 증가 및 생존력, 신경 조직 및 다른 조직들에서 대사 과정의 조절을 포함하는 기능의 유지에 지향하는 다수의 기능을 실행한다. 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 다중클론 항체들을 획득하기 위하여, 뇌-특이적 단백질 S-100을 이용하며, 이의 물리적 그리고 화학적 성질들은 *M. V. Starostin, S. M. Sviridov, Neurospecific protein S-100, Progress of Modern Biology, 1977, Vol. 5, P. 170-178*의 논문에서 설명하고; *M. B. Shtark, Brain-Specific Protein Antigens and Functions of Neuron, "Medicine", 1985; P.12-14*에서도 찾아볼 수 있다. 뇌-특이적 단백질 S-100은 다음과 같이, 황소의 뇌 조직으로부터 제거할 수 있다:
- [0493] - 액화 질소에서 냉동된 황소 뇌 조직을 특별한 제분기를 이용하여 분말로 전환시키고;

- [0494] - 균질화 및 추출 완충액을 이용하여 1:3 (weight/volume)의 비율로 단백질을 추출하고;
- [0495] - 균질화물(homogenate)은 60℃에서 10분간 가열하고, 그 다음 얼음조에서 4℃로 냉각시키고;
- [0496] - 원심분리를 이용하여 변열성(thermolabile) 단백질을 제거하고;
- [0497] - 이 단계에서 황산암모늄 분획을 실행하여, 침전된 단백질을 후속적으로 제거하고;
- [0498] - 100% 포화 황산암모늄을 이용하여 pH를 4.0으로 강하시킴으로써 S-100 단백질을 함유하는 분획을 침전시키고; 원하는 분획은 원심분리로 수집하고;
- [0499] - 침전물은 EDTA 및 멸균토탄산을 함유하는 최소 완충액 용적에 용해시키고, 침전물은 탈이온화된 물로 투석시키고, 동결건조시킨다;
- [0500] - 산성 단백질의 분획후, 이온-교환 배지, DEAE-셀룰로오스 DE-52 그 다음 DEAE-세파텍스 A-50에 의해 크로마토그래피하고;
- [0501] - S-100 단백질을 함유하는 수집된 투석된 분획은 세파텍스 G-100 상에서 겔 여과에 의해 분자량에 따라 나누고;
- [0502] - 정제된 S-100 단백질을 투석하고, 동결건조시킨다.
- [0503] 정제된 뇌-특이적 단백질 S-100의 분자량은 21000 D이다.
- [0504] 아스파르트산 및 글루타민산의 고농도로 인하여, 뇌-특이적 단백질 S-100은 상당한 산성이며, 이의 확인을 위해 실행하는 불연속 폴리아크릴아미드 겔 완충 시스템에서 전기삼투동안(electroendosmosis) 극 음극(anode) 위치를 차지한다.
- [0505] S-100 단백질에 대한 다중클론 항체들은 어쥬번트를 이용한 내피 NO 신타아제에 대해 설명한 방법과 유사한 방법으로 또한 획득할 수 있다. S-100 단백질의 온전한 분자는 토끼 면역화를 위한 면역원(항원)으로 이용할 수 있다:
- [0506] 소의 S100B (서열 번호: 9)
- [0507] Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Val Val Ala Leu Ile Asp Val Phe
- [0508] 1 5 10 15
- [0509] His Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys
- [0510] 16 20 25 30
- [0511] Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu
- [0512] 31 35 40 45
- [0513] Glu Glu Ile Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr
- [0514] 46 50 55 60
- [0515] Leu Asp Ser Asp Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met
- [0516] 61 65 70 75
- [0517] Ala Phe Val Ala Met Ile Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu
- [0518] 76 80 85 90
- [0519] His Glu
- [0520] 91 92
- [0521] 인간 S100B (서열 번호: 10)

[0522] Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Met Val Ala Leu Ile Asp Val Phe  
 [0523] 1 5 10 15  
 [0524] His Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys  
 [0525] 16 20 25 30  
 [0526] Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu  
 [0527] 31 35 40 45  
 [0528] Glu Glu Ile Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr  
 [0529] 46 50 55 60  
 [0530] Leu Asp Asn Asp Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met  
 [0531] 61 65 70 75  
 [0532] Ala Phe Val Ala Met Val Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu  
 [0533] 76 80 85 90  
 [0534] His Glu  
 [0535] 91 92

[0536] 인간 S100A1 (서열 번호: 11)

[0537] Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val  
 [0538] 1 5 10 15  
 [0539] Phe His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser  
 [0540] 16 20 25 30  
 [0541] Lys Lys Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe  
 [0542] 31 35 40 45  
 [0543] Leu Asp Ala Gln Lys Asp Val Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys  
 [0544] 46 50 55 60  
 [0545] Glu Leu Asp Glu Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr  
 [0546] 61 65 70 75  
 [0547] Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe  
 [0548] 76 80 85 90  
 [0549] Trp Glu Asn Ser  
 [0550] 91 94

[0551] 소의 S100A1 (서열 번호: 12)

[0552] Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val  
 [0553] 1 5 10 15  
 [0554] Phe His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser  
 [0555] 16 20 25 30

[0556]	Lys Lys Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe
[0557]	31 35 40 45
[0558]	Leu Asp Ala Gln Lys Asp Ala Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys
[0559]	46 50 55 60
[0560]	Glu Leu Asp Glu Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr
[0561]	61 65 70 75
[0562]	Val Val Leu Val Ala Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe
[0563]	76 80 85 90
[0564]	Trp Glu Asn Ser
[0565]	91 94

[0566] 항혈청을 수득하기 위하여, 뇌-특이적 S-100 단백질 또는 온전한 Freund 어췌번트와 함께 운반 물질로써 메틸화된 소의 혈청알부민과 복합된 S-100 단백질의 복합물(항원)을 준비하고, 이를 책정된 뇌-특이적 단백질 S-100에 추가하고, 실험 동물-토끼의 등 부분 피부 아래 1-2ml의 양으로 주사한다. 8일째와 15일째 반복 면역주사한다. 26일째와 28일째 채혈한다(예를 들면, 귀 정맥으로부터).

[0567] 수득된 항혈청 역가는 1:500 1:1000이며, 신경 조직의 추출물과 함께 단일 침강소(precipitin)밴드를 형성하지만, 이중 체의 추출물과는 반응하지 않고, 그리고 순수 단백질 S-100과 신경 조직 추출 모두와 단일 침강소 피크를 형성하는데, 이는 수득된 항혈청이 단일특이적임을 나타낸다.

[0568] 상기 복합의 각 성분의 활성화되고 강화된 형태는 가급적, 외부 충격 (external impact)과 결합된, 약 0.5 내지 약 5.0 mg/ml의 범위에서 용매, 바람직하게는, 물 또는 물-에틸 알코올 혼합물에서 항체의 최초 용액의 농도로 시작하여, 중성 용매의 9 분율 (십진법 희석의 경우), 또는 99 분율 (백진법 희석의 경우), 또는 999 분율 (천진법 희석의 경우)에서 각 이전 용액 (최초 용액으로 시작)의 1 분율의 연속 희석에 의한 비례적 농도 감소의 방법을 이용한 동종요법 강화 (potentization)에 의해 최초 용액으로부터 제조될 수 있다. 바람직하게는, 외부 충격은 각 희석액의 복수 수직 진탕 (dynamization)을 수반한다. 바람직하게는, 필요한 효능 수준, 또는 희석 인자까지 각 차후 희석을 위해 개별 용기가 이용된다. 이러한 방법은 동종요법 분야에서 충분히 인정된다. 예로써, 본 발명에 전제로서 참고문헌으로 편입되는 V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, p. 14-29를 참조한다.

[0569] 가령, 12-백진법 희석액 (C12로 표시됨)을 제조하기 위해, 예로써 2.5 mg/ml의 농도를 갖는 뇌-특이적 단백질 S-100 (또는 내피 NO-신타아제)에 대한 항체의 최초 매트릭스 용액의 1 분율이 99 분율의 중성 수성 또는 수성-알코올 용매 (바람직하게는, 15%-에틸 알코올)에서 희석되고, 이후 수회 (10회 또는 그 이상) 수직으로 진탕되어 첫 번째 백진법 희석액 (C1로 표시됨)이 산출된다. 두 번째 백진법 희석액 (C2)은 첫 번째 백진법 희석액 C1로부터 제조된다. 이러한 절차는 열두 번째 백진법 희석액 C12을 제조하기 위해 11회 반복된다. 따라서 열두 번째 백진법 희석액 C12는 상이한 용기에서 중성 용매의 99 분율에서 2.5 mg/ml의 농도를 갖는 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체들의 최초 매트릭스 용액의 1 분율의 12 연속 희석에 의해 획득된 용액을 나타내고, 이것은 백진법 동종요법 희석액 C12에 대등하다. 희석액 C30, C50과 C200을 획득하기 위해 관련 희석 인자로 유사한 절차가 수행된다. 이들 중간 희석액은 활성을 조사하기 위한 원하는 생물학적 모델에서 조사될 수 있다. 본 발명의 복합을 포함하는 양쪽 항체에 대한 바람직한 활성화되고 강화된 형태는 C12, C30, 그리고 C200 희석액, 또는 C12, C30 및 C50의 혼합물이다. 활성 물질의 다양한 동종요법 희석액 (주로 백진법)의 혼합물을 생물학적으로 활성 액체 성분을 이용할 때, 조성물의 각 성분 (가령, C12, C30, C50, C200)은 끝에서 두 번째 희석액 (가령, 각각 C11, C29, C49 그리고 C199)이 획득될 때까지 앞서 기술된 절차에 따라 개별적으로 제조되고, 이후 각 성분의 1 분율이 혼합물 조성에 따라 한 용기에 첨가되고 필요한 양의 상기 용매 (가령, 백진법 희석의 경우 97 분율을 가짐)와 혼합된다.

[0570] 따라서, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 초저용량의 항체의 활성화된-강화된 형태는 동종요법 기술에 근거하여 준비된 백진법 동종요법 희석액 C12, C30과 C200에 대등한, 매트릭스 용액의 각각 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup>과 100<sup>200</sup> 회, 또는

백진법 동중요법 희석액 C12, C30과 C50에 대등한, 매트릭스 용액의 각각 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup>과 100<sup>50</sup> 회 희석에 의해 수득된다.

- [0571] 동중요법 기술에서 기타 다양한 용액, 예를 들면, 십진법 및/또는 백진법(12, 30, 100; 12, 30, 50; D20, C30, C100 또는 D10, C30, 100 등)의 혼합물 형태로 활성 물질의 사용이 가능하다. 효과를 실험적으로 정해진다.
- [0572] 강화 및 농도 감소 과정에서 외부 프로세싱은 동중요법 분야에서 수용되는 초음파, 전자기 또는 임의의 기타 물리적 영향을 이용하여 또한 실시할 수 있다.
- [0573] 바람직하게는, 본 발명의 제약학적 복합 조성물은 액상 또는 고형 단위 제형의 형태일 수 있다. 제약학적 조성물의 바람직한 액상 형태 (liquid form)는 가급적, 1:1 비율의 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화되고 강화된 형태 및 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화되고 강화된 형태에서 혼합물이다. 바람직한 액상 캐리어는 물 또는 물-에틸 알코올 혼합물이다.
- [0574] 본 발명의 제약학적 조성물의 고형 단위 제형은 고형의 제약학적으로 허용되는 캐리어에, 주로 1:1 비율로 혼합되고 액상 제형에 이용되는 활성 성분의 활성화되고 강화된 형태 수성 또는 수성-알코올 용액의 혼합물의 주입을 이용함으로써 제조될 수 있다. 대안으로, 캐리어는 각 필요 희석액으로 연속적으로 주입될 수 있다. 주입의 양쪽 순서가 허용된다.
- [0575] 바람직하게는, 고형 단위 제형에서 제약학적 조성물은 항체의 활성화되고 강화된 형태의 수성 또는 수성-알코올성 희석액으로 미리 포화된 제약학적으로 허용되는 캐리어의 과립으로부터 제조된다. 고형 제형은 정제, 캡슐, 마름모꼴정제 등을 비롯한 제약학적 분야에 공지된 임의의 형태일 수 있다. 비활성 제약학적 성분으로서, 운할제, 붕해제, 결합제 및 착색제를 비롯하여, 글루코오스, 수크로오스, 말토오스, 전분, 이소말토오스, 이소말트 및 약제의 제조에 이용되는 기타 모노-, 올리고-와 폴리사카라이드뿐만 아니라 앞서 언급된 비활성 제약학적 성분과 기타 제약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 이소말트, 크로스포비돈, 나트륨 시클라메이트, 나트륨 사카린, 무수성 구연산 등)의 기술적 혼합물이 이용될 수 있다. 바람직한 캐리어는 락토오스와 이소말트이다. 제약학적 제형은 표준 제약학적 부형제, 예를 들면, 미정질 셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트 및 구연산을 더욱 포함할 수 있다.
- [0576] 고형 단위 제형의 제조의 실례는 하기에 설명된다. 고형 경구 제형을 제조하기 위해, 100-300 μm 과립의 락토오스가 1 kg의 항체 용액 대(對) 5 또는 10 kg의 락토오스 (1:5 - 1:10)의 비율로 내피 NO 신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태의 수성 또는 수성-알코올성 용액에 주입된다. 주입을 달성하기 위해, 락토오스 과립이 비등층 플랜트 (boiling bed plant) (가령, Huttlin GmbH에 의한 "Huttlin Pilotlab") 내에 유동화 비등층 (fluidized boiling bed)에서 포화 관개 (saturation irrigation)에 노출되고, 이후 40°C 미만의 온도에서 가열된 기류에 의해 건조된다. 항체의 활성화되고 강화된 형태로 포화된 건조된 과립 (10 내지 34 무게 분율)의 추정된 양이 혼합기 내에 배치되고, 그리고 0.1 내지 1 무게 분율의 마그네슘 스테아레이트, 그리고 3 내지 10 무게 분율의 미정질 셀룰로오스와 함께, 25 내지 45 무게 분율의 "비-포화된" 순수한 락토오스 (치료 효율을 감소시키지 않으면서, 비용 감소 및 기술적 공정의 단순화와 가속화의 목적으로 이용됨)와 혼합된다. 획득된 정제 매스 (tablet mass)는 균일하게 혼합되고, 그리고 직접적인 건조 가압에 의해 정제화 (tableting) (가령, Korsch - XL 400 정제 프레스에서)되어 150 내지 500 mg, 바람직하게는, 300 mg 원형 알약이 형성된다. 정제화 이후, 항체의 활성화되고 강화된 형태의 복합의 수성-알코올 용액으로 포화되는 300 mg 알약 (3.0-6.0 mg/알약)이 획득된다. 캐리어에 주입되는 복합의 각 성분은 백진법 동중요법 희석액, 바람직하게는, C12, C30과 C200의 혼합물의 형태이다.
- [0577] 바람직하게는, 청구된 제약학적 조성물의 1-2개 정제를 하루에 2-4회 투여한다.
- [0578] 제약학적 조성물내에 뇌 특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태와 내피 NO-신타아제에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태의 복합물은 외부 기계적인 효과-매 희석액의 수직 진탕과 복합하여 반복된 후속 희석을 통한 누승법(exponentiation)의 동중요법 기술에 따라 준비하고, (예를 들면, V. Shwabe "Homeopathic drugs", M., 1967, p. 14-29) 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증의 임상적 치료 방법 및 약리학적 모델내 누승법 기술에 의해 야기되는 활성을 보유하여, 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증의 치료 효과의 증가로 구성된 적절한(유효한) 실험 모델 및 임상 연구에서 확인된 돌연한 공조적인 치료 효과를 수득하게 한다. 언급된 기술 결과는 시그마-1 수용체와 리간드의 상호작용 효과에 영향을 의해 단백질 S-100에 대한 항체의 신경보호성 활성의 강화, 증식성 안정화 효과, 뇌 특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 활성화된-강화된 형태의 조기 비-노출된 특징들의 현시를 통한 증식 상태의 정상화 그리고 중립 가소성에 대

한 이들 두 성분들의 공조적 영향에 영향을 의해, 단백질 S-100에 대한 신경보호 활성의 강화에 의해 제공되고, 이로 인하여 통합 활성을 개선시키고, 뇌의 반구내 관계를 복원시키고, 인지 장애들의 제거를 실행하고, 회복 과정을 촉진시키고, 그리고 기능의 복원을 가속화시키고, 체세포증식성 현시를 안정화시키고, 뇌 혈류를 증가시키고, 그리고 각각 현기증, 동요병 및 혈압의 증가와 감소 모두에 의해 수반되는 증식형-혈관 이긴장증을 포함하는 다양한 원인의 증식형-혈관 이긴장증의 치료 효과의 증가 및 약물의 치료 범위를 확대시킨다. 더욱이, 선언한 약물 및 이의 성분들은 진정 및 근이완(myorelaxation) 효과를 보유하지 않고, 중독 및 적응도 야기하지 않는다. 선언한 약물은 복합 요법의 성분으로 또한 이용할 수 있다.

[0579] 더욱이, 선언한 약물은 다양한 원인의 현기증, 동요병 및 증식형-혈관 이긴장증의 치료용으로 기획된 의학 분야를 확장시킨다.

[0580] 또한, 본 발명의 제약학적 복합 조성물은 주의력 결핍 과다행동 장애, 정신-기질 증후군(psychoorganic syndrome), 상이한 기원의 뇌장애, 뇌졸중을 포함하는 신경계의 유기 질환, Alzheimer 질환, Parkinson 질환의 치료에 이용할 수 있다. 상기 장애들을 치료하기 위하여 제약학적 복합 조성물은 1:1 용적 비율로 활성 성분들을 함유할 수 있고, 따라서, 각 성분들은

[0581] 백진법 동중요법 희석액 (C12, C30과 C200)에 대등한, 각각  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ 과  $100^{200}$ 회 희석된 항체의 일차 매트릭스 용액의 3가지 수성-알코올 희석액의 혼합물(모 텅처) 또는 백진법 동중요법 희석액 (C12, C30과 C50)에 대등한, 각각  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ 과  $100^{50}$ 회 희석된 항체의 일차 매트릭스 용액의 3가지 수성-알코올 희석액의 혼합물로 이용된다. 청구된 제약학적 조성물은 일일 바람직하게는 1-2 개 정제로, 2-6 회 (바람직하게는 2-4 회) 복용을 권장한다.

[0582] 청구된 제약학적 조성물 뿐만 아니라 이의 성분들은 진정 및 근육이완 효과를 보유하지 않고, 중독 및 상용화를 야기하지 않는다.

[0583] 실시예들

[0584] 실시예 1.

[0585] 백진법 동중요법 희석액 C12, C30, 및 C200의 혼합물(비율 1:1)에 등가인, 초기 매트릭스 용액(농도:2.5 mg/ml)의 과다-희석( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  회)에 의해 수득한, 뇌-특이적 단백질 S-100 (항-S100) 및 내피 NO-신타아제 (항-eNOS)에 대한 친화력 정제된 토끼의 다중클론 항체들의 활성화된-강화된 형태의 초저용량("항-S-100+항-eNOS의 ULD")를 함유하는 복합체 조제물, 뿐만 아니라 이의 성분들: 백진법 동중요법 희석액 C12, C30, 및 C200의 혼합물에 등가인, 초기 매트릭스 용액의 과다-희석( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  회)에 의해 수득한, 항원 상에서 정제된 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 항체의 초저용량에 대한 친화력 정제된 다중클론 토끼항에리 활성화된-강화된 형태 ("항-S100의 ULD"), 그리고 백진법 동중요법 희석액 C12, C30, 및 C200의 혼합물에 등가인, 초기 매트릭스 용액의 과다-희석( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  회)에 의해 수득한, 내피 NO-신타아제의 초저용량에 대한 토끼의 다중클론 항체의 활성화된 강화된 형태("항-eNOS의 ULD")의 인간 재조합  $\sigma 1$  수용체에 표준 리간드 [ $^3$ H]펜타조신의 시험관 결합에 대한 효과에 대한 연구는 방사능 리간드 방법을 이용하여 평가하였다. 강화된 증류수(동중요법 희석액 12+30+200의 혼합물)를 테스트 조제물 대조군으로 이용하였다.

[0586] 시그나-1 ( $\sigma 1$ ) 수용체는 중추 신경계 세포, 말초 조직의 대부분의 세포 및 면역 성분 세포들에 국지화되어 있는 세포내 수용체이다. 이들 수용체들은 많은 항정신성 약물에 의해 야기되는 것으로 간주되는 전치(translocated)되는 독특한 능력을 나타낸다. 시그나-1 수용체들의 역학은 시그마-1 수용체들에 작용하는 조제물에 의해 실행되는 다양한 영향에 직접적으로 연계된다. 이들 영향은 활성 채널의 조절, 세포의 유출(ecocytosis), 신호 전달, 혈장 막의 재구성(레프트raft) 형성), 그리고 지질 이동/대사를 포함하며, 이들 모두는 뇌에서 뉴런의 적응성(plasticity)에 기여할 수 있다. 시그마-1 수용체들은 주요 신경중계 시스템 모두에 조절 효과를 가진다는 증거가 있다: 노르아드레날린성, 세로토닌성, 도파민성, 콜린성 계통 및 NMDA-조절가능한 글루타메이트 효과. 시그마-1 수용체들은 신경퇴행성 질환들(가령, Alzheimer 질환, Parkinson 질환), 정신 및 감정 장애들 그리고 뇌졸중에 중요한 역할을 하며; 그리고 학습 및 기억 과정에 또한 참여한다. 이 점에 있어서, 시그마-1 수용체와 리간드의 상호작용 효과에 영향을 주는 약물의 능력은 이의 약리학적 활성 스펙트럼에 신경보호성, 항-허혈성, 불안제거, 항우울 및 항-에스테닉(antiastenic) 성분들의 존재를 나타내고, 그리고 이들 약물이 뇌혈관 질환들의 치료용으로 특히 효과적인 조제물로 고려되는 것을 허용한다.

- [0587] 테스트 (전체 결합을 측정하기 위하여)하는 동안, 항-S100+항-eNOS의 ULD의 복합 조제물 20 μl 또는 항-S100의 ULD 10 μl 또는 항-NOS의 ULD 10 μl를 항온처리 배지에 추가하였다. 따라서, 복합 조제물을 테스트할 때, 테스트 영역으로 이동된 항-S100+항-eNOS의 ULD 양이 단일 조제물로 테스트된 항-S100의 ULD와 항-NOS의 ULD의 것과 동일하였고, 이는 이 조제물의 효과를 이의 분리 성분들과의 비교를 허용한다. 강화된 물 20 μl 및 10 μl를 항온처리 배지로 옮겼다.
- [0588] 추가로, 160 μl (약 200g의 단백질)의 Jurkat 세포계 막 균일물(인간 백혈병 T-임파세포계) 및 그리고 최종적으로 20 μl의 트립툼-라벨된 방사능리간드 [<sup>3</sup>H]펜타조신 (15 nm)을 이동시켰다.
- [0589] 비-특이적 결합을 측정하기 위하여, 20 μl의 비-라벨된 리간드-할로페리돌 (10 μM)은 조제물 또는 강화된 물을 대신하여 항온처리 배지로 이동시켰다.
- [0590] 방사능활성은 22°C, 50 mM Tris-HCl 완충액(pH = 7.4)에서 120분간 항온처리하고, 섬유유리 필터(GF/B, Packard)를 이용하여 여과한 후, 신틸로미터(scintillometer)(Topcount, Packard) 및 섬광 블렌드(Microscint 0, Packard)를 이용하여 측정하였다. 특이적 결합(테스트 또는 대조군 동안)은 전체(테스트 또는 대조군 동안) 및 비-특이적 결합에서의 차이로 계산하였다.
- [0591] 결과는 대조군(증류수를 대조군으로 이용하였다)에서 특이적 결합 억제 비율로 나타낸다(표 1).

**표 1**

테스트 집단	테스트 영역당 양	대조군에서 방사능 리간드의 특이적 결합%			대조군에서 방사능 리간드의 특이적 결합 억제%
		1 <sup>st</sup> 테스트	2 <sup>nd</sup> 테스트	평균	
항-S100+ 항-eNOS의 ULD	20 μl	48.4	35.5	42.0	58.0
항-S100의 ULD	10 μl	67.3	63.1	65.2	34.8
항-eNOS의 ULD	10 μl	147.5	161.1	154.3	-54.3
강화된 물	20 μl	98.1	75.8	86.9	13.1
강화된 물	10 μl	140.1	106.2	123.2	-23.2

- [0593] 인간 재조합 σ-1 수용체에 대한 표준 리간드 [<sup>3</sup>H]펜타조신의 결합에 조제물 및 강화된 물의 효과
- [0594] 주석: 대조군에서 특이적 결합 % = (테스트하는 동안 특이적 결합/대조군에서 특이적 결합) \* 100%;
- [0595] 대조군에서 특이적 결합 억제 % = 100% - (테스트하는 동안 특이적 결합/대조군에서 특이적 결합) \* 100%).
- [0596] 50% 이상의 억제를 반영하는 결과들은 테스트된 화합물들의 유의적인 효과를 나타낸다; 25% 내지 50%의 억제는 약한 내지 중간 효과를 입증한다; 25% 미만의 억제는 테스트된 화합물의 하찮은 효과로 간주하고, 배경 수준에 포함된다.
- [0597] 따라서, 이 테스트 모델은 항-S100+항-eNOS의 ULD의 복합 조제물이 인간 재조합 σ1 수용체에 대한 표준 바이오리간드 [<sup>3</sup>H]펜타조신의 결합 억제에 이의 별개 성분들(항-S100의 ULD 및 항-eNOS의 ULD)보다 더 효과적임을 보여주었고; 테스트 영역으로 이동된 항-S100의 ULD, 즉 10 μl은 인간 재조합 σ1 수용체에 대한 표준 바이오리간드 [<sup>3</sup>H]펜타조신의 결합을 억제하지만, 이의 효과 강도는 항-S100+항-eNOS의 ULD의 복합 조제물의 것보다는 하위에 있으며; 테스트 웰로 이동된 항-eNOS의 ULD, 즉 10 μl은 인간 재조합 σ1 수용체에 대한 표준 바이오리간드 [<sup>3</sup>H]펜타조신의 결합에 효과를 가지지 못하였고; 테스트 영역으로 이동된 강화된 물, 즉 10 μl 또는 20 μl은 인간 재조합 σ1 수용체에 대한 표준 바이오리간드 [<sup>3</sup>H]펜타조신의 결합에 효과를 가지지 못하였다.

[0598] 실시예 2.

- [0599] 다음의 조제물들을 이용하였다: 백진법 동종요법 회석액 C12, C30, 및 C200의 혼합물(비율 1:1)에 등가인, 초기 매트릭스 용액(농도:2.5 mg/ml)의 과다-회석( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  회)에 의해 수득한, 뇌-특이적 단백질 S-100 (항-S100)에 대한 다중클론 토끼 항체들의 활성화된-강화된 형태의 초저용량(ULD 항-S100)의 수성 알코올 용액(3mg/tab)이 주입된 300mg 정제; 백진법 동종요법 회석액 C12, C30, 및 C200의 혼합물(비율 1:1)에 등가인, 초기 매트릭스 용액(농도:2.5 mg/ml)의 과다-회석( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  회)에 의해 수득한, 뇌-특이적 단백질 S-100 (항-S100) 및 eNOS(항-eNOS)에 대한 다중클론 토끼 항체들의 활성화된-강화된 형태의 초저용량(ULD 항-S100+ULD 항-eNOS)의 수성 알코올 용액(6mg/tab)이 주입된 300mg 정제; 백진법 동종요법 회석액 C12, C30, 및 C200의 혼합물(비율 1:1)에 등가인, 초기 매트릭스 용액(농도:2.5 mg/ml)의 과다-회석( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{200}$  회)에 의해 수득한, 항원에서 정제된 다중 토끼 항-eNOS의 활성화된-강화된 형태의 초저용량(ULD ULD 항-eNOS)의 수성 알코올 용액(3mg/tab)이 주입된 300mg 정제; 그리고 부형제: 락토즈(락토즈 일수화물)-267mg, 미소결정 셀룰로오스-30mg, 스테아레이트 마그네슘-3mg을 함유하는 플라시보 300mg 정제.
- [0600] 현기증 (현기증) 및 기타 멀미 증상의 치료에 연구된 약물의 효과는 다양한 전정 증식성 장애들에 의해 발생하는 동요병 모델 또는 멀미에서 평가하였다. 현기증은 전정 신경 및 달팽이관의 기능이상, 척추 기저계에 순환 곤란, 중추 신경계 (CNS)의 발병 등을 포함하는 다양한 원인의 전정 분석기의 병소의 전형적인 신호이다. 동요병 현시으로써 현기증은 세 가지 반응 유형을 포함하는 기타 전정-증식성 장애들을 동반한다: 전정-운동(안구진창 및 일탈 반응), 전정-감각 (현기증에 추가하여, 안구진창이 있다(또는 회전후 반응), 방어 움직임) 그리고 증식성 (메스꺼움, 구토, 땀흘림, 가슴떨림, 열이나는 느낌, 맥박 및 혈압 변동).
- [0601] 다양한 조성물의 항-멀미 성질을 테스트하기 위하여 비교 연구를 조절하는 이중 맹검 플라시보는 평행 집단에서 실시하였는데, 이 집단들은 15명의 신체적으로 건강한 피험자들-15 내지 60세(평균 연령  $33.3 \pm 0.75$ 세)의, 멀미 저항성이 낮은 ( $n=5$ ; 33%) 또는 평균 ( $n=10$ ; 67%)을 가진 남성 및 여성으로 구성된다. 집단 1에는 ULD 항-S100+항-eNOS이 제공되었으며, 집단 2에는 ULD 항-S100이 제공되었고, 그리고 집단 3에는 항-eNOS이 제공되었다.
- [0602] 멀미 상태를 가장하고, 연구된 약물들의 효과를 평가하기 위하여, 가장 적절한 그리고 인식된 동요병 모델들 - Coriolis (CCEAC)에 의한 변속의 연속 누적 효과와 함께 테스트를 이용하였다. 모든 연구된 피험자에서 CCEAC 테스트의 초기 내성은 5분을 넘지 않았다. 역학 효과(CCEAC)에 의해 야기되는 전정-증식성 장애들은 피험자의 검사, 전정-증식성 감응성 장애의 정량적 평가(Halle 등급), 심장 박동 변이(HRV)의 분석, 그리고 기능적 상태의 자존감(WBAM 웰빙, 활동 및 기분)을 포함하는 복합 진단 방법들을 이용하여 등록하였다. 실행된 요법의 효과 기준으로, 역학 영향에서 내성의 영향 및 회복 정도를 평가하였고, 뿐만 아니라 감각-운동 반응의 지수 증가의 변화(안구진창), HRV 지수(Biocom Wellness Scan system 이용, International Standard of European Cardiologists Association and North American Electrophysiology Association에 따라 AWS, LLC에 의해 개발) 그리고 WBAM 데이터를 평가하였다. 안전성 기준은 약물 복용과 연관된 치료 기간에서 있을 수 있는 부작용(AE)의 출현의 특징, 증거 및 기간이다; 중추 신경계 (CNS)의 기능 (움직이는 대상에 대한 반응(RMO)), 단순 운동 반응 시간 (TSMR); 물리적 및 기능적 인자들의 역학(심장 박동(HR), 수축기 및 이완기 혈압(SBP, DBP), Stange의 테스트; 운동 내성(Harvard 스텝-테스트의 지수)를 특장화하는 지수들에 대한 연구된 약물의 영향. 안전성은 ULD 항-S-100 및 ULD 항-eNOS 복합물의 단일 약량 투여 및 7일 과정 투여 후 평가하였다.
- [0603] 이 연구에 참여하기 전 한달 동안 모든 피험자들은 임의의 약물을 복용하지 않았다. 스크리닝후, 피험자들을 무작위로 4집단으로 분류하였다(집단 1 - ULD 항-S100+항-eNOS, 집단 2 - ULD 항-S100, 집단 3 - ULD 항-eNOS, 및 집단 4 - placebo).
- [0604] 연구 첫째날(방문 1), 피험자의 초기 기능적 그리고 정신-생리학적 상태를 등록하였고, 피험자들에게 각 ULD 항체 5개 정제를 제공한 후, CCEAC 테스트를 하였다. 테스트 기간을 등록하였다; 멀미와 관련된 증식성-전정 장애들 및 AEs는 복합 진단 검사 도움으로 탐지하였다. 다음 2-6일에 피험자에게 처방일에 3회 1개 정제를 제공하였다. 7일째(방문 2), 피험자들에게 첫째날(방문 1)과 동일한 약량을 제공하였다. 복합 진단 연구는 CCEAC 테스트 전 그리고 후에 실행하였다. 이 연구는 연구자가 오직 한 명의 피험자와 작업하도록 기획되었다. 이 연구는 대체로 약물 또는 플라시보에 대해 한 명씩 하루에 4명이 오전에 나란하게 실시하였다. 그 다음 3주는 워시아웃(washout) 기간이며, 이 워시아웃 종료시 각 집단의 피험자들에게 새로운 약물 또는 플라시보를 처방하였다; 이 연구 주기를 반복하였다(방문 1, 약물의 복용 과정; 방문 2). 따라서, 이 연구 동안, 각 피험자는 연구의 4회 주기에 참가하였다. 즉, 각 집단에 참여한 각 피험자들은 각 주기 사이에 3주의 워시아웃 기간

을 가졌다. 이는 연구자들이 처리 효과에 대해 테스트 사람의 개인적인 특징의 영향을 고르게 하도록 하였다. 약물 효과 분석은 연구 프로토콜에 따라 연구된 약물 복용 과정을 마친 모든 테스트 피험자들의 데이터에서 실시하였다. (n=15).

[0605] 연구된 약물의 단일-하루 복용 배경에 대한 역학적 영향(CCEAC) 이후 멀미 증상(현기증, 메스꺼움, 비활동성, 피부 창백, 발한, 등)의 증거 인자들은 모든 연구 피험자들이 Halle 등급에서 증식성 기능 이상의 평가된 증상의 증거가 모든 집단에서 유의적으로 차이가 나지 않는 한(표 2, 방문 1), 모든 연구 피험자들은 대개 동일한 상태의 멀미를 겪었다는 것을 증명하였다. 그러나, 유사한 멀미 증상을 야기하는 역학적 영향이 4개 집단에서 상이하고, 연구 피험자들이 복용하는 약물에 따라 달랐다(표 3, 방문 1). ULD 항-S100 + 항-eNOS 조제물의 일일 복용으로 대부분 명확한 항-멀미 효과를 이끌었고, 이는 유의적으로 CCEAC 테스트의 내성의 더 많은 시간 동안 현시되었고 (ULD 항-S100의 집단에서 104.10 ± 13.14 sec. vs. 68.50 ± 6.57 sec; ULD 항-eNOS 집단에서 75.00 ± 6.79 sec. 그리고 플라시보 집단에서 61.30 ± 3.15 sec.) 뿐만 아니라 안구진창은 가장 적은 시간으로 (차례로 9.90 ± 1.20 sec. vs. 13.50 ± 1.51; 16.10 ± 1.68 그리고 13.30 ± 1.12 sec., ) 그리고 최대 신속한 회복(차례로 96.90 ± 13.54 sec. vs. 194.20 ± 18.45; 202.50 ± 21.72 및 241.70 ± 38.41 sec.)으로 나타났다.

[0606] 약물 과정을 수용한 후 방문 2에서 대체로 유사한 지수들이 등록되었다. 멀미의 유사한 증상을 얻기 위하여 (표 2, 방문 2), 7일간 ULD 항-S100 + 항-eNOS (표 3, 방문 2)의 조제물을 제공받은 피험자들에게 최상의 역학 충격을 적용하였다. ULD 항-S100 + 항-eNOS 조제물의 가장 현저한 항멀미 효과는 유의적으로 더 적은 시간의 안구진창 (9.50 ± 1.38 sec, p <0.01)과 회복 기간(117.90 ± 15.65 sec; p <0.01)으로 표현되었다. 단일성분 조제물 ULD 항-S100은 증명된 플라시보 집단보다는 더 나은 CCEAC 테스트의 내성, 안구진창의 회복 시간의 지수로 항-멀미 작용을 가지지만(표 3, 방문 1 및 2), ULD 항-S100의 효과는 ULD 항-S100 + 항-eNOS 조제물보다 하위에 있었다. CCEAC 테스트 및 후속 회복 기간의 결과가 플라시보 집단과 유의적인 차이가 없었기 때문에(표 3, 방문 1 및 2), 단일성분 조제물 ULD 항-eNOS는 항-멀미 효과를 나타내지 않았다. 약물의 1일 복용에서 ULD 항-S100 + 항-eNOS 집단과 ULD 항-S100 집단에서 CCEAC 테스트의 지수들의 비교 분석 ULD 항-eNOS의 추가는 역학 효과의 내성을 52% 증가시켰고, 안구진창 시간을 27% 감소시켰고, 그리고 현기증 기간을 포함하여 역학 효과 종료 후 회복 기간이 50%에서 49%로 감소하는데 기여하였다. 그러나, ULD 항-eNOS의 성분의 최대 기여는 역학 효과의 내성 및 안구진창 기간(각 매개변수에서)의 인자에 의해 ULD 항-S100 집단에서 수득한 결과의 30% 과량으로 표현된 약물 복용 과정에서 복합 조제물(ULD 항-S100 + 항-eNOS의 조제물)의 효과를 도입시켰다. 또한, 이들 지수들이 단일성분 조제물 ULD 항-S100과 비교하여, ULD 항-S100 + 항-eNOS 조제물을 복용할 때 방문 1의 데이터와 관련하여 CCEAC 테스트 내성 및 안구진창 기간의 지수들에 의해 방문 2에서 효과의 성장은 30%와 4%의 변경(ULD 항-S100 집단에서 21%와 0%)으로 확인된 것과 같이 더 큰 수준으로 나타났다. 약물의 항-멀미 성질의 효과 평가에서, 자율 신경계(ANS)의 안전성, 특히, 교감 신경 및 부교감신경 분배 사이의 균형의 이전에 약물의 가능한 영향에 주의를 집중하였다. 이 목적을 위하여 각 방문시, 휴식 상태와 기능적 테스트 (호흡 및 기립성 테스트)를 실시할 때 HRV 매개변수들을 분석하였다.

표 2

[0607] CCEAC 테스트의 실행 후 적용된 조제물에 따른 Halle 등급 지수들

조제물	Halle 등급 (점수)	
	방문 1 (일일 복용) (n=15; M±S)	방문 2 (과정 복용) (n=15; M±S)
ULD 항-S100 + 항-eNOS	12.00±0.63	12.30±0.59
ULD 항-S100	13.30±0.65	12.30±0.46
ULD 항-eNOS	13.10±0.78	12.00±0.55
Placebo	13.40±0.77	13.30±0.45

표 3

[0608] 적용된 조제물에 따라 CCEAC 테스트의 지수들의 역학

조제물	방문 1 (일일 복용)		
	CCEAC 테스트의 내성, sec. (n=15; M±SD)	안구진창 시간, sec. (n=15; M±SD)	회복 시간, sec. (n=15; M±SD)
ULD 항-S100 + 항-eNOS	104.10±13.14 **	9.90±1.20 *	96.90±13.54 ***
ULD 항-S100	68.50±6.57 ×	13.50±1.51	194.20±18.45 ×××
ULD 항-eNOS	75.00±6.79	16.10±1.68	202.50±21.72 ×××
플라시보	61.30±3.15	13.30±1.12	241.70±38.41
Kruskal-Wallis에서 P 값 테스트 <sup>1</sup>	0.0182	0.0658	0,0001
방문 2 (과정 복용)			
ULD 항-S100 + 항-eNOS	134.70±20.24 **	9.50±1.38 **	117.90±15.65 **
ULD 항-S100	82.70±10.33	13.50±1.69	167.50±14.72 ×
ULD 항-eNOS	74.30±9.49 ×	17.30±2.40 ×××	209.20±21.62 ××
Placebo	63.70±3.91	15.00±1.47	199.60±31.19
Kruskal-Wallis에서 P 값 테스트 <sup>1</sup>	0,0341	0,0244	0,0061

[0609] 주석:<sup>1</sup> 집단 간의 유의적 차이를 결정하기 위하여 Kruskal-Wallis 테스트를 이용하였다. 각 집단에 대해 집단 간의 비교에 대해 테스트에서 p <0.05의 유의적인 차이를 나타내었다면, Mann-Whitney 테스트를 이용하였다.

- [0610] \* 플라시보와 비교하여 유의적인 차이, p<0,05;
- [0611] \*\* 플라시보와 비교하여 유의적인 차이, p<0,01;
- [0612] \*\*\* 플라시보와 비교하여 유의적인 차이, p<0,001.
- [0613] × ULD 항-S100 + 항-eNOS와 비교하여 유의적인 차이, <0,05;
- [0614] ×× ULD 항-S100 + 항-eNOS와 비교하여 유의적인 차이, <0,01;
- [0615] ××× ULD 항-S100 + 항-eNOS와 비교하여 유의적인 차이, <0,001.

[0616] 휴식 상태(앉아있는 자세) 및 CCEAC 테스트 (표 4) 전과 후에 HRV 분석은 연구 약물을 제공받은 피험자에서 심장 박동에서 부교감신경 영향으로 인하여 심장 박동 변이성이 증가되었음을 나타내는 SDNN의 증가된 속도를 나타내는 경향을 가졌다는 것을 탐지하였다. 모든 처리 집단에서 역학 효과에 반응하여 자율 조절의 부교감신경 성분의 활성을 특징으로 하는 RMS-SD의 값이 증가하였다. ULD 항-S100 + 항-eNOS 및 ULD 항-S100 조성물을 제공 받은 집단에서 HF의 증가가 나타났는데, 이는 또한 부교감신경 링크쪽으로 자율 균형의 이동을 나타내었다. 따라서, 모든 집단에서 CCEAC 테스트를 실행한 후, 심장 박동에서 부교감신경 영향이 증가되었다.

**표 4**

[0617] 휴식 및 역학 작용 전과 후에 연구 참가자들의 HRV 매개변수들

매개변수	방문 1 (일일 복용)		방문 2 (과정 복용)	
	약물 복용후	CCEAC 테스트 후	약물 복용후	CCEAC 테스트 후
<b>ULD 항-S100 + 항-eNOS 집단 (M±SD)</b>				
SDNN, msec.	57.7±5.51	68.2±7.42	59.4±5.03	65.6±4.66
RMSSD, msec.	43.1±6.77	51.4±9.22	47.0±6.21	47.6±5.33
TP, msec. <sup>2</sup>	979.0±186.06	1678.3±397.11#	1067.2±167.24	1381.0±166.30

LF, msec. <sup>2</sup>	437.5±709.6	709.6±178.72	391.9±75.61	588.5±87.48
HF, msec. <sup>2</sup>	171.5±51.08	228.4±76.79	206.5±58.32	218.5±43.96
LF/HF, c.u.	4.2±0.82	4.9±0.83	3.3±0.83	4.2±0.91
<b>ULD 항-S100 집단 (M±SD)</b>				
SDNN, msec.	60.9±4.62	70.9±5.90	59.1±4.80	68.8±4.87
RMSSD, msec.	44.3±5.39	50.6±6.56	42.4±4.63	47.8±5.57
TP, msec. <sup>2</sup>	832.2±124.93*	1342.8±217.09	841.4±149.93	1288.0±163.52#
LF, msec. <sup>2</sup>	315.2±52.38*	550.9±72.44#	313.6±66.71	540.7±87.57#
HF, msec. <sup>2</sup>	151.4±41.19	247.0±69.53#	138.3±38.42	187.1±39.80
LF/HF, c.u.	3.0±0.54	4.0±0.72	2.8±0.53	4.0±0.52
<b>ULD 항-eNOS 집단 (M±SD)</b>				
SDNN, msec.	67.4±7.73	78.6±6.14	65.8±8.68	69.0±5.23
RMSSD, msec.	53.0±8.86	58.4±7.68	59.6±12.45	52.2±5.30
TP, msec. <sup>2</sup>	1307.8±324.24	1841.1±359.79#	1232.3±292.51	1275.4±172.47
LF, msec. <sup>2</sup>	576.5±167.07	849.9±194.2#	527.2±167.07	562.1±89.38
HF, msec. <sup>2</sup>	313.3±139.90	285.3±65.92	218.9±74.78	216.3±63.72
LF/HF, c.u.	3.6±0.87	3.9±0.82	3.7±1.14	3.8±0.58
<b>플라시보 집단 (M±SD)</b>				
SDNN, msec.	64.6±6.10	75.7±6.42	61.1±6.72	70.8±6.79
RMSSD, msec.	50.9±7.74	53.1±6.62	44.6±6.63	44.3±5.31
TP, msec. <sup>2</sup>	1062.2±150.02	1917.8±318.96#	898.8±169.62	1418.5±227.59#
LF, msec. <sup>2</sup>	440.6±77.30	832.4±181.15	334.8±75.94	611.4±113.64#
HF, msec. <sup>2</sup>	253.9±59.95	266.7±61.94	166.0±48.14	174.1±44.96
LF/HF, c.u.	3.4±0.72	5.0±1.33	3.4±0.93	4.8±0.83

[0618] Note: \* 플라시보와 비교하여 유의적인 차이, p0,05);

[0619] # 기준 매개변수와 비교하여 유의적인 차이, p0,05.

[0620] 전이 상태에서 HRV의 분석에서 ULD 항-S100 + 항-eNOS 조성물의 일일 복용이 ULD 항-S100과 플라시보와 비교하여 반응 시간(13.9 ± 1.14; p 0.05) 및 안정화 시간(24.2 ± 1.28; p 0.05)을 증가시킨 것으로 나타났다(표 5). 동일한 인자들은 플라시보 집단과 역학 효과 후의 값을 초과하였는데, 이는 ANS의 반응에서 복합된 약물의 긍정적인 효과를 설명하였다 (신체 위치에서 변화에 대한 내성의 증가). 호흡 테스트 (표 6)에서 최대 심장 박동과 최저 심장 박동 사이의 최소 차이는 ULD 항-S100 + 항-eNOS 조성물의 일일 복용 후 ANS의 두 가지 분할의 더 나은 균형을 확인시켰다(25.1 ± 2.66 beats / min, p 0.05). 요법의 일주일 과정 종료시, CCEAC 테스트 (기립성 및 호흡 테스트와 함께) 후 ANS 균형에서 안정화 효과는 ULD 항-S100 + 항-eNOS 조성물을 수용한 군에서 또한 주목된다(표 5 및 6).

**표 5**

[0621] 역학 작용 전과 후 기립성 테스트에서 연구 참가자들의 HRV 매개변수들

매개변수	방문 1 (일일 복용)		방문 2 (과정 복용)	
	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후
<b>ULD 항-S100 + 항-eNOS (M±SD) 집단</b>				
운동 반응, c.u.	1.30±0.06	1.40±0.04	1.30±0.06	1.40±0.06
반응시간, sec.	13.9±1.14*×	12.7±1.24*	11.8±0.57	11.7±1.09

안정화 시간, sec.	24.2±1.28*×	21.9±1.44*	20.6±0.74	22.4±1.44*×
<b>ULD 항-S100 (M±SD) 집단</b>				
운동 반응, c.u.	1.40±0.04	1.30±0.04	1.30±0.04	1.30±0.05
반응 시간, sec.	7.60±1.05	10.6±1.55	9.7±1.21	10.0±1.73
안정화시간, sec.	15.1±1.16*	18.3±1.43	18.0±1.18	18.0±1.80
<b>ULD 항-eNOS (M±SD) 집단</b>				
운동 반응, c.u.	1.30±0.04	1.30±0.04	1.50 ± 0.12	1.30±0.04
반응 시간, sec.	8.20±0.94	9.10±1.12	9.2 ± 0.77	8.3±0.70
안정화시간, sec.	16.5±1.02	17.1±1.33	19.0 ± 2.04	16.7±0.98
<b>플라시보 집단 (M±SD)</b>				
운동 반응, c.u.	1.30±0.04	1.30±0.04	1.40 ± 0.06	1.30±0.06
반응 시간, sec.	9.5±1.28	8.1±0.90	10.4 ± 1.58	8.8±1.09
안정화시간, sec.	18.3±0.94	16.8±1.09	18.0 ± 1.37	16.5±1.11

[0622] 주석: \* 플라시보와 비교하여 유의적인 차이, p0.05);

[0623] × ULD 항-S100와 비교하여 유의적인 차이, p0.05.

**표 6**

[0624] 역학 작용 전과 후 호흡 테스트에서 연구 참가자들의 HRV 매개변수

매개변수	방문 1 (일일 복용)		방문 2 (과정 복용)	
	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후
<b>ULD 항-S100 + 항-eNOS (M±SD) 집단</b>				
상관분석 max HR / min HR, c.u.	1.5 ± 0.05*	1.5 ± 0.06	1.5 ± 0.05	1.5 ± 0.05
차이 max HR - min HR, beats/min.	25.1 ± 2.66*	26.5 ± 2.77	26.5 ± 2.37	24.9 ± 2.24*
<b>ULD 항-S100 (M±SD) 집단</b>				
상관분석 max HR / min HR, c.u.	1.5±0.06	1.6±0.05	1.5±0.04	1.6±0.06
차이 max HR - min HR, beats/min.	27.7±2.68	27.2±2.40	25.7±2.24	26.9±2.67
<b>ULD 항-eNOS (M±SD) 집단</b>				
상관분석 max HR / min HR, c.u.	1.5±0.05	1.5±0.04	1.5±0.06	1.6±0.05
차이 max HR - min HR, beats/min.	26.7±2.44	26.2±2.04	27.7±2.47	27.3±2.12
<b>플라시보 집단 (M±SD)</b>				
상관분석 max HR / min HR, c.u.	1.6±0.07	1.6±0.06	1.5±0.05	1.6±0.05
차이 max HR - min HR, beats/min.	31.2±3.06	28.2±2.50	27.7±2.37	29.2±2.44

[0625] 주석: \* 플라시보와 비교하여 유의적인 차이, p0,05

[0626] 치료 전과 종료시 모의 멀미(CCEAC 테스트) 후 연구 참가자들에 의해 실시된 피험자들의 기능적 상태의 자존감(웰빙, 활동, 기분) 결과에서 모든 집단의 피험자들은 각 매개변수들에 대해 "평균" 점수를 받았다고 나타났다(표 7). 따라서, 약물 복용 배경에서 CCEAC 내성은 만족스러웠다. 플라시보 집단의 데이터와 비교하여 최대 성장 속도는 복용 7일 종료시(10% 이상) ULD 항-S100 + 항-eNOS 조성물 집단에서 관찰되었다.

표 7

[0627] 연구 참가자들의 기능적 상태의 자존감(웰빙-활동-기분)의 매개변수들의 역학

매개변수	방문 1 (일일 복용)	방문 2 (과정 복용)
ULD 항-S100 + 항-eNOS (M±S) 집단		
웰빙	4.3±0.26	4.6±0.27
활동	4.2±0.20	4.2±0.22
기분	5.0±0.16	5.2±0.13
ULD 항-S100 (M±S) 집단		
웰빙	3.7±0.21	4.3±0.22
활동	3.6±0.17	4.0±0.19
기분	4.5±0.16	4.9±0.19
ULD 항-eNOS (M±S) 집단		
웰빙	3.9±0.25	4.1±0.26
활동	3.8±0.25	3.9±0.23
기분	4.4±0.19	4.6±0.19
플라시보 집단 (M±S)		
웰빙	4.0±0.24	4.0±0.24
활동	3.8±0.20	3.7±0.26
기분	4.3±0.20	4.7±0.24

[0628] 안전성 분석은 연구에 참가한 모든 피험자들의 데이터를 포함하였다. 관찰 기간 동안 연구된 조제물의 충분한 내성이 주목되었다. 약물 투여와 관련된 확인된 부작용은 없었다. 연구된 집단의 모든 피험자들은 연구 프로토콜에서 설정한 기간동안 치료를 마쳤다: 조기 탈락자는 없었다.

[0629] Harvard 스텝 테스트 데이터에 따라, 심장 박동, 수축기 및 이완기 혈압 지표들을 포함하는 신체 검사 결과에 따라, 연구 동안 임의의 비정상적으로 기록된 피험자들은 없었다(표 8). 모든 확인된 변화는 정상 범위를 넘지 않았다. 이 경우, 주관적으로, 모든 피험자들은 만족스러운 웰빙을 보고하였다.

표 8

[0630] 역학 작용 전후 연구 참가자들의 신체 매개변수 및 운동 내성의 역학

매개변수	방문 1 (일일 복용)		방문 2 (과정 복용)	
	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후
ULD 항-S100 + 항-eNOS (M±S) 집단				
HR (beats/min)	74.6±3.36	68.4±3.67	74.1±3.10	67.7±2.62
수축기 혈압 (mmhg.)	123.4±2.83	125.9±4.08	121.8±2.65	128.3±4.25
이완기 혈압 (mmhg.)	74.0±3.09	79.3±2.62	76.2±2.43	80.3±3.30

Step-테스트 지수	-	53.6±2.60	-	52.3±2.09
<b>ULD 항-S100 (M±S) 집단</b>				
HR (beats/min)	73.5±2.57	69.7±2.78	72.1±2.84	67.7±2.39
수축기 혈압 (mmhg.)	127.5±2.55	133.5±4.77	127.1±2.55	129.9±5.06
이완기 혈압 (mmhg.)	75.5±2.65	82.6±3.31	74.9±2.41	82.3±3.19
Step-테스트 지수	-	50.6±1.71	-	53.0±1.63
<b>ULD 항-eNOS (M±S) 집단</b>				
HR (beats/min)	76.5±2.59	67.3±1.98	77.3±2.02	70.1±3.23
수축기 혈압 (mmhg.)	127.3±3.14	131.5±5.16	123.5±3.06	129.3±4.13
이완기 혈압 (mmhg.)	75.2±2.24	80.3±2.66	73.9±2.83	81.0±3.22
스텝-테스트 지수	-	51.8±2.12	-	51.2±2.21
<b>플라시보 집단 (M±S)</b>				
HR (beats/min)	74.5±2.78	68.9±3.46	73.9±3.23	72.3±3.58
수축기 혈압 (mmhg.)	125.3±3.30	133.3±4.73	124.3±2.83	126.9±3.95
이완기 혈압 (mmhg.)	76.2±2.15	81.7±2.83	75.4±1.86	79.7±3.03
스텝-테스트 지수	-	50.0±2.03	-	50.1±1.99

[0631] 혈류역학 매개변수(hemodynamic parameters)에 추가하여, 중추 신경계에 대한 연구된 약물의 안전성 및 이의 가능한 부정적인 영향을 평가하기 위하여, 다음의 생리학적 매개변수들을 피험자들에서 검사하였다: (RMO (움직이는 대상에 대한 반응), SMRT (단순 운동 반응 시간), RA (주의력 범위), 주의 지속 시간(S), 그리고 주의 안전성 인자(ASF)). 추가로, 저산소증에 대한 내성을 평가하기 위하여 Stange의 테스트를 실행하였다.

[0632] 수렴한 결과에 따라(표 9), 일일 약물 복용 또는 과정 약물 복용중 어느 것도 평가된 매개변수에 유의적인 영향을 주지 않았다. 각각 운동 조정의 지수들 (SMRT, RMO)은 두 번의 방문 모두에서 CCEAC 테스트 전과 후, 플라시보 집단의 결과와 차이가 없었다. 주의력 양이나 안전성과 유사한 이러한 복잡한 기능의 연구 데이터는 CCEAC 테스트 전과 후 모두 연구된 약물이 주의력에서 집중 수준과 변이를 변화시키지 않아, 플라시보 집단과 다르지 않았다는 것을 보여주었다.

[0633] 숨 참기와 표준 운동 테스트 분석에서 피험자의 저산소증에 대한 내성이 증가되는 경향을 보였다(표 9). 숨을 참을 때, Stange의 테스트 기간은 모든 연구 약물을 복용한 후 증가되었다. 그러나, 단, ULD 항-S100 + 항-eNOS 복합 조성물을 복용한 후에는 역학 효과후 숨을 참는데 상당히 더 긴 시간이 나타났다(기저 수준에서 68.1 ± 18.8 sec. 그리고 CCEAC 테스트 이후 91.7 ± 27.4 sec. ; p < 0.05). Gench 테스트 (Stange 테스트) (종료 시 숨 참기, P > 0.05)를 이용할 때 또한 저산소증 내성이 또한 증가되었음을 주목하였다.

**표 9**

[0634] 역학 작용 전과 후 연구 참가자들의 정신-생리학적 상태의 매개변수들의 역학

매개변수	방문 1 (일일 복용)		방문 2 (과정 복용)	
	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후	약물 복용 후	CCEAC 테스트 후
<b>ULD 항-S100 + 항-eNOS (M±S) 집단</b>				
SMRT	257.5±8.67	268.9±10.18	269.6±9.75	279.9±12.24
RMO, c.u.	50.1±3.92	49.5±4.50	47.3±4.86	47.0±3.54
RMO, 표적 타격 %	3.0±0.95	4.5±1.15	5.3±1.58	4.0±1.11
AS, sec.	5.2±0.34	5.2±0.35	5.2±0.41	5.1±0.40
주의 범위, sec.	41.7±2.36	39.9±2.38	38.1±2.17	37.5±2.04
<b>ASF</b>	17.4±1.66	17.2±1.51	18.0±1.71	18.8±1.72
Stange 테스트	68.1±4.85	91.7±7.07*	71.8±6.02	85.5±9.36
Gench 테스트	47.1±4.03	50.1±3.94	46.7±3.28	48.1±4.52

ULD 항-S100 (M±S) 집단				
SMRT	258.9±9.95	282.4±13.56	268.4±11.37	279.1±9.20
RMO, c.u.	58.1±6.40	57.5±6.34	55.1±5.06	53.8±5.02
RMO, 표적 타격 %	3.7±1.50	2.0±0.82	2.3±0.83	5.0±1.69
AS, sec.	6.0±0.40	6.4±0.52	6.2±0.42	6.0±0.41
주의 범위, sec.	42.6±2.68	42.1±2.27	42.7±2.30	41.9±2.52
ASF	14.5±1.16	14.9±1.26	15.3±1.13	15.4±1.18
Stange 테스트	59.0±4.09	72.6±6.19	64.5±4.93	75.9±5.67
Gench 테스트	47.1±4.48	49.4±4.69	48.3±4.30	48.8±4.14
ULD 항-eNOS (M±S) 집단				
SMRT	257.7±8.49	279.4±14.23	266.7±13.19	275.5±11.44
RMO, c.u.	48.3±3.67	51.9±4.39	52.5±4.79	49.6±4.22
RMO, 표적 타격 %	2.3±0.83	2.0±0.82	3.3±1.26	5.7±1.68
AS, sec.	5.9±0.25	6.0±0.34	5.5±0.24	5.9±0.33
주의 범위, sec.	41.9±2.10	43.8±2.39	41.3±2.00	42.5±2.22
ASF	13.7±1.34	14.8±1.31	15.6±1.24	14.1±1.40
Stange 테스트	62.5±5.49	69.5±5.09	56.7±3.34	73.1±7.98
Gench 테스트	43.1±3.51	45.7±3.15	43.4±3.77	45.8±4.03
플라시보 집단 (M±S)				
SMRT	267.6±7.64	290.1±11.33	281.1±9.78	263.3±6.85
RMO, c.u.	60.7±8.31	54.1±5.57	51.1±3.69	52.6±5.38
RMO, 표적 타격 %	3.7±1.03	3.7±1.24	3.3±0.93	4.3±1.61
AS, sec.	6.1±0.71	5.7±0.36	5.5±0.32	5.9±0.71
주의 범위, sec.	41.9±2.09	42.4±2.81	41.3±2.18	39.6±2.26
ASF	14.5±1.64	14.5±1.79	15.3±1.55	15.9±1.58
Stange 테스트	63.7±4.71	67.9±6.90	64.8±5.94	83.0±12.24
Gench 테스트	44.7±2.52	47.1±3.30	43.7±2.71	47.8±3.78

[0635] 따라서, 실험용 멀미를 이용한 연구에서 ULD 항-S100 + 항-eNOS 복합 조성물과 단일성분 조제물 ULD-S100의 효과를 설명하였다. 연구된 약물은 멀미의 임상적 그리고 생리학적 효과를 모의한 후 역학 효과에 대해 피험자들의 안정성을 증가시키고, 이는 좀더 약한 임상적 멀미 프로세스와 처리 중단 후 피험자들의 좀더 빠른 회복에 기여한다. 또한, 복합 조성물의 항-멀미 효과(조성물 ULD 항-S100 + 항-eNOS)는 개별 성분들의 효과를 증가시킨다. 실험용 멀미에서 신체의 전정-자율 및 감각 반응의 조절에서 복합 조성물 ULD 항-S100 + 항-eNOS의 효과는 과정 복용에서 증가한다. 단일조제물 형태의 ULD 항-eNOS는 멀미에 대항하여 보호 효과를 가지지는 않지만, ULD 항-S100과 복합할 때, 약물의 단기 과정 복용에서 하루에 자체적으로 나타나는 최종 하나의 항-멀미 효과를 상당히 강화시킨 것을 주목해야만 한다. CNS의 부교감신경 및 교감신경 부분의 반응 뿐만 아니라 멀미 상태에서 ANS의 적응 능력(신체 위치에서 갑작스런 변화에 내성을 증가시키기 위하여)에 영향을 주기 위한 일시적 프로세스를 조절하는 최고 능력은 약물의 항-멀미 성질의 중요한 성분인 조성물 ULD 항-S100 + 항-eNOS에서 관찰되었다. 운영 기능을 실행할 때를 포함하여 항-멀미 조제물로 조성물 ULD 항-S100 + 항-eNOS 및 단일성분 조제물 ULD 항-S100의 이용은 안전하고, 그리고 신체적, 그리고 정신-생리적 매개변수에 부정적 영향을 주지 않는다.

[0636] 복합 조성물 ULD 항-S100 + 항-eNOS 및 ULD 항-S100은 동요병(바다, 하늘, 차 멀미 포함)에서 운동병의 예방 및 경감을 위하여 추천할 수 있다. 복합 조성물이 안전성이 높고, 전문적인 활동의 질에 부정적 영향을 주지 않는다.

[0637] 실시예 3.

[0638] 300 mg의 정제들을 이용하여 복합 제약학적 조성물 ULD 항-S100 + 항-eNOS 및 ULD 항-S100로 정신생리학 및 호르몬 불균형 기원의 증식성 기능이상 증후군(VDS)를 가진 피험자들의 치료 효과를 평가하였다. 정제들은 십진법 동중요법 희석액 12, 30, 200의 혼합물 (항-S100+항-eNOS의 ULD)에 등가인, 출발 원액(농도 2.5 mg/mL)을 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup>, 100<sup>200</sup> 배로 과도한 희석으로 수득한 초저용량(ULD)의 뇌-특이적 단백질 S-100 (항-S100) 및 내피

NO-신타아제에 대한 친화력 정제된 다중클론의 활성화된-강화된 항체(토끼 항체)(항-eNOS)의 물-알코올 용액을 함유하는 제약학적 조성물(6 mg/tablet)로 포화시켰다.

- [0639] 기준 집단은 심진법 동종요법 희석액 12, 30, 200의 혼합물에 등가인, 출발 원액(농도 2.5 mg/mL)을 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup>, 100<sup>200</sup> 배로 과도한 희석으로 수득한 초저용량(ULD), 항원에서 정제된, 뇌-특이적 단백질 S-100에 대한 다중클론 토끼 항체의 활성화된-강화된 항체(ULD 항-S100)의 물-알코올 용액으로 포화된 300mg 정제(3 mg/tablet)를 제공받은 피험자들을 포함하였다.
- [0640] 연구안은 정신생리학적 그리고 호르몬 불균형 기원의 증식성 기능이상 증후군(VDS)을 가진 피험자들을 치료할 때, 단일요법으로 항-S100+항-eNOS의 ULD 및 항-S100의 ULD를 포함하는 약물의 효과 및 안전성의 단일-중심 오픈 라벨 무작위 비교 임상 연구였다.
- [0641] 이 연구에는 23-61세 범위의 호르몬 불균형 기원의 DVDS와 정신생리학적 기원의 VDS를 가진 12명의 피험자들이 등록되었다. 피험자들의 평균 연령은 49.25 ± 12.63 세였다.
- [0642] 포함 및 배제 기준으로 피험자의 순응성을 확인한 후, 피험자들은 연구 집단중 하나로 무작위화시켰다: 집단 1 - 항-S100+항-eNOS의 ULD 집단, 6명의 피험자를 포함(3명의 피험자는 정신생리학적 기원의 VSD 환자이며, 3명은 호르몬 불균형 기원의 VDS 환자임). 집단 1의 평균 연령은 41.33 ± 12.5 세였다(남성 17.7% 여성 82.3%); 집단 2 - 항-S100의 ULD 집단, 6명의 피험자 포함 (3명의 피험자는 정신생리학적 기원의 VSD 환자이며, 3명은 호르몬 불균형 기원의 VDS 환자임). 집단 2의 평균 연령은 57.16 ± 4.35세였다(남성 17.7% 여성 82.3%).
- [0643] 연구 동안 연구 지역에 4차례 방문이 이루어졌다. 처리 단계는 방문 1에서 방문 3까지 지속되었다. 방문 3 (Day 56±5)은 제 1 연구 종료 시점이었고, 이후 추적 단계(follow-up stage)가 시작되었다. 추적 단계는 방문 4 (Day 84±5)까지 지속되었다.
- [0644] 안전성 분석은 연구에 등록된 모든 피험자들의 데이터를 포함하였다(n=12). 전체 관찰 기간 동안 피험자들은 양호한 약물 내성을 나타내었다. 부작용 보고는 없었다. 한 명의 피험자는 방문 2에 참석하지 않았고, 분석에 포함시키지 않았다. 다른 모든 피험자들은 연구 프로토콜에 등록된 기간내 치료를 마쳤다. 이 기간에 앞서 연구로부터 철회된 피험자들은 없었다.
- [0645] VDS 및 불안 및 우울 장애들의 주요 증상 (Beck Depression 질문지)에서 항-S100+항-eNOS의 ULD의 효과 평가에서 전체 SF-36 질문지 등급에서 통계학적으로 유의적으로 증가 (하위등급"신체적 건강" 38.04±2.44에서 47.84 ±1.27으로, =0.005, 하위등급 "정신적 건강" - 57.88±3.94에서 72.75±1.64으로, <0.01) 뿐만 아니라 Beck Depression 질문지의 전체 등급의 통계학적 유의적인 감소(11.0±1.4에서 5.5±1.37으로, <0.02)로 설명되는 피험자의 삶의 질이 개선된 것으로 나타났다.
- [0646] 주요 VDS 증후군 뿐만 아니라 우울 및 불안 장애들 (Beck Depression 질문지)에 대해 항-S100의 ULD의 효과 평가에서 전체 SF-36 질문지 등급에서 통계학적으로 유의적으로 증가된(하위등급"신체 건강"56.107±1.36 에서 70.7±1.39로, <0.001) 것으로 설명된 삶의 질이 개선된 것으로 나타났다. 이 집단에서 "신체 건강" 하위등급의 증가된 총 등급에 대한 경향은 보고되지 않았다.
- [0647] 항-S100의 ULD 집단에서 불안 및 우울 장애들에서 변화 분석은 Beck Depression 질문지의 총 등급의 통계학적으로 유의적인 감소가 나타났다(10.5±1.04로부터 5.33±1.5로, <0.02) (표 10).

표 10

[0648]	SF-36 (신체 건강)	SF-36 (정신 건강)	Beck Depression 질문지
처리 전 항-S100+항-eNOS의 ULD	38.04±2.44	57.88±3.94	11.0±1.4
처리 후 항-S100+항-eNOS의 ULD	47.84±1.27*	72.75±1.64**	5.5±1.37***
처리 전 항-S100의 ULD	46.99±8.09	56.107±1.36	10.5±1.04
처리 후 항-S100의 ULD	49.17±2.68	70.7±1.39****	5.33±1.5***

[0649] \* - vs. 기선 = 0.005

- [0650] \*\*- p vs. 기선 <0.01
- [0651] \*\*\*- p vs. 기선 <0.02
- [0652] \*\*\*\*- p vs. 기선 <0.001

[0653] 이들 매개변수들에서 유의적인 집단간 차이는 측정하지 않았다. 연구의 기획 및 피험자들의 등록 동안 집단은 다음과 같이 하위집단으로 나누었다:

- [0654] 1. 단일요법으로 항-S100+항-eNOS의 ULD를 제공받은 정신생리학적 기원(만성 스트레스)의 증식성 기능이상 증후군 피험자들;
- [0655] 2. 단일요법으로 항-S100의 ULD를 제공받은 정신생리학적 기원(만성 스트레스)의 증식성 기능이상 증후군 피험자들;
- [0656] 3. 단일요법으로 항-S100+항-eNOS의 ULD를 제공받은 호르몬 불균형(폐경) 기원의 증식성 기능이상 증후군 피험자들;
- [0657] 4. 단일요법으로 항-S100의 ULD의 ULD를 제공받은 호르몬 불균형(폐경) 기원의 증식성 기능이상 증후군 피험자들;
- [0658] 데이터 분석에서 하위집단의 경향은 일반적인 집단 분석중 하나에 대응하지만, 소수의 관찰과 연관하여 아마도 유의성은 적다(표 11, 12).

**표 11**

[0659] 호르몬 불균형(폐경) 기원의 VDS

	SF-36 (신체 건강)	SF-36 (정신 건강)	Beck Depression 질문지
처리 전 항-S100+ 항-eNOS의 ULD	38.5±2.99	57.9±4.42	11.0±2.0
처리 후 항-S100+ 항-eNOS의 ULD	47.99±1.48*	72.75±1.85*	5.33 ±0.57***
처리 전 항-S100의 ULD	47.39±8.35	56.79±1.23	10.0±1.0
처리 후 항-S100의 ULD	48.96±3.16	70.71±1.68**	4.66±0.057****

- [0660] \* - vs. 기선 <0.05
- [0661] \*\*- vs. 기선 <0,005
- [0662] \*\*\*- vs. 기선 =0,053
- [0663] \*\*\*\*- vs. 기선 =0,01

**표 12**

[0664] 호르몬 불균형(만성 스트레스) 기원의 VDS

	SF-36 (신체 건강)	SF-36 (정신 건강)	Beck Depression 질문지
처리 전 항-S100+ 항-eNOS의 ULD	37.57±2.31	57.85±4.39	11.0±1.0
처리 후 항-S100+ 항-eNOS의 ULD	47.69±1.32*	72.73±1.82**	5.66 ±2.08****
처리 전 항-S100의 ULD	47.39±8.35	55.42±1.31	11.0±1.0
처리 후 항-S100의 ULD	48.96±3.16	70.69±1.65***	6.0±2.0****

- [0665] \* - vs. 기선 <0,02
- [0666] \*\*\*- vs. 기선 <0,05
- [0667] \*\*\*\*- vs. 기선 =0,002
- [0668] \*\*\*\*- vs. 기선 =0,082

[0669] 동맥 압력, 통합적 증식성 매개변수들, 그리고 변화 맥박계(variation pulsometry) 값에서 변화의 집단간 그리고 집단내 분석에서 감소된 증식성 균형 지수 (VBI)를 제외하고 통계학적으로 유의적인 경향은 없었다. 대부분 아마도, 이는 불충분한 관찰 수와 연관된다.

[0670] VBI는 Mo 크기(방식 범위에 대응하는 카디오인터발(cardiointerval) 수) 및 변화 범위(최대 및 최소 R-R 값의 차이) 비율로 계산된 통합적 매개변수다. 이 매개변수의 감소는 교감신경긴장증(sympathicotonia)으로부터 정상- 및 미주신경긴장(vagotonia)으로 증식성 균형의 이동 증거, 가령, 부교감신경 segments of 증식성 신경계(VNS)의 부교감신경 부분의 강화된 효과.

[0671] 호르몬 불균형 VDS 집단에서 항-S100+항-eNOS의 ULD 하위집단내 감소된 VBI에 대한 통계학적 유의적인 경향이 기록되었다. 항-S100+항-eNOS의 ULD 및 항-S100의 ULD 하위집단 사이에 통계학적 유의적(<0.05) 차이가 기록되었다(표 13).

**표 13**

호르몬 불균형 VDS

[0672]

	치료전 VBI	치료 후 VBI
항-S100+항-eNOS의 ULD	721.1±38.52	416.86±73.72*#
항-S100의 ULD	735.4±58.42	696.26±61.85

- [0673] \* - vs. 기선 <0.05
- [0674] # - vs. 항-S100의 ULD. <0.05

[0675] 따라서, 제약학적 복합 조성물 항-S100+항-eNOS의 ULD의 임상적 연구에서 정신-생리학적 그리고 호르몬 불균형 기원의 증식성 기능이상 증후군(VDS)를 가진 피험자들의 삶의 질에 긍정적 효과와 피험자들의 불안 및 우울 장애에 긍정적 효과를 설명하였다. 증식성 신경계에 본 발명의 제약학적 복합 조성물의 긍정적 효과가 등록되었다. 더욱이, 본 발명의 제약학적 복합 조성물의 높은 내성이 기록되었다. 부작용은 보고되지 않았다.

[0676] **실시예 4.**

[0677] Alzheimer 질환 (AD)은 인지 기능의 저하, 기억력 퇴화, 식별불가능한 의식 및 감정의 변화를 특징으로 하는 신경퇴행성 질환이다. 이 병리학의 주요 원인은 현재 베타 아밀로이드의 축적과 이로 인하여 베타-아밀로이드 플라크의 형성 및 뇌 조직에서 신경섬유의 엉킴을 유도에 의한 것으로 간주된다; AD는 콜린계의 결함도 또한 동반된다. 이는 스코폴라민의 콜린계 길항제를 이용하여 동물에서 AD를 구축(모델링)의 가장 흔한 방식의 기초이다. 스코폴라민을 실험 동물(통상적으로 쥐 또는 마우스)에 주사하면 학습 능력을 중단시키고, 기억력의 퇴화로 이어진다.

[0678] Morris 수중 미로를 포함한 다양한 방법들을 이용하여 쥐와 마우스의 인지 기능을 평가하였다. 이 테스트의 기본은 상이한 지점으로부터 흐릿한 물이 있는 용기에 동물을 풀어놓고 숨겨둔 고정된 플랫폼을 찾으려 하는 것이다. 이 방법의 장점은 기억력 강도를 평가하기 위하여 연구자들이 동물 훈련 과정(동물을 물 속 어디에 두건 플랫폼의 공간적 배열에 대한 생각의 형성)을 모니터할 수 있다는 점이다(이를 위하여 이 테스트는 플랫폼이 제거될 때 실행된다).

[0679] 스코폴라민 기억상실을 가진 쥐에서 십진법 동중요법 희석액 12, 30, 200(항-S100+항-eNOS의 ULD)에 등가인, 보

관 원액(농도 2.5 mg/mL)을 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup>, 100<sup>200</sup> 배의 과도한 희석으로 수득한 항원 토끼 뇌-특이적 단백질 S-100 (항-S100) 및 내피 NO-신타아제(항-eNOS)에 대한 친화력 정제된, 초저용량(ULD)의 다중클론의 활성화된-강화된 형태를 포함하는 본 발명의 제약학적 복합 조성물의 효과를 연구한다.

[0680] 스코폴아민 기억상실(알츠하이머 질환의 모델)에서 약물 ULD 항-S100 + 항-eNOS의 효과 연구에서: Rj: Wistar (Han) 계 의 48마리 수컷 쥐(체중 180-280g)를 이용하였다. 4일 동안 쥐에게 0.5 mg/kg (n = 36)의 약량으로 정상 염수(n = 12, 온전한 상태 그대로) 또는 스코폴아민(스코폴아민-유도된 기억상실)을 피하로 주사하였다. 스코폴아민-유도된 기억상실을 가진 쥐는 3가지 집단으로 나누어, 증류수(7.5 ml/kg, n = 12, 대조군 집단 1), 또는 ULD 항-S100 (7.5 ml/kg, n = 12, 집단 2) 또는 ULD 항-S100 + 항-eNOS (7.5 ml/kg, n = 12, 집단 3)으로 9일 동안 위내(스코폴아민 주사전 4일, 스코폴아민의 배경에 대해 4일 그리고 최종 스코폴아민 주사 후 1일)를 투여하였다.

[0681] Morris 수로에서 훈련 과정은 테스트된 약물의 투여후 60분과 스코폴아민 투여후 30분 동안을 통하여 스코폴아민 주사 4일 이내에 실행하였다(60초 간격으로 연속 4회 테스트). Morris의 미로는 둥근 물(26-28 °C)이 채워진 30 cm 저장기다. 용기의 모서리로부터 18 cm에, 수면 아래 1.5 cm에 묻어둔 숨겨놓은 플랫폼(직경, 15cm)이 있다. 비-독성 염료(가령, 밀크 파우더)를 추가하여 만든 흐린 물로 플랫폼이 안보이도록 한다. 각 테스트에서 동물은 미로내 숨겨둔 플랫폼과 등거리에 있는 초기 기점중 하나에 동물을 내려놓고, 동물이 플랫폼을 찾도록 하였다. 이 동물이 120초 이내에 플랫폼을 찾지 못한다면, 이 동물은 플랫폼 위에 두고, 테스트를 다시 시작하였다. 무작위 순서로 4가지 테스트를 하는 동안 동물은 각 출발 점으로부터 2회 미로를 통하여 걷기 시작하였다. 테스트는 비디오테이프로 기록하고, 그 다음 각 시도에서 플랫폼을 찾는 거리 및 플랫폼을 찾는 반응 시간을 분석하였다. 5일째, 이 테스트를 실행하였다: 플랫폼을 미로로부터 제거하였고, 쥐들에게 60초간 자유 부유(float)를 제공하였다. 이용된 플랫폼 장소에서 사용된 시간을 기록하였다.

[0682] 스코폴아민의 투여는 동물의 학습 능력을 상당히 악화시켰다. 대조군 집단에서 플랫폼을 찾는데 소비된 시간 및 동물이 플랫폼을 찾기 위하여 수영한 거리는 상당히 증가하였다(표 14, 15). 이 테스트에서 대조군 집단 내 동물의 기억은 악화되었고, 이 집단에서 동물은 고유한 상태의 동물보다 이용된 플랫폼 장소에서 시간을 덜 소비한 것으로 나타난다(표 16). ULD 항-S100의 투여는 연구된 매개변수들을 개선시키지 못하였다(표 14, 15, 16). ULD 항-S100 + 항-eNOS의 투여는 학습에 일부 개선을 유도하였고, 플랫폼 연구 시간의 반응 시간을 단축시켰고, 4일의 훈련 동안 가려진 거리를 단축시키고, 그리고 이용된 플랫폼이 위치한 공간에서 사용된 시간의 증가로 반영된 기억의 개선을 결과하였다(표 16).

표 14

플랫폼 조사의 반응 시간, sec

집단	훈련			
	첫째날	둘째날	셋째날	넷째날
고유한 상태, n=12	54.7±6.2	30.8±2.8	26.9±5.1	20.5±3.6
대조군, n=12	100.1±6.8***	92.4±9.3***	81.4±10.7***	77.7±9.4***
ULD 항-S100, n=12	106.8±7.0	99.3±7.8	95.6±9.0	80.4±11.1
ULD 항-S100 + 항-eNOS, n=12	94.4±7.2	90.7±8.2	78.3±8.6	60.1±10.2

[0684] \*\*\* - 고유한 상태와의 차이는 유의적이다, p<0.05

표 15

플랫폼을 찾는데 거리 극복, cm

집단	훈련			
	첫째날	둘째날	셋째날	넷째날
고유한 상태, n=12	1055.7±94.6	659.5±62.2	564.8±119.3	406.1±61.2

대조군, n=12	2587.1±217.2***	2559.6±250.5***	2397.9±312.6	2366.1±293.8***
ULD 항-S100, n=12	2797.2±208.9	2865.2±255.1	2857.0±300.8	2457.4±344.4
ULD 항-S100 + 항-eNOS, n=12	2434.3±222.8	2529.9±282.7	2344.2±283.0	1905.1±343.7

[0686] \*\*\* - 고유한 상태와의 차이는 유의적이다, p<0.05

**표 16**

[0687] 이용된 플랫폼음이 위치한 공간에서 소비된 시간, sec.

집단	테스트		
	0-30 sec.	30-60 sec.	0-60 sec.
고유한 상태, n=12	40.8±4.1	36.8±3.6	38.5±2.6
대조군, n=12	18.4±2.8***	18.8±1.9***	18.8±1.7***
ULD 항-S100, n=12	13.3±2.1	21.5±2.6	17.6±1.3
ULD 항-S100 + 항-eNOS, n=12	19.1±4.8	23.8±2.2	21.2±2.5

[0688] \*\*\* - 고유한 상태와의 차이는 유의적이, p<0.05

[0689] 따라서, Alzheimer 질환 모델에서, 복합물 ULD 항-S100 + 항-eNOS의 투여는 ULD 항-S100 및 비이클의 투여와 비교하여 더 효과적이었다.

**서열 목록**

SEQUENCE LISTING

- <110> Epshtein, Oleg Ilich
- <120> Combination of pharmaceutical compositions and method of treatment of vertigo, kinetosis and vegetative vascular dystonia
- <130> 841-034-PCT
- <140> PCT/IB2011/002378
- <141> 2011-07-15
- <150> RU2010130356
- <151> 2010-07-21
- <150> RU2011127052
- <151> 2011-07-01
- <150> RU2010130353
- <151> 2010-07-21
- <150> RU2011127058
- <151> 2011-07-01
- <160> 12
- <170> BiSSAP 1.0
- <210> 1

<211> 1205

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220

>

<221> SOURCE

<222> 1..1205

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Bos taurus"

<400> 1

```

Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Gly Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys Gly
1           5           10           15
Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly Pro Ala
           20           25           30
Ser Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Pro Ala Thr Pro His
           35           40           45
Ala Pro Asp His Ser Pro Ala Pro Asn Ser Pro Thr Leu Thr Arg Pro
           50           55           60
Pro Glu Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn Trp Glu Leu Gly Ser
65           70           75           80
Ile Thr Tyr Asp Thr Leu Cys Ala Gln Ser Gln Gln Asp Gly Pro Cys
           85           90           95
Thr Pro Arg Cys Cys Leu Gly Ser Leu Val Leu Pro Arg Lys Leu Gln
           100          105          110
Thr Arg Pro Ser Pro Gly Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Leu Ser Gln
           115          120          125
Ala Arg Asp Phe Ile Asn Gln Tyr Tyr Ser Ser Ile Lys Arg Ser Gly
           130          135          140
Ser Gln Ala His Glu Glu Arg Leu Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala
145          150          155          160
Ser Thr Gly Thr Tyr His Leu Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala
           165          170          175

```

Lys Gln Ala Trp Arg Asn Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp

180 185 190

Gly Lys Leu Gln Val Phe Asp Ala Arg Asp Cys Ser Ser Ala Gln Glu

195 200 205

Met Phe Thr Tyr Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly

210 215 220

Asn Leu Arg Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Ala Pro Gly Arg

225 230 235 240

Gly Asp Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr

245 250 255

Arg Gln Gln Asp Gly Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile

260 265 270

Thr Glu Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg Phe

275 280 285

Asp Val Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Ala Pro Glu Leu

290 295 300

Phe Val Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu Glu His Pro

305 310 315 320

Thr Leu Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp Tyr Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Val Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly Leu Glu Phe Ser Ala

340 345 350

Ala Pro Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr Glu Ile Gly Thr Arg Asn

355 360 365

Leu Cys Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile Leu Glu Asp Val Ala Val Cys

370 375 380

Met Asp Leu Asp Thr Arg Thr Thr Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala

385 390 395 400

Ala Val Glu Ile Asn Leu Ala Val Leu His Ser Phe Gln Leu Ala Lys

405 410 415

Val Thr Ile Val Asp His His Ala Ala Thr Val Ser Phe Met Lys His



Leu Glu Glu Leu Gly Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp  
 675 680 685  
 Glu Leu Cys Gly Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Lys Ala Ala  
 690 695 700  
 Phe Gln Ala Ser Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Glu Ala Lys Ala  
 705 710 715 720  
 Ala Ala Gln Asp Ile Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln Arg  
 725 730 735  
 Tyr Arg Leu Ser Thr Gln Ala Glu Gly Leu Gln Leu Leu Pro Gly Leu  
 740 745 750  
 Ile His Val His Arg Arg Lys Met Phe Gln Ala Thr Val Leu Ser Val  
 755 760 765  
 Glu Asn Leu Gln Ser Ser Lys Ser Thr Arg Ala Thr Ile Leu Val Arg  
 770 775 780  
 Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Gly Leu Gln Tyr Gln Pro Gly Asp His  
 785 790 795 800  
 Ile Gly Ile Cys Pro Pro Asn Arg Pro Gly Leu Val Glu Ala Leu Leu  
 805 810 815  
 Ser Arg Val Glu Asp Pro Pro Pro Pro Thr Glu Ser Val Ala Val Glu  
 820 825 830  
 Gln Leu Glu Lys Gly Ser Pro Gly Gly Pro Pro Pro Ser Trp Val Arg  
 835 840 845  
 Asp Pro Arg Leu Pro Pro Cys Thr Leu Arg Gln Ala Leu Thr Phe Phe  
 850 855 860  
 Leu Asp Ile Thr Ser Pro Pro Ser Pro Arg Leu Leu Arg Leu Leu Ser  
 865 870 875 880  
 Thr Leu Ala Glu Glu Pro Ser Glu Gln Gln Glu Leu Glu Thr Leu Ser  
 885 890 895  
 Gln Asp Pro Arg Arg Tyr Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr  
 900 905 910  
 Leu Leu Glu Val Leu Glu Gln Phe Pro Ser Val Ala Leu Pro Ala Pro



Gln Glu Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu  
 1170 1175 1180

Arg His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro  
 1185 1190 1195 1200

Asp Thr Pro Gly Pro  
 1205

<210  
 > 2  
 <211> 1203  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..1203  
 <223> /mol\_type="protein"  
 /organism="Homo sapiens"  
 <400> 2

Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys Gly  
 1 5 10 15

Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly Pro Ala  
 20 25 30

Thr Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Ser Leu Leu Pro Pro  
 35 40 45

Ala Pro Glu His Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Thr Gln Pro Pro Glu  
 50 55 60

Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn Trp Glu Val Gly Ser Ile Thr  
 65 70 75 80

Tyr Asp Thr Leu Ser Ala Gln Ala Gln Gln Asp Gly Pro Cys Thr Pro  
 85 90 95

Arg Arg Cys Leu Gly Ser Leu Val Phe Pro Arg Lys Leu Gln Gly Arg  
 100 105 110

Pro Ser Pro Gly Pro Pro Ala Pro Glu Gln Leu Leu Ser Gln Ala Arg  
 115 120 125

Asp Phe Ile Asn Gln Tyr Tyr Ser Ser Ile Lys Arg Ser Gly Ser Gln  
 130 135 140  
 Ala His Glu Gln Arg Leu Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala Ala Thr  
 145 150 155 160  
 Gly Thr Tyr Gln Leu Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala Lys Gln  
 165 170 175  
  
 Ala Trp Arg Asn Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp Gly Lys  
 180 185 190  
 Leu Gln Val Phe Asp Ala Arg Asp Cys Arg Ser Ala Gln Glu Met Phe  
 195 200 205  
 Thr Tyr Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly Asn Leu  
 210 215 220  
 Arg Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Cys Pro Gly Arg Gly Asp  
 225 230 235 240  
  
 Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr Arg Gln  
 245 250 255  
 Gln Asp Gly Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile Thr Glu  
 260 265 270  
 Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg Phe Asp Val  
 275 280 285  
 Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Pro Pro Glu Leu Phe Leu  
 290 295 300  
  
 Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu Glu His Pro Thr Leu  
 305 310 315 320  
 Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp Tyr Ala Leu Pro Ala Val  
 325 330 335  
 Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly Leu Glu Phe Pro Ala Ala Pro  
 340 345 350  
 Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr Glu Ile Gly Thr Arg Asn Leu Cys  
 355 360 365  
  
 Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile Leu Glu Asp Val Ala Val Cys Met Asp







Thr Asn Val Leu Gln Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp  
 1125 1130 1135

Met Glu Leu Asp Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln  
 1140 1145 1150

Gln Arg Tyr His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu  
 1155 1160 1165

Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln  
 1170 1175 1180

Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr  
 1185 1190 1195 1200

Asn Ser Pro

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..4

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Bos taurus"

<400> 3

Pro Trp Ala Phe

1

<210> 4

<211> 4

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..4

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Bos taurus"

<400> 4

Gly Ala Val Pro

1

<210> 5

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..21

<223> /mol\_type="protein"

    /organism="Bos taurus"

<400> 5

Arg His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro

1                  5                  10                  15

Asp Thr Pro Gly Pro

                  20

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..12

<223> /mol\_type="protein"

    /organism="Bos taurus"

<400> 6

Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro Asp Thr Pro Gly Pro

1                  5                  10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Bos taurus

```

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..11
<223> /mol_type="protein"
      /organism="Bos taurus"
<400> 7
His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp
1           5           10
<210> 8
<211> 20
<212> PRT
<213> Bos taurus
<220>
<221> SOURCE
<222> 1..20
<223> /mol_type="protein"
      /organism="Bos taurus"
<400> 8
His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro Asp
1           5           10           15
Thr Pro Gly Pro
           20

<210> 9
<211> 92
<212> PRT
<213> Bos taurus
<220>
<221> SOURCE
<222> 1..92
<223> /mol_type="protein"
      /organism="Bos taurus"
<400> 9
Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Val Val Ala Leu Ile Asp Val Phe His
1           5           10           15

```

Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys Ser Glu  
 20 25 30  
 Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu Glu Glu Ile  
 35 40 45

Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr Leu Asp Ser Asp  
 50 55 60  
 Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met Ala Phe Val Ala Met  
 65 70 75 80  
 Ile Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu His Glu  
 85 90

<210> 10

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..92

<223> /mol\_type="protein"

/organism="Homo sapiens"

<400> 10

Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Met Val Ala Leu Ile Asp Val Phe His  
 1 5 10 15  
 Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys Ser Glu  
 20 25 30  
 Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu Glu Glu Ile  
 35 40 45  
 Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr Leu Asp Asn Asp  
 50 55 60  
 Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met Ala Phe Val Ala Met  
 65 70 75 80  
 Val Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu His Glu  
 85 90

<210> 11  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..94  
 <223> /mol\_type="protein"  
       /organism="Homo sapiens"  
 <400> 11  
 Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe  
 1                  5                  10                  15  
  
 His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys  
                   20                  25                  30  
 Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala  
                   35                  40                  45  
 Gln Lys Asp Val Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu  
                   50                  55                  60  
 Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala  
 65                  70                  75                  80  
  
 Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser  
                   85                  90

<210> 12  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> Bos taurus  
 <220>  
 <221> SOURCE  
 <222> 1..94  
 <223> /mol\_type="protein"  
       /organism="Bos taurus"  
 <400> 12  
 Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe

1                    5                    10                    15  
 His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys  
                          20                    25                    30  
  
 Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala  
                          35                    40                    45  
 Gln Lys Asp Ala Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu  
                          50                    55                    60  
 Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala  
 65                    70                    75                    80  
 Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser  
                          85                    90