201927331

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201927331 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：107145232 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/08 (2006.01)* *A61K9/19 (2006.01)*
A61P9/02 (2006.01) *A61J1/06 (2006.01)*
A61J1/10 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/15 美國 62/599,606

(71)申請人：美商拉荷亞製藥公司 (美國) LA JOLLA PHARMACEUTICAL COMPANY (US)
美國

(72)發明人：洛克 詹姆士 ROLKE, JAMES (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

血管收縮素組合物及與其相關之方法

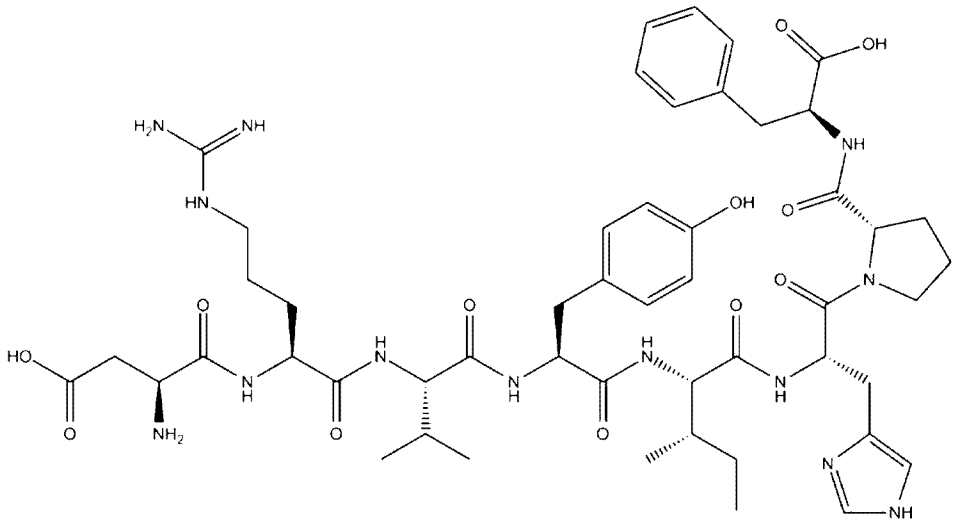
ANGIOTENSIN COMPOSITIONS AND METHODS RELATED THERETO

(57)摘要

本發明提供包含血管收縮素 II 之劑型及套組，其適於治療低血壓。詳言之，劑型及套組係促進快速製備血管收縮素 II 以用於 IV 輸液至個體中的能力。

Provided herein are dosage forms and kits comprising angiotensin II that are suitable for the treatment of low blood pressure. In particular, dosage forms and kits that facilitate the ability to rapidly prepare angiotensin II for IV infusion into a subject.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

血管收縮素組合物及與其相關之方法

【英文發明名稱】

ANGIOTENSIN COMPOSITIONS AND METHODS RELATED THERETO

【技術領域】

【先前技術】

【0001】循環性休克患者(諸如具有分配性或血管舒張性休克的患者)之基本治療目標係在細胞損傷發作之前快速恢復及維持對重要器官及組織的有效灌注。有效的組織灌注取決於足夠的心輸出量及足夠的驅動壓力，因此循環性休克之治療需要維持適當的心臟指數以及平均血壓。循環性休克與顯著的死亡率相關聯，且儘管用液體及兒茶酚胺治療，血壓仍然較低的患者之死亡率甚至更高。

【0002】血管收縮素II為一種心血管穩態中起重要作用之天然存在的八肽激素，其為一種血管活性促效劑，可誘發血管收縮。血管收縮素II可收縮動脈及靜脈，並可增加血壓。已經顯示在大鼠、狗以及兔中靜脈內給藥血管收縮素II會產生血壓升高。 Correa等人(重症醫學.42(8):e550-9, (2014))比較了去甲腎上腺素(NE)及血管收縮素II對豬糞便腹膜炎敗血性休克模型的血流動力學、器官功能及線粒體呼吸的影響，並顯示血管收縮素II逆轉敗血症誘發的低血壓，且全身及局部血液動力學影響類似於NE。血管收縮素II正在評估用於治療人類的低血壓。

【0003】因此，需要含有血管收縮素II的改良的醫藥組合物。詳言

之，需要促進快速製備血管收縮素II以用於輸液的能力的醫藥組合物。

【發明內容】

【0004】分佈性休克(亦被稱作血管舒張性休克)為醫學病況，其中低血壓導致血液供應至身體組織及器官不足。分配性分佈性之共同原因為敗血症、炎症、血管麻痹及/或嚴重的藥物反應。醫生通常使用流體替代物維持至少65 mm Hg的平均動脈壓(MAP)之休克患者，且若不夠，則進行血管加壓劑治療。常用血管加壓劑包括兒茶酚胺及血管加壓素；然而，相當大比例的患者對此等治療無效。甚至短持續時間的低血壓(例如，1至5分鐘)係與增加的嚴重不良事件(諸如心肌梗塞、中風及急性腎損傷)相關聯。

【0005】另外，長期曝露於較高兒茶酚胺的血漿水平可導致顯著不利影響。腎上腺素能過度刺激誘發心臟毒性、免疫抑制、腎血流減少及嚴重的外周局部缺血。

【0006】血管收縮素II為由身體自然產生的藉由第三系統、腎素-血管收縮素系統(RAS)、經由血管收縮及鈉再吸收調節血壓的肽激素。血管收縮素II為一種增加MAP之強力、直接血管收縮劑，但其血清半衰期極短，從而需要在治療期間例如藉由連續靜脈內輸液進行連續遞送。

【0007】目前，僅存在適於非經腸投與之血管收縮素的單一商業供應商，其出售0.050 mg血管收縮素粉末的小瓶。此小瓶大小反映血管收縮素II之藥效及歷史使用模式。然而，已發現，治療單個患者中之分佈性休克需要約4 mg/天之血管收縮素II的平均每日劑量。製備IV溶液以治療患者一天將需要溶解幾十小瓶的市售血管收縮素II之內含物，此為一項耗時的工作，其自所有處置引入潛在的污染物，且在每一小瓶的內含物不完全

溶解且輸送之情況下或在不精確地知曉每一小瓶中之張素II的量之情況下引入投與誤差。

【0008】由於治療之投與時間對患者生存率至關重要，因此血管收縮素II必須經封裝以用於快速製備藥物以用於以有效且可靠方式投與。

【0009】因此，本發明提供適於快速治療低血壓(例如血液舒張性休克)之血管收縮素II的調配物及組合物。在某些實施例中，本文中所揭示之調配物縮減開始治療之時間。在某些實施例中，此類調配物及組合物經封裝使得每一單位含有一定量的血管收縮素II，其有助於其用作低血壓的治療。在某些實施例中，血管收縮素II以小瓶中之凍乾物(例如，凍乾)形式提供，其包含約0.5 mg/小瓶至約20 mg/小瓶。小瓶大小可介於1 mL至100 mL範圍內以允許溶解至範圍介於0.005 mg/mL至20 mg/mL的多種濃度。用於本文中所揭示之組合物的較佳小瓶大小包括1 mL小瓶及2 mL小瓶。

【0010】在較佳實施例中，，血管收縮素II經提供於小瓶中之液體調配物中，該液體調配物包含約0.5至20 mg/mL血管收縮素II。較佳地，該小瓶具有在0.5與100 mL之間、更佳地在1與20 mL之間且最佳在1與5 mL之間的容積，諸如1 mL或2 mL。

【0011】在另一態樣中，血管收縮素II經供應作為IV輸液袋或瓶中之液體調配物或可經稀釋至濃度為約0.00005 mg/mL至約0.01 mg/mL之IV輸液袋或瓶中之液體調配物，例如，以允許連續不間斷輸液至少24小時。在其他實施例中，連續不間斷的輸液持續至少6至48個小時。在某些實施例中，連續不間斷的輸液可持續至少12至24個小時。在其他較佳實施例中，連續不間斷的輸液持續至少24至48個小時。在另外其他實施例

中，連續不間斷的輸液持續至少48個小時。

【0012】在某些實施例中，本發明之調配物具有自約2至約8、較佳地自約3至約6、更佳地自約4至約6且甚至更佳為自約5至約6的pH。在一些較佳實施例中，pH係在5至6之間，尤其為5.5。

【0013】在其他態樣中，本發明提供套組、封裝及多容器單元，其含有本文中描述之醫藥組合物及/或用於投與其以用於治療個體之構件。簡言之，此等套組包括含有血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽的容器或調配物。

【實施方式】

【0014】

相關申請案

本申請案主張2017年12月15日申請的美國臨時專利申請案第62/599,606號的優先權，該美國臨時專利申請案以全文引用的方式併入本文中。

【0015】

綜述

血管收縮素II為一種有前景的增加血壓的治療劑，例如治療低血壓，諸如兒茶酚胺抗性低血壓、敗血性休克、血管舒張性休克及高輸出性休克。血管收縮素II在組織中的循環半衰期約為30秒，且半衰期長達15至30分鐘。血管收縮素II增加抗利尿激素(ADH)及促腎上腺皮質激素(ACTH)的分泌，並且可藉由對節後交感神經纖維的直接作用來增強交感神經作用。血管收縮素II亦作用於腎上腺皮質，導致其釋放醛固酮。

【0016】在某些態樣中，本文中提供血管收縮素II的調配物及其套

組，其促進其作為低血壓的治療的快速及/或現成使用。本文中所描述的血管收縮素II調配物可投與至需要低血壓治療的個體。

【0017】

定義

為方便起見，此處收集本說明書、實例及所附申請專利範圍中採用的某些術語。

【0018】如本文中所使用，除非上下文另外明確地指示，否則單數形式「一」及「該」意欲亦包括複數形式。

【0019】術語「約」」意謂在如藉由一般熟習此項技術者所判定的特定值之可接受誤差範圍內，其將部分地取決於如何量測或判定值，亦即，量測系統之限制。在含有成分量或諸如溫度之條件的組合物之上下文中使用術語「約」或「大約」的情況下，此等值包括具有圍繞值的0%至10%變化(X ± 10%)之規定值。

【0020】術語「包括」、「具有」或其變體以類似於術語「包含」之方式包括在內。術語「組成」及文法變化「由...組成」涵蓋僅具有所列元件且排除任何其它元件的實施例。短語「基本上由組成(consisting essentially of或consists essentially of)」涵蓋含有指定材料或步驟之實施例，及包括不顯著地影響實施例之基本及新穎特性的材料及步驟的實施例。

【0021】範圍以簡寫形式規定以避免必須詳細陳述且描述範圍內之每一個值。因此，當針對值規定範圍時，可選擇範圍內之任何適當值，且此等值包括範圍之上限值及下限值。舉例而言，0.1至1.0之範圍表示0.1及1.0之終值，以及0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9之中間值，以

及涵蓋在0.1至1.0 (諸如0.2至0.5、0.2至0.8、0.7至1.0等)內之所有中間範圍。

【0022】出於本發明之目的，術語血管收縮素II之「醫藥學上有效量」係指當向個體投與時在個體中引出治療反應之血管收縮素II的量，該治療反應包括減少或根除與低血壓相關聯的生理症狀中之一或多者的血壓增加，儘管患者仍可能罹患潛在病症。

【0023】術語「低血壓」係指個體(例如人)，特別是全身循環的動脈中之低血壓。通常，患有低血壓的人表現出小於90毫米汞(mm Hg)的收縮血壓及/或小於60 mm Hg的舒張血壓。由於不同個體之間的生理學差異，具有小於90mm Hg之收縮血壓及/或小於60mm Hg的舒張血壓的人可能不總是表現出低血壓症狀。因此，個體的低血壓亦指示在個體中引起明顯的低血壓症狀之血壓；該等症狀可包括胸痛、呼吸短促、心律不齊、意識喪失、嚴重疲勞或暫時性模糊或視力喪失。

【0024】「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及全部溶劑、分散介質、塗料、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑，及其類似物。此類介質及試劑用於醫藥活性物質之用途為此項技術中所熟知。除非任何習知介質或試劑與血管收縮素II不相容，否則考慮其在本發明的醫藥調配物中之使用。在某些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑為生理鹽水溶液。

【0025】「治療」及治療之語法變體係指獲得有益或所要結果(包括但不限於治療效益)的方法。藉由根除、減少或改善與潛在病症相關聯之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到改善來實現治療效益，但該病患仍可罹患潛在病症。

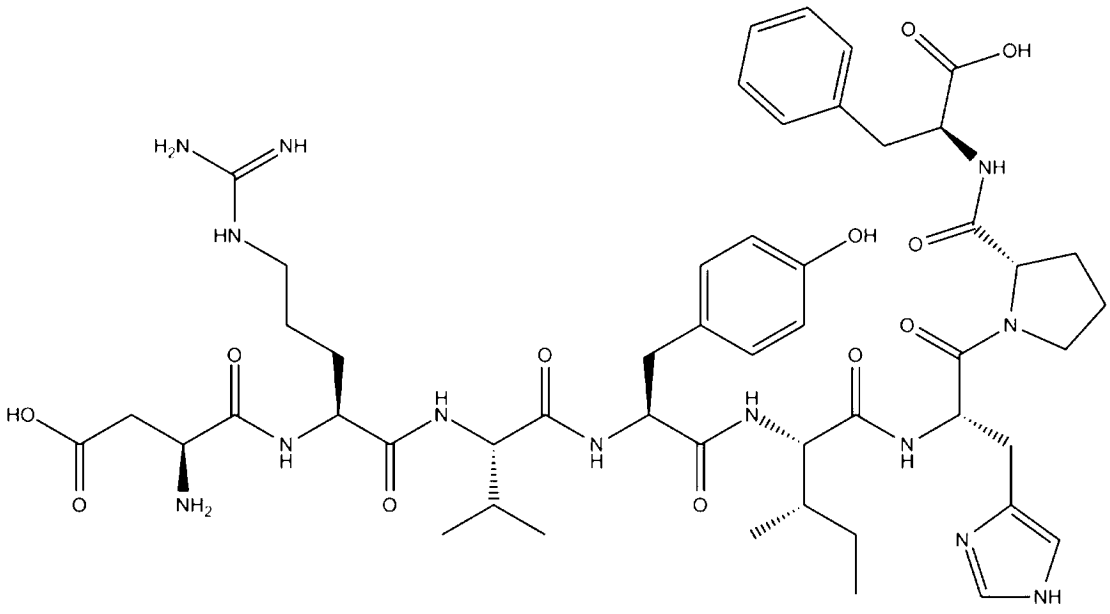
【0026】「個體」係指動物，諸如哺乳動物，例如人類。本文中所描述之方法可適用於人類及非人類動物兩者。在一些實施例中，個體為哺乳動物(諸如疾病之動物模型)，且在一些實施例中，個體為人類。個體亦可為嚙齒類、兔類、貓類、犬類、豬類、綿羊類、牛類、馬類或靈長類。個體可為雌性或雄性。個體可為嬰兒、兒童或成人。

【0027】

血管收縮素II之劑型

用於本文中所描述之調配物中之血管收縮素II可為人類血管收縮素II或哺乳動物血管收縮素II，例如，來自嚙齒類、貓類、犬類、豬類、綿羊類、牛類、馬類或靈長類的血管收縮素II。

【0028】在某些實施例中，血管收縮素II為人類血管收縮素II，其為具有胺基酸序列H-Asp-Arg-Val-Try-Ile-His-Pro-Phe-OH (SEQ ID NO: 1)之八肽，且具有以下化學結構：



【0029】上文所展示之血管收縮素II之分子式為$C_{50}H_{71}N_{13}O_{12}$ 且分子量為約1045.5道爾頓。

【0030】在某些例示性實施例中且非限制性地，血管收縮素II可以

醫藥學上可接受之鹽的形式存在；例如且不限於乙酸鹽、三氟乙酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、磺酸苯、硝酸鹽、硫代氰酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽或葡糖酸鹽。可使用之醫藥學上可接受之鹽之其他實例描述於Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; Wiley-VHC; 第2修訂版 (2011)中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0031】在各種實施例中，血管收縮素II可為5-纈胺酸血管收縮素II乙酸鹽、5-纈胺酸血管收縮素II醯胺、5-L-異白胺酸血管收縮素II乙酸鹽及5-L-異白胺酸血管收縮素II醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0032】在一些實施例中，血管收縮素II之調配物中之溶劑為水，亦即，血管收縮素II之溶液為水溶液。溶液可為生理鹽水溶液，例如，具有溶解的氯化鈉之等滲濃度之溶液。

【0033】在特定實施例中，血管收縮素II之調配物經凍乾，其當在合適溶劑(例如，鹽水)中重構時會產生適於投與個體中之治療調配物。當本發明之調配物經凍乾時，本文中所論述之不同成分之濃度對應於凍乾調配物重構之後所產生治療調配物中的濃度。在其他實施例中，血管收縮素II作為凍乾粉末或濾餅提供在小瓶中，其當在合適的溶劑(例如，用於注射或輸液之鹽水)中重構時，會產生可例如藉由非經腸式(例如，靜脈內)投與而容易且快速用於治療低血壓的治療調配物。

【0034】小瓶中之凍乾的血管收縮素II之量可介於每小瓶0.5 mg至100 mg之範圍內，但較佳地將在每小瓶1至20 mg之範圍內且最佳在每小瓶2至10 mg之範圍內。在一些實施例中，該小瓶包括1 mg血管收縮素

II。在一些實施例中，該小瓶包括2 mg血管收縮素II。在一些實施例中，該小瓶包括3 mg血管收縮素II。在一些實施例中，該小瓶包括4 mg血管收縮素II。在一些實施例中，該小瓶包括5 mg血管收縮素II。在某些實施例中，該小瓶包括不低於0.05 mg血管收縮素II。在某些實施例中，該小瓶包括不低於0.10 mg血管收縮素II。在某些實施例中，該小瓶包括不低於0.5 mg血管收縮素II。在某些實施例中，該小瓶包括不低於1.0 mg血管收縮素II。

【0035】本文中所描述的調配物中之血管收縮素II之濃度可為約1至約10 mg/mL，尤其約：1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、7 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL或10 mg/mL，甚至更具體而言約：1.0 mg/mL、1.5 mg/mL、2.0 mg/mL、2.5 mg/mL、3.0 mg/mL、3.5 mg/mL、4.0 mg/mL、4.5 mg/mL，或5.0 mg/mL。此類調配物可藉由用合適的稀釋劑(諸如用於注射或輸液的鹽水(例如，0.9%鹽水))稀釋至適於輸液的濃度來重構。在一些實施例中，血管收縮素II之濃度為1 mg/mL。在一些實施例中，血管收縮素II之濃度為2 mg/mL。在一些實施例中，血管收縮素II之濃度為3 mg/mL。在一些實施例中，血管收縮素II之濃度為4 mg/mL。在一些實施例中，血管收縮素II之濃度為5 mg/mL。

【0036】

指示

本發明之某些實施例亦提供藉由將治療有效(亦即，藥學上有效)量向本文中所描述的血管收縮素II之調配物投與至個體來治療個體之低血壓的方法。個體之低血壓可由包含但不限於以下各者之疾病產生：急性腎損

傷、循環性休克、高輸出性休克或敗血症誘發的低血壓(例如，敗血性休克)。

【0037】在某些實施例中，本發明之調配物在向患者投與之前經稀釋，例如，在適於非經腸投與之流體中稀釋，更特定言之在適於靜脈內投與之流體中稀釋。在某些實施例中，本發明之調配物在鹽水中稀釋。

【0038】

投與途徑

本文中所揭示之調配物可以多種方式投與。在一些實施例中，本發明之組合物適於非經腸投與。此等組合物可例如經腹膜內、靜脈內、腎內或鞘內投與。在一些實施例中，組合物經靜脈內注射。熟習此項技術者將瞭解，投與治療有效量之本文中所描述的調配物之方法將取決於各種因素，諸如經治療患者之年齡、體重及身體條件，以及經治療之疾病或病況。熟習此項技術者將能夠在逐狀況基礎上選擇最佳用於患者之投與方法。

【0039】組合物可經局部、經腸或非經腸投與。本發明之調配物可皮下、靜脈內、肌內、鼻內，藉由吸入、口服、舌下，藉由口腔投與、局部、經皮或經黏膜投與。本發明之調配物可藉由注射投與。

【0040】

劑型、套組及容器

如本文所用，術語「套組」係指用於遞送物質之任何遞送系統。舉例而言且不限於，套組包括一或多個封閉區(例如，盒)，其含有相關材料(例如，血管收縮素II)及/或支援材料(例如，說明書、導管、閥或針)。

【0041】術語「小瓶」根據其簡單的普通含義使用，並且係指能夠

含有液體的容器(例如，瓶子)。在一些實施例中，該小瓶為玻璃容器。在一些此類實施例中，該小瓶為塑膠容器。在某些實施例中，該小瓶為氣密密封式小瓶。在一些此類實施例中，該小瓶為1 ml小瓶。在一些實施例中，該小瓶為2 ml小瓶。在一些實施例中，該小瓶為2.5 ml小瓶。在一些實施例中，該小瓶為3 ml小瓶。在一些實施例中，該小瓶為4 ml小瓶。在一些實施例中，該小瓶為5 ml小瓶。

【0042】術語「容器」根據其簡單的普通含義來使用，且係指能夠含有液體之物件(例如，瓶、盒、袋)。容器可由任何合適的材料製成，諸如金屬、塑膠、木頭或玻璃。

【0043】適於非經腸投與或靜脈內輸液之溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、生理鹽水溶液或其他合成溶劑。可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調節pH。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成的安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。適於靜脈內輸液之調配物可根據用於靜脈內流體治療之原理及協定來調配(例如，參見例如National Clinical Guideline Centre (UK). Intravenous Fluid Therapy: Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital [網際網路]. London: Royal College of Physicians (UK)；2013年12月(NICE Clinical Guidelines，第174號)5，可購自：https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333103/，其全文出於所有目的併入本文中。舉例而言，適於靜脈內輸液之調配物包括能夠直接遞送至個體之靜脈中之調配物，其當以醫藥學上有效量投與時為非致命且無毒的。

【0044】術語「無菌」當應用於組合物或小瓶時根據其簡單的普通含義來使用，且表示該組合物或小瓶基本上不含病原內含物(例如，細菌

或細菌組分)。

【0045】術語「熱原質」根據其簡單的普通含義來使用，且係指當與個體之血液接觸時能夠升高個體(例如，人類)之體溫的試劑(例如，化合物、核酸或有機體)。在某些實施例中，當熱原質存在於個體之血液中時，熱原質會使個體中(例如，人類)發熱。在某些實施例中，熱原質為內毒素。在某些實施例中，熱原質為脂多醣。

【0046】術語「生理鹽水溶液」根據其簡單的普通含義來使用，且係指氯化鈉與蒸餾水之等滲溶液。在一些實施例中，生理鹽水溶液具有約5.0至約7.5之pH。在一些此類實施例中，生理鹽水溶液具有約5.5之pH。在各種實施例中，生理鹽水溶液為0.9%生理鹽水溶液(亦即，含有9 g NaCl/L水)。

【0047】術語「輸液袋」及「IV輸液袋」根據其簡單的普通含義來使用，且係指能夠容納自約100 ml至5000 ml流體的醫用塑膠袋。在一些實施例中，輸液袋容納約100 ml至1000 ml的流體。在各種實施例中，輸液袋由聚氯乙烯(PCV)或乙烯乙酸乙烯酯(EVA)製成。在某些實施例中，輸液袋係防光的(例如，輸液袋由在波長範圍175 nm至525 nm的89至99%內提供UV保護之材料構成)。

【0048】在一些實施例中，本文中所揭示之劑型亦包括套組、封裝及多容器單元，其含有如本文中所描述之醫藥組合物及/或用以投與其以治療個體(例如，治療有需要的個體之低血壓)之構件。在某些實施例中，此等套組包括含有血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽的容器或調配物。

【0049】在某些實施例中，典型的套組可包括：容器，較佳地容納

血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽或如本文中所揭示之其調配物的小瓶、瓶或袋；及(視情況)說明書，諸如產品插頁或標籤，其指導使用者製備適於投與至個體之水性調配物。較佳地，藥品調配物用於治療低血壓。在某些較佳實施例中，容器另外包括呈pH自或約5.0至6.0、較佳地pH約5.5之水性溶液的氯化鈉及視情況選用之甘露醇。在某些此類實施例中，容器係與用以溶解及/或稀釋容器之內含物之說明書相關聯。在一些實施例中，該小瓶在鹽水(例如，0.9%鹽水)中包括約2.5 mg/mL (mg)血管收縮素II，且包括25 mg/mL甘露醇。在某些實施例中，容器包括甘露醇。在替代實施例中，容器不包括甘露醇。

【0050】在又更佳實施例中，本發明提供包括含有劑型之小瓶、瓶、輸液袋或注射器的套組。該套組可進一步包括可用於稀釋及/或投予劑型之說明書及附件。

【0051】在某些實施例中，該套組包含多個具有血管收縮素II之分離容器(例如，2、3、4、5、6、7、8、9或10個容器)，其當組合時提供足夠血管收縮素II以經由療程治療罹患低血壓的人。該等容器可與有關製備及/或投與本文所揭示血管收縮素II之說明書聯結。在較佳實施例中，療程持續至少6至48個小時。在尤其較佳實施例中，療程持續至少24至48個小時，且最佳持續至少48個小時。

【0052】在較佳實施例中，血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽係藉由不間斷輸液至少6、12、24、48個小時或更久的連續投與。較佳地，連續不間斷輸液24個小時。最佳地，連續不間斷輸液48個小時。

【0053】用於所揭示劑型之合適容器包括玻璃瓶，例如，標稱50至125 mL小瓶，諸如100 mL小瓶、輸液袋，或適於靜脈內投與該溶液之注

射器，其各自包含合適閉合構件。容器可進一步以不透明罩蓋圍封或封裝。形成容器之玻璃或聚合物可以有顏色，例如琥珀色，以進一步防止曝光。因此，本發明的各種實施例提供包含諸如上文所描述的小瓶、輸液袋或注射器之套組，其含有劑型或待藉由如本文中所描述之方法製備的劑型。該套組可進一步包括用於製備適於投與患者之調配物的說明書。在某些較佳實施例中，在血管收縮素II以凍乾物或濃縮溶液形式提供(用於在投與之前稀釋)的情況下，該小瓶為1 mL小瓶或2 mL小瓶。

【0054】其他實施例提供適於單個療程的套組，其包含如上文所描述之以封裝材料圍封之一個、兩個或更多容器，該封裝材料例如聚苯乙烯發泡封裝，其適合保護瓶子，免於撞擊、光、極端溫度等影響。該套組可進一步包括可用於投與容器內含物之附件，諸如用於IV投與之導管、閥、針等。套組可進一步包括說明書材料，諸如指導投與劑量或速率之說明書。舉例而言，套組可包含用於長時間段(諸如一日或複數日)之足夠劑量，或可包含多個單位劑型以用於當劑量將以較低速率投與或經投與維持較短持續時間時進行單次投與。多個單位劑型可分別經封裝，但相距接近，如在泡殼封裝中。在其他實施例中，本文中提供適於裝運之封裝中之複數個套組，每一封裝具有三個容器之兩個療程。

【0055】在一些實施例中，該套組亦可含有稀釋劑或溶劑(諸如用於注射之無菌水、無菌鹽水、無菌緩衝溶液等等)之溶液的一或多個容器。第一容器(血管收縮素II)及第二容器可具備流體遞送構件以准許向患者投與由容器製備之溶液。

【0056】在一些實施例中，容器中之經提供調配物之內含物可在溶劑(例如，水或鹽水)中重構或溶解以形成劑量濃縮物。

【0057】在其他實施例中，套組可視情況進一步包括包含合適溶劑或稀釋劑之第二容器，及/或用於製備經重構調配物之合適溶劑或稀釋劑的使用說明書。在一些實施例中，第一容器中之經提供調配物之內含物及第二容器中之溶劑組合以形成對於療程足夠之單位劑量(例如，藥團)。在一些實施例中，第一容器中之經提供調配物之內含物及第二容器中之溶劑組合以形成劑量濃縮物。

【0058】在另其他實施例中，第三容器包含合適水性載劑以用於進一步稀釋重構物或溶液以用於準備經由靜脈內(IV)投與來投與至個體。

【0059】在一些實施例中，單個容器可包含用於含有凍乾調配物、用於重構之適當液體載劑及/或用於稀釋之適當水性載劑之一或多個隔室。

【0060】在一些實施例中，醫藥套組包含重構封裝或容器中之凍乾調配物，其中無針交換機構允許凍乾產物與水性載劑之組合以用於稀釋及/或與等滲稀釋劑之組合以用於準備靜脈內投與。舉例而言，在某些非限制性實例中，本發明之凍乾調配物可結合MINIBAG® Plus重構封裝系統(Baxter)或ADD VANTAGE®重構封裝(Hospira)系統使用。

【0061】在較佳實施例中，該套組包括：(i)單位劑型，其含有包括血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽之凍乾粉末；及(ii)說明書，其用於用水性溶液重構凍乾粉末以形成適於投與至個體之醫藥組合物。

【0062】在其他實施例中，該套組包括：(i)單位劑型，其含有包括血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽之液體濃縮物；及(ii)說明書，其用於用水性溶液稀釋液體濃縮物以形成適於注射至個體中之醫藥組合物。在各種實施例中，該套組、容器或小瓶不含有額外血管加壓劑(例如，除

血管收縮素II以外無額外血管加壓劑)。在一些實施例中，該套組、容器或小瓶不含有亞甲基藍。

【0063】在較佳實施例中，該套組適於藉由組合封裝材料中進一步所含有的劑型中之一或多者來提供單個療程。舉例而言且非限制，該套組可包括三個劑型單元，每套組具有總共300 mg血管收縮素，每一劑型單元提供包含100 mg血管收縮素II之20 mL的溶液，其足夠用於至少一次投與高達300 mg之血管收縮素II的劑量。該套組之封裝材料可為防光的以便避免血管收縮素II之光解分解。該套組可包括封裝材料，諸如經塑形聚苯乙烯發泡，其用以保護容器免受損壞、光及極熱影響。該套組可進一步包括說明書構件及標籤構件，以及用於投與容器內含物之附件，諸如用於IV投與之導管、閥或針。

【0064】在額外實施例中，劑型可進一步以經調適以實踐本發明之方法的多個劑型封裝。舉例而言，兩個或三個單一單位劑型可經封裝在一起作為「六包型」，例如以用於用單個容器自供應商運送至向患者提供治療之醫療機構。

【0065】在其他實施例中，該套組可包括經分別封裝且標註之多次或單次使用容器，其具有意欲非經腸或藉由IV輸液投與之血管收縮素II。

【0066】在一些實施例中，容器(例如，小瓶)之內含物基本上不含熱原質(例如，大於99%不含熱原質)。

【0067】

方法

在一態樣中，提供一種用於治療個體之低血壓之方法，該方法包括向個體投與如本文中所描述之調配物、如本文中所描述之小瓶的內含物或

如本文中所描述之容器的內含物。

【0068】在另一態樣中，提供一種用於增加個體之血壓(例如，平均動脈壓)之方法，該方法包括向個體投與如本文中所描述之調配物、如本文中所描述之小瓶的內含物或如本文中所描述之容器的內含物(例如，其中在投與調配物、小瓶之內含物或容器之內含物之前，增加係相對於血壓)。在某些實施例中，血壓增加至少10至15 mm Hg。在一些實施例中，血壓增加10 mm Hg至75 mm Hg。

【0069】在又一態樣中，提供一種用於維持個體之血壓(例如，平均動脈壓)之方法，該方法包括向個體投與如本文中所描述之調配物、如本文中所描述之小瓶的內含物或如本文中所描述之容器的內含物。在各種實施例中，血壓在一段時間(例如，至少8個小時)內維持在80 mm Hg及110 mm Hg內。在某些實施例中，血壓在約8至24小時內維持在目標範圍(例如，在80 mm Hg及110 mm Hg內)。

【0070】

範例

實例1：液體調配物之使用以促進治療低血壓

在0.9%鹽水及25 mg/mL甘露醇中含有2毫升2.5 mg/mL (mg)血管收縮素II之小瓶在治療分佈性休克中之低血壓的血管收縮素II之臨床研究中加以評估(Khanna等人, N Engl J Med 2017; 377:419-430)。患者目前正在服用其他血管加壓劑但仍有低血壓(平均動脈壓(MAP) >65 mm Hg)。血管收縮素II之投與以20 ng/kg/min之速率開始，且向上或向下滴定以達成且維持高於基線之10 mm Hg的增加的MAP或至少75 mm Hg。對於首個3小時治療，其他血管加壓劑維持恆定且血管收縮素II所允許之最大劑

量係200 ng/kg/min。在3小時15分鐘時，所有血管加壓劑可經滴定以維持在65至75 mm Hg之間的MAP及1.25至40 ng/kg/min之血管收縮素II速率。在此研究中血管收縮素II可經投與高達7天。在此研究中，約1小瓶藥物(5 mg)足以治療每一患者24小時時間段，且患者平均治療2天。大部分患者每天需要至少1 mg的藥物。

【0071】總共344個患者經指派至兩種方案中的一種；321個接受研究干預(163個接受血管收縮素II，且158個接受安慰劑)且包括於分析中。主要終點(輸液開始後第3小時的平均動脈壓反應，反應定義為自至少10 mm Hg之基線的增加或至至少75 mm Hg之增加，而不增加背景血管加壓劑之劑量)相比於安慰劑組(158個患者中之37個，23.4%)由血管收縮素II組中之較多患者(163個患者中之114個，69.9%)達成(幾率比，7.95；95%信賴區間[CI]，4.76至13.3；P<0.001)。

【0072】

以引用的方式併入

本文中所提及之所有公開案、專利及專利申請案特此以全文引用之方式併入，如同每一個別公開案、專利或專利申請案具體且個別地指示為以引用的方式併入。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【0073】

等效物

熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文中所描述的本發明之具體實施例之許多等效物。此類等效物意欲由隨附申請專利範圍涵蓋。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

血管收縮素組合物及與其相關之方法

【英文發明名稱】

ANGIOTENSIN COMPOSITIONS AND METHODS RELATED THERETO

【中文】

本發明提供包含血管收縮素II之劑型及套組，其適於治療低血壓。詳言之，劑型及套組係促進快速製備血管收縮素II以用於IV輸液至個體中的能力。

【英文】

Provided herein are dosage forms and kits comprising angiotensin II that are suitable for the treatment of low blood pressure. In particular, dosage forms and kits that facilitate the ability to rapidly prepare angiotensin II for IV infusion into a subject.

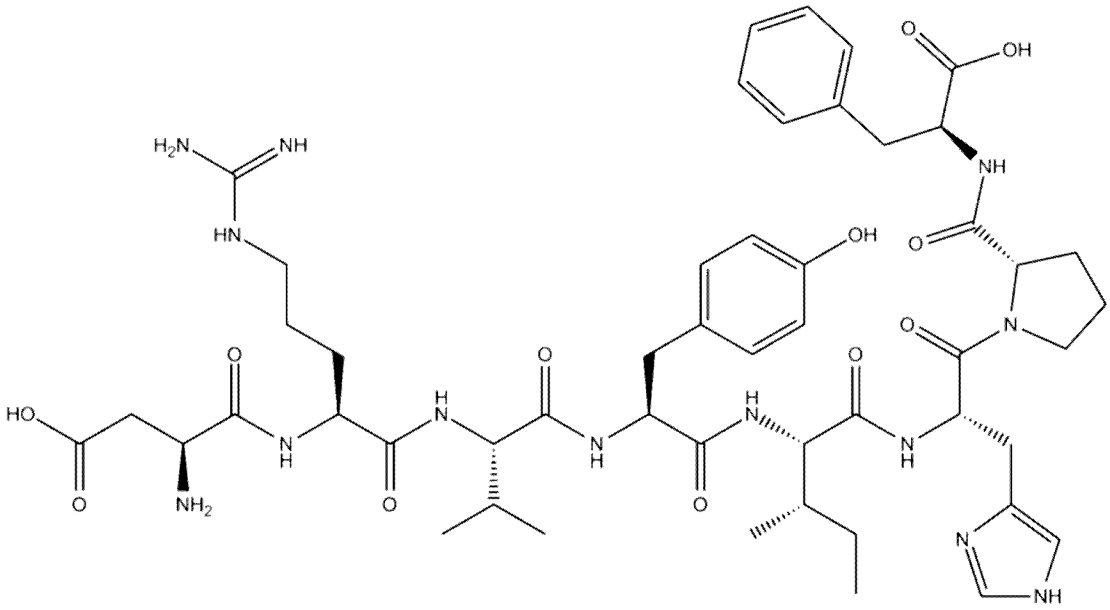
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽之小瓶，其中該小瓶包含約0.5至約20 mg的血管收縮素II。

【第2項】

如請求項1之小瓶，其中該小瓶包含約1至約10 mg的血管收縮素II。

【第3項】

如請求項1之小瓶，其中該小瓶包含約2至約5 mg的血管收縮素II。

【第4項】

如前述請求項中任一項之小瓶，其中該小瓶之內含物係無菌。

【第5項】

如請求項4之小瓶，其中該小瓶之內含物基本上不含熱原質。

【第6項】

如前述請求項中任一項之小瓶，其中該血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽以凍乾物形式提供。

【第7項】

一種包含血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽的無菌水性調配物之小瓶，其中該小瓶包含約0.5至約20 mg的血管收縮素II。

【第8項】

如請求項7之小瓶，其中該小瓶包含約1至約10 mg的血管收縮素II。

【第9項】

如請求項7之小瓶，其中該小瓶包含約2至約5 mg的血管收縮素II。

【第10項】

如請求項7至9中任一項之小瓶，其中該調配物具有約0.5至約20 mg/mL的血管收縮素II之濃度。

【第11項】

如請求項10之小瓶，其中該調配物具有約2至約10 mg/mL的血管收縮素II之濃度。

【第12項】

如請求項10之小瓶，其中該調配物具有約2.5 mg/mL的血管收縮素II之濃度。

【第13項】

如前述請求項中任一項之小瓶，其中該小瓶具有在0.5與100 mL之間的容積。

【第14項】

如請求項13之小瓶，其中該小瓶具有約2 mL或約1 mL的容積。

【第15項】

一種製備適於靜脈內輸液之血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽的無菌水性調配物之方法，其包含在溶劑中溶解如前述請求項中任一項之小瓶的內含物。

【第16項】

如請求項15之方法，其中該調配物包含濃度為約0.00005 mg/mL至約0.01 mg/mL的血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽。

【第17項】

如請求項15或16之方法，其中該溶劑為生理鹽水溶液。

【第18項】

一種藉由如請求項15至17中任一項之方法製成的血管收縮素II之無菌水性調配物。

【第19項】

一種輸液袋，其包含如請求項18之調配物。

【第20項】

一種套組，其包含：(i)如請求項1至14中任一項之小瓶；及(ii)說明書，其指示使用溶劑稀釋該小瓶之內含物，獲得適於IV輸液給個體之水性調配物。

【第21項】

如請求項20之套組，其包含2至5個如請求項1至14中任一項之小瓶，且該等說明書係指示組合至少2個小瓶之內含物，以獲得該調配物。

【第22項】

一種包含適於靜脈內輸液的血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽之無菌水性調配物之容器，其中該調配物包含濃度為約0.00005 mg/mL至約0.01 mg/mL之該血管收縮素II或其醫藥學上可接受之鹽，且其中該容器包含約0.5至約20 mg的血管收縮素II。

【第23項】

如請求項22之容器，其中該容器包含約1至約10 mg的血管收縮素II。

【第24項】

如請求項22之容器，其中該容器包含約2至約5 mg的血管收縮素II。

【第25項】

如請求項22至24中任一項之容器，其中該容器為輸液袋。

【第26項】

一種治療個體之低血壓之方法，其包含向該個體投與如請求項18之調配物、如請求項1至14中任一項之小瓶之內含物，或如請求項22至25中任一項之容器之內含物。

【第27項】

一種提高個體血壓之方法，其包括向該個體投與如請求項18之調配物、如請求項1至14中任一項之小瓶之內含物，或如請求項22至25中任一項之容器之內含物。

【第28項】

一種維持個體血壓之方法，其包括向該個體投與如請求項18之調配物、如請求項1至14中任一項之小瓶之內含物，或如請求項22至25中任一項之容器之內含物。

【第29項】

如請求項26至28中任一項之方法，其中該方法包括在醫藥學上可接受的賦形劑中稀釋如請求項1至14中任一項之小瓶之內含物及向該個體投與經稀釋之調配物。

【第30項】

如請求項26至29中任一項之方法，其包括靜脈內投與該調配物。