



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104884080 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 02

(21) 申请号 201380041286. 1

A61P 7/02(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 08. 02

(30) 优先权数据

61/679, 345 2012. 08. 03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 02. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/053365 2013. 08. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/022748 EN 2014. 02. 06

(71) 申请人 LFB 美国股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S. 劳里 J. 弗里林

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51) Int. Cl.

A61K 38/57(2006. 01)

A61K 31/7008(2006. 01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

抗凝血酶在体外膜式氧合中的用途

(57) 摘要

一方面, 本公开内容提供了在具有体外膜式氧合的患者中抑制凝血和 / 或预防出血的方法, 该方法包括施用抗凝血酶。在一些实施方案中, 用于本文所公开的方法中的抗凝血酶为 ATryn®。

1. 一种在具有体外膜式氧合的患者中抑制凝血和 / 或预防出血的方法,所述方法包括:

向具有体外膜式氧合的患者施用治疗有效量的抗凝血酶以抑制凝血和 / 或预防出血。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述抗凝血酶具有高甘露糖糖基化模式。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中所述抗凝血酶具有高岩藻糖糖基化模式。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶包含 GalNac (N- 乙酰氨基半乳糖)。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶是经转基因产生的抗凝血酶。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述抗凝血酶是在山羊中经转基因产生的。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶是 ATryn®。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶以 6 单位每 kg 的剂量施用。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶以 80 单位每 kg 的剂量施用。

10. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶以 295 单位每 kg 的剂量施用。

11. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶以足以维持在体外膜式氧合起始时血液中的抗凝血酶的活性水平的剂量施用。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶以单一剂量施用。

13. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法,其中所述抗凝血酶以推注继之以持续输注的方式施用。

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的方法,还包括施用肝素。

抗凝血酶在体外膜式氧合中的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请依照 35 U. S. C. § 119 主张享有于 2012 年 8 月 3 日提交的美国临时申请 61/679, 345 号的权益, 该申请以引用方式全文并入于此。

发明领域

[0003] 本发明涉及体外膜式氧合 (extracorporeal membrane oxygenation) (ECMO) 的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 体外膜式氧合 (ECMO) 为心肺功能有缺陷的患者提供支持心脏和呼吸的氧气。ECMO 要求对血液流动和抗凝进行细致的管理。在 ECMO 时, 需要能够更好地调节血液流动、预防凝血和改善止血的新方法。

[0006] 发明概述

[0007] 在一方面, 本公开内容提供了体外膜式氧合的方法。在一个实施方案中, 提供了一种在具有体外膜式氧合的受试者抑制凝血和 / 或预防出血的方法, 该方法包括向具有体外膜式氧合的受试者施用治疗有效量的抗凝血酶, 从而抑制凝血和 / 或预防出血。在一个实施方案中, 所述治疗有效量能够有效抑制凝血和预防出血。在另一实施方案中, 所述治疗有效量还有效提供抗炎作用, 比如全身炎症反应抑制。

[0008] 在另一实施方案中, 所述抗凝血酶具有高甘露糖糖基化模式。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶具有高岩藻糖糖基化模式。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶包括 GalNAc (N- 乙酰氨基半乳糖)。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶经转基因产生的抗凝血酶。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶是在山羊中经转基因产生的。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶为 **ATryn®**。

[0009] 在另一实施方案中, 所述抗凝血酶以 6 单位每 kg 的剂量施用。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶以 80 单位每 kg 的剂量施用。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶以 295 单位每 kg 的剂量施用。

[0010] 在另一实施方案中, 所述抗凝血酶的施用剂量足以维持在体外膜式氧合起始时血液存在的抗凝血酶的活性水平。

[0011] 在另一实施方案中, 所述抗凝血酶以单个剂量施用。在另一实施方案中, 所述抗凝血酶以推注接持续输注的方式施用。

[0012] 在另一实施方案中, 所述方法进一步包括施用肝素。

[0013] 本发明的各项限制可以涵盖本发明的各个实施方案。因此, 可以预期本发明的每项涉及任何一个要素或要素的组合的限制, 可以包括在本发明的各个方面。本发明的应用不应局限于对下述或附图所示的其构成部分的具体构建和排列。本发明可以有其他的实施方案, 及以各种方式实施或使用。同时, 本文所用的措辞和术语是以说明为目的, 而不应被视为限制。

[0014] 发明详述

[0015] 在一方面,本公开内容提供了在具有体外膜式氧合的患者中抑制凝血和 / 或预防出血的方法,该方法包括向具有体外膜式氧合的患者施用治疗有效量的抗凝血酶,从而抑制凝血和 / 或预防出血。在一些实施方案中,所述方法使用的抗凝血酶为 ATryn®。

[0016] 体外膜式氧合 (ECMO)

[0017] ECMO 是一种为心肺功能有缺陷的患者提供支持心脏和呼吸的氧气的程序。在 ECMO 过程中,导管被安置在病人的血管中将病人的血液泵送通过一台 ECMO 仪器。在 ECMO 仪器内,血液流经一台膜充氧器从而移除其中的二氧化碳并加入氧气。血液取自静脉系统,它可以被送回静脉系统 (静脉 - 静脉 ECMO) 或动脉系统 (静脉 - 动脉 ECMO)。

[0018] ECMO 通常用于由各种原因引起心肺功能停止的病人,所述原因包括病毒感染 (例如, H1N1 和 hRSV) 和创伤 (例如, 近乎淹溺)。ECMO 还可用于呼吸系统发育不全的新生儿。

[0019] 一如任何体外程序,对 ECMO 的主要挑战在于需要预防感染和维持止血,从而预防凝血 (凝固) 和出血。对凝血和出血的预防一般通过施用肝素和 / 或其他抗凝剂实现。对凝血的监控可以通过在各时间点采集血样并测量活化凝血时间 (一般在 140-200 秒之间)、aPTT (活化部分凝血活酶时间),或测量抗因子 Xa 的水平来实现。其他可在血样中测定从而评估止血的参数是作用于凝血级联反应的酶的水平 and 活性 (参见,例如, Niebler 等, 2011, Artificial Organs 35 :1024-1028, 和 Agati 等, 2006, ASAIO Journal 52 :513-516)。

[0020] 抗凝血酶和 ATryn®

[0021] 在一方面,本发明提供了在具有体外膜式氧合的受试者中抑制凝血和 / 或预防出血的方法,该方法包括向具有体外膜式氧合的受试者施用治疗有效量的抗凝血酶,从而抑制凝血和 / 或预防出血。在一些实施方案中,所述抗凝血酶具有高甘露糖糖基化模式。在一些实施方案中,所述抗凝血酶具有高岩藻糖糖基化模式。在一些实施方案中,所述抗凝血酶包括 GalNac (N- 乙酰氨基半乳糖)。在一些实施方案中,所述抗凝血酶为经转基因产生的抗凝血酶。在一些实施方案中,所述抗凝血酶是在山羊中经转基因产生的。在一些实施方案中,所述抗凝血酶为 ATryn®。

[0022] 通常,术语“抗凝血酶 (antithrombin)”涉及一个密切相关的蛋白家族,包括抗凝血酶 I、抗凝血酶 II、抗凝血酶 III 和抗凝血酶 IV。然而,抗凝血酶 III 是抗凝血酶家族中已与一项重要生理功能相关联的唯一成员,因此目前的文献经常互换使用术语抗凝血酶和抗凝血酶 III。如本文所用的,除非另行区分,抗凝血酶指抗凝血酶 III。但应当理解,除抗凝血酶 III 外的抗凝血酶家族中具备与抗凝血酶 III 相似活性的其他成员也可以应用于本发明的方法。

[0023] 通常,抗凝血酶是由 432 个氨基酸组成的蛋白,分子量为约 58kDa。但一些非人类的抗凝血酶长度为 433 个氨基酸。抗凝血酶是一种抑制凝血酶和 Xa 因子的丝氨酸蛋白酶抑制剂。抗凝血酶自然存在于包括人在内的哺乳动物的血清中。在健康人个体的血清中,抗凝血酶的生理水平为约 14-20mg/dL。

[0024] 抗凝血酶是一种糖蛋白,它包含四个糖基化位点: Asn96、Asn135、Asn155 和 Asn192。抗凝血酶存在 α (α -抗凝血酶) 和 β (β -抗凝血酶) 两种形态,其中以 α 形态最常见。抗凝血酶的 β 形态在 Asn135 位点不会被糖基化,藉此可与 α 形态相区别。在一些实施方案中,抗凝血酶,如本发明的方法所用,同时包括抗凝血酶的主要形态 (α) 和次

要形态 (β)。在一些实施方案中,抗凝血酶,如本发明的方法所用,为 α -抗凝血酶。在其他实施方案中,所述抗凝血酶为 β -抗凝血酶。

[0025] 哺乳动物的抗凝血酶的在种间是保守的,仅在氨基酸序列上有些许不同。在一些实施方案中,根据本发明所公开的方法,用于治疗受试者的抗凝血酶的种类与受试者的物种是一致的。因此,例如,人抗凝血酶(根据其氨基酸序列)用于治疗人的方法,而牛抗凝血酶(同样的根据其氨基酸序列)用于治疗牛的方法。在其他实施方案中,用于治疗受试者的抗凝血酶的种类来自不同于受试者的物种。

[0026] 还应当理解,除了氨基酸序列,抗凝血酶的糖基化也可以是物种特异的。因此,例如,从人血浆中提取的人抗凝血酶(血浆来源的人抗凝血酶)具有与从山羊血浆中提取的山羊抗凝血酶不同的糖基化模式。但是,如下面所解释的,例如,人抗凝血酶可能在山羊中产生,从而使人抗凝血酶(具有人类氨基酸序列的抗凝血酶)具备模拟山羊抗凝血酶糖基化的糖基化模式。

[0027] 在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶具有高甘露糖糖基化模式。具有高甘露糖糖基化模式的抗凝血酶,如本文所用,指在一条或多条糖基化侧链中包含一个甘露寡糖或混合型寡糖的抗凝血酶(相对于侧链中包含二分支复合寡糖,它是血浆来源的人抗凝血酶中发现的占主导的侧链结构)。在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶具有高岩藻糖糖基化模式。高岩藻糖糖基化模式,如本文所用,指抗凝血酶在大多数含有复合寡糖的糖基化位点上在其近端的 GlcNAc 上含有岩藻糖。在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶包括 GalNAc(N-乙酰氨基半乳糖)。在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶具有高甘露糖模式、高岩藻糖模式并包括 GalNAc。应当指出,在山羊中转基因产生的人抗凝血酶(具有人类氨基酸序列的抗凝血酶)具有高甘露糖模式、高岩藻糖模式并包括 GalNAc,而血浆来源的人抗凝血酶通常不具有这些糖基化模式(见例如,美国专利 5,843,705 号,美国专利 6,441,145 号和美国专利 7,019,193 号)。

[0028] 用于本发明的方法中的抗凝血酶可以通过多种方法产生。在一些实施方案中,所述抗凝血酶通过从血浆分离而产生。在一些实施方案中,所述抗凝血酶经重组产生。在一些实施方案中,所述抗凝血酶经转基因产生。

[0029] 在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶经转基因产生。在一些实施方案中,所述转基因产生的抗凝血酶产自(非人)哺乳动物。在一些实施方案中,所述转基因产生的抗凝血酶产自有蹄类动物。在一些实施方案中,所述转基因产生的抗凝血酶产自山羊。应当理解,产生于第一个物种体内的抗凝血酶可以是来自第二个物种的抗凝血酶。因此例如,人抗凝血酶可以在小鼠和山羊中转基因产生。类似的,牛抗凝血酶也可以在小鼠和山羊中转基因产生。另外,抗凝血酶也可以在其本源物种中转基因产生。因此,山羊抗凝血酶可以在山羊中转基因产生。

[0030] 在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶经转基因产生。在一些实施方案中,所述转基因产生的抗凝血酶具有不同于血浆来源的抗凝血酶的糖基化模式。一般来说,所述抗凝血酶的糖基化模式取决于产生该抗凝血酶的动物物种。因此例如,可以预期在小鼠中转基因产生的抗凝血酶具有与产自山羊中的抗凝血酶不同的糖基化模式。

[0031] 在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶具有在山羊中转基因产生的抗凝血酶的糖基化模式。

[0032] 应当理解,转基因产生的抗凝血酶的糖基化模式还可以取决于产生该蛋白质的转基因动物的器官或身体部分的性质。因此,可以预期产自乳腺的抗凝血酶具有与产自血液的抗凝血酶不同的糖基化模式,即使它们产自同一物种。在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶产自非人哺乳动物的乳腺。在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶产自山羊的乳腺。

[0033] 还应当理解,具有产自山羊的抗凝血酶的糖基化模式的抗凝血酶还可以通过,例如,在非山羊的物种中产生或获得抗凝血酶并(比如在下游加工中)修饰其糖基化模式来提供。例如,糖基化的抗凝血酶可能产自小鼠中,而所述产自小鼠的抗凝血酶的糖基化模式可能通过体外修饰改造,从而生成山羊抗凝血酶的糖基化模式。例如,对所述产自小鼠的抗凝血酶的改造可能通过糖基化酶或转移酶的作用来实现。此外,对所述糖基化模式的修饰可能通过非酶促的(例如,合成的)方法来实现。

[0034] 具有产自山羊的抗凝血酶的糖基化模式的抗凝血酶还可能通过在细胞(例如,昆虫细胞,细菌细胞)中产生抗凝血酶并在下游加工中添加或修饰其糖基化模式来获取。或者,具有产自山羊的抗凝血酶的糖基化模式的抗凝血酶可能通过从非山羊的物种(也可能是山羊的不同组织)的血浆中分离抗凝血酶并在随后的下游加工中对其糖基化模式进行修饰来获得。

[0035] 在一些实施方案中,用于本发明的方法中的抗凝血酶为 **ATryn®**。**ATryn®** 是产自山羊乳腺的转基因的人类 α -抗凝血酶(见例如,美国专利 5,843,705 号,美国专利 6,441,145 号和美国专利 7,019,193 号)。**ATryn®** 经 FDA 批准,用于遗传性抗凝血酶缺陷性患者中的围手术期和围产期血栓栓塞事件的预防。在欧洲,**ATryn®** 被批准用于先天性抗凝血酶缺陷的手术病人,在有临床风险的情况下,预防深静脉血栓形成和血栓栓塞。

[0036] 产自山羊的(人)抗凝血酶 **ATryn®** 的糖基化模式不同于血浆来源的人抗凝血酶的糖基化模式。由于糖基化模式的不同,**ATryn®** 具有某些不同于血浆来源的人抗凝血酶的生理特性。例如,**ATryn®** 的清除率高于血浆提取的抗凝血酶的清除率(见例如,US 7,019,193)。

[0037] 受试者

[0038] 在一方面,本发明为具有体外膜式氧合的受试者提供了抑制凝血和/或预防出血的方法,该方法包括向具有体外膜式氧合的受试者施用治疗有效量的抗凝血酶,从而抑制凝血和/或预防出血。“受试者”,如本文所用,是指人或其他脊椎哺乳动物,包括但不限于:小鼠、大鼠、狗、猫、马、母牛、猪、绵羊、山羊或非人灵长类动物。在一些实施方案中,所述受试者是人类。在一些实施方案中,所述受试者是儿童。

[0039] 肝素与其他疗法

[0040] 在一方面,本发明为具有体外膜式氧合的患者提供了抑制凝血和/或预防出血的方法,该方法包括向具有体外膜式氧合的受试者施用治疗有效量的抗凝血酶,从而抑制凝血和/或预防出血。在一些实施方案中,抗凝血酶与肝素组合施用。肝素与抗凝血酶结合并增强抗凝血酶的蛋白酶抑制剂活性。抗凝血酶与肝素施用的任意组合方案均包括在本发明的抗凝血酶与肝素组合施用的实施方案中。因此,在一些实施方案中,肝素与抗凝血酶同时施用(例如,同时输注)。在一些实施方案中,肝素先于或后于抗凝血酶施用。在一些实

施方案中,抗凝血酶和肝素的施用方案有部分重叠(例如,在一段时间内仅施用抗凝血酶,接着施用抗凝血酶与肝素的组合)。

[0041] 在一些本发明的方法的实施方案中,没有施用肝素。

[0042] 在一些实施方案中,所述为具有体外膜式氧合的受试者抑制凝血和/或预防出血的方法,包括配合其他疗法施用抗凝血酶。在一些实施方案中,所述其他疗法是可以用于抑制凝血和/或减少出血的疗法。所述其他疗法包括施用抗凝剂(除抗凝血酶或抗凝血酶与肝素的组合以外)。本领域熟知的抗凝剂包括:香豆定(coumadin)、华法林(warfarin)、醋硝香豆醇(acenocoumearal)、苯丙羟基香豆素(phenprocoumon)、黑毛桩菇霉素(atromentin)、大隆(brodifacoum)、苯茛二酮(phenindione)、戊聚糖钠(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、水蛭素(hirudin)、重组水蛭素(lepirudin)、比伐卢定(bivalirud)、阿加曲班(argatroban)、达比加群(dabigatran)、美拉加群(ximelegatran)、巴曲酶(batroxobin)和细胞溶素(hementin)。

[0043] 在一些实施方案中,抗凝血酶(例如,ATryn®)可能在ECMO时与其他血液制品,比如全血、浓集红细胞、FFP(新鲜冰冻血浆)或血小板一同施用,从而克服其他的缺陷。

[0044] 治疗有效量

[0045] 在一方面,本发明提供了在具有体外膜式氧合的患者中抑制凝血和/或预防出血的方法,该方法包括施用抗凝血酶。在一些实施方案中,抗凝血酶按治疗有效量施用,从而在体外膜式氧合时,抑制凝血和/或预防出血。术语“治疗有效量”和“有效量”可以互换使用,指达到理想治疗效果(例如,对凝血的抑制和/或对出血的预防)所必需的或足够的量。结合本文的教导,通过在各种活性化合物和加权因子(比如效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的严重程度和首选施用方式)中进行选择,可以筛选出无大量毒性同时有效的预防或治疗方案来治疗特定的受试者。

[0046] 用于特定应用的有效量可随一定因素(比如治疗的疾病或疾患、要施用的具体治疗剂、患者的个头、或疾病或病症的严重程度)而变化。本领域普通技术人员无需进行过多的实验就可以凭经验确定抗凝血酶的有效量。通常首选使用最大剂量(根据医学判断的最高的安全剂量)。涵盖每日、每周或每月多次剂量,从而使抗凝血酶达到适当的全身水平。在一些实施方案中,所述全身水平可以在ECMO时通过推注接持续输注抗凝血酶(例如,重组人抗凝血酶、ATryn®等)的方式达到。在一些实施方案中,这类施用方式较单一的间断推注抗凝血酶,可以为抗凝提供更好的控制和精度。推注可以是,例如,静脉注射,或是通过肌内、鞘内或皮下注射。适当的全身水平可以由,例如,测量病人抗凝血酶的顶峰或持续血浆水平来确定。所述任何施用方法均可以包括监测抗凝血酶的水平 and / 或活性并在需要时调整剂量。

[0047] 抗凝血酶(例如,ATryn®)的施用剂量通常用mg/kg、单位抗凝血酶每kg或单位抗凝血酶每日表示。在一些实施方案中,抗凝血酶的施用剂量为:1单位每kg或更多、2单位每kg或更多、5单位每kg或更多、10单位每kg或更多、20单位每kg或更多、30单位每kg或更多、40单位每kg或更多、50单位每kg或更多、100单位每kg或更多、150单位每kg或更多、200单位每kg或更多、250单位每kg或更多、300单位每kg或更多、350单位每

kg 或更多、400 单位每 kg 或更多、450 单位每 kg 或更多、500 单位每 kg 或更多、600 单位每 kg 或更多、700 单位每 kg 或更多、800 单位每 kg 或更多、900 单位每 kg 或更多、或 1000 单位每 kg 或更多。在一些实施方案中,所述抗凝血酶以 6 单位每 kg 的剂量施用。在一些实施方案中,所述抗凝血酶以 80 单位每 kg 的剂量施用。在一些实施方案中,所述抗凝血酶以 295 单位每 kg 的剂量施用。

[0048] 在一些实施方案中,抗凝血酶的施用剂量为:10 单位每日或更多、50 单位每日或更多、100 单位每日或更多、200 单位每日或更多、500 单位每日或更多、1000 单位每日或更多、1500 单位每日或更多、2000 单位每日或更多、2500 单位每日或更多、3000 单位每日或更多、3500 单位每日或更多、4000 单位每日或更多、4500 单位每日或更多、5000 单位每日或更多、5500 单位每日或更多、6000 单位每日或更多、7000 单位每日或更多、8000 单位每日或更多、9000 单位每日或更多、10,000 单位每日或更多、15,000 单位每日或更多、或 20,000 单位每日或更多。

[0049] 在本发明的方法中抗凝血酶(例如, ATryn®)的施用剂量可以随所需的治疗目标而变化。在一些实施方案中,所述抗凝血酶的施用剂量足以维持在体外膜式氧合起始时血液中的抗凝血酶的活性水平。在一些实施方案中,所述抗凝血酶的施用剂量足以超过在体外膜式氧合起始时血液中的抗凝血酶的活性水平。在一些实施方案中,所述抗凝血酶的施用剂量足以获得在体外膜式氧合起始时血液中的抗凝血酶的活性水平的至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 110%、至少 120%、至少 130%、至少 140%、至少 200%、至少 300% 或更高。

[0050] 在一些实施方案中,所述治疗有效量以单一剂量施用。在一些实施方案中,所述治疗有效量以多个剂量施用。根据施用模式的不同,可适当调整剂量从而达到所需的局部或全身的抗凝血酶水平。当受试者对所用剂量反应不足时,可以在患者允许承受的范围内采用更高的剂量(或通过不同的、更局部的投递路径的有效更高剂量)。可以考虑采用每日多剂量的方式来使化合物达到适当的全身水平。

[0051] 施用

[0052] 在一方面,本发明为具有体外膜式氧合的患者提供了抑制凝血和/或预防出血的方法,该方法包括施用抗凝血酶。在一些实施方案中,所述抗凝血酶通过持续输注的方式施用。在一些实施方案中,所述抗凝血酶以单一剂量施用。

[0053] 抗凝血酶通常作为药物组合物给受试者施用,该药物组合物可通常含有药学可接受浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、佐剂和任选的其他治疗成分。药物载体和该药物组合物的其他成分的性质将取决于施用模式。

[0054] 本发明的药物组合物可能通过本领域技术人员所熟知的任何方式和途径施用于本文所述的治疗方法。优选的施用途包括但不限于:口腔、静脉、皮下、胃肠外、瘤内、肌肉内、鼻内、颅内、舌下、气管内、吸入、眼、阴道和直肠。

[0055] 抗凝血酶,当其需要全身传递时,可以调配为通过注射方式(例如,通过推注或持续输注)胃肠外施用。注射用配方可能呈现为掺有防腐剂的单位剂量形式,例如,在安瓿(ampoule)或多剂量容器中。该组合物可能采取悬浮液、溶液或乳液的形式置于油性或水性媒介物中,并可能包含调配剂,比如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。胃肠外施用的药物配方包括水溶性形式的活性化合物的水性溶液。另外,该活性化合物的悬浮液可能制备为适

当的油性注射悬浮液。合适的亲脂溶剂或媒介物包括脂肪油（比如芝麻油）或合成的脂肪酸酯（比如油酸乙酯或甘油三酯）或脂质体。水性注射悬浮液可能包含会增加该悬浮液黏度的物质，比如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地，该悬浮液可能还包含合适的稳定剂或增加化合物溶解度的药剂以制备高度浓缩的溶液。

[0056] 口服施用，抗凝血酶可以通过将该化合物与本领域所熟知的药学可接受的载体组合而很容易地调配而成。这类载体可使本发明的化合物被调配成片剂、丸剂、糖衣片（dragee）、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等，用于被治疗受试者口服摄取。口服用的药物配制物可作为固体赋形剂获得，任选地研磨得到的混合物，在加入合适的助剂后，加工该颗粒混合物，根据需求，获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂，尤其是糖类的填料，包括：乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素配制物，例如，玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。需要时，可加入崩解剂，比如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐类（比如藻酸钠）。任选的，该口服配方也可能调配在盐水或缓冲液（例如，用于中和内部酸性条件的 EDTA）中，或是在无任何载体的情况下施用。

[0057] 口服给药时，其释放位置可能是胃、小肠（十二指肠、空肠或回肠）或大肠。本领域技术人员可用的不溶解于胃部的配方，其物质将会释放于十二指肠或肠道的其他位置。更常见的用作肠溶包衣的惰性成分的例子有：醋酸纤维素偏苯三酸酯（cellulose acetate trimellitate）（CAT）、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（hydroxypropyl methylcellulose phthalate）（HPMCP）、HPMCP50、HPMCP55、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯（polyvinyl acetate phthalate）（PVAP）、丙烯酸树脂（Eudragit）L30D、水性分散体（Aquateric）、乙酸邻苯二甲酸纤维素（cellulose acetate phthalate）（CAP）、丙烯酸树脂 L、丙烯酸树脂 S 和虫胶（Shellac）。这些包衣可能用作混合膜。包衣或包衣混合物也可以用于片剂上，其不意图对胃进行保护。这可包括糖衣或使片剂更易吞服的包衣。胶囊可能包括用于输送干药粉的硬壳（比如明胶）；液态时，可能使用软明胶。扁囊剂（cachet）的外壳材料可以是粗淀粉或其他可食用纸。湿式集块技术可用于丸剂、含片（lozenges）、模制片剂或模印片（tablet triturates）。

[0058] 抗凝血酶可作为精细多颗粒以颗粒剂或丸剂的形式包含在配方中。用作胶囊施用的材料的配方还可以用于粉剂、微压缩栓剂或片剂。该药物组合物可以经压缩制备。可以使用惰性材料稀释该药物组合物或增加其体积。所述稀释剂可以包括：碳水化合物，特别是甘露醇， α -乳糖、无水乳糖、纤维素、蔗糖、改性葡聚糖和淀粉。某些特定的无机盐也可能用作填料，包括：三磷酸钙、碳酸镁和氯化钠。一些商用稀释剂是：Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、Emcompress 和 Avicell。

[0059] 崩解剂可能以比如固态剂量形式包含在该药物组合物的配制剂中。用作崩解剂的材料包括但不限于淀粉（包括基于淀粉的商用崩解剂，Explotab）。也可使用羟基乙酸淀粉钠、安伯来特（Amberlite）、羧甲基纤维素钠、超支链淀粉、藻酸钠、明胶、橙皮、酸性羧甲基纤维素、天然海绵和膨润土。粘合剂可用于将治疗剂集合在一起以形成硬质片剂，可包括产自天然产物的材料，比如阿拉伯胶（acacia）、黄蓍胶（tragacanth）、淀粉和明胶。药物配制剂可包含抗磨擦剂，从而预防调配过程中的黏结。润滑剂可以用作药物和模壁间的夹层，它可包括但不限于：硬脂酸（包括其镁盐和钙盐）、聚四氟乙烯（PTFE）、液体石蜡、植物油和

蜡。可加入助流剂以改善药物在调配时的流动性并协助其在压缩时的重新排列。所述助流剂可包括：淀粉、滑石、热解硅胶 (pyrogenic silica) 和水合硅铝。

[0060] 吸入施用，抗凝血酶可以在使用合适的推进剂（例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体）的情况下，方便地从加压包装或喷雾器中以气溶胶喷雾的形式送药。

[0061] 本发明还涵盖了抗凝血酶的肺部输送。抗凝血酶可以通过向哺乳动物的肺部送药以实现局部或全身的输送。其他有关吸入分子报道包括：Adjei 等, 1990 年, *Pharmaceutical Research*, 7:565-569; Adjei 等, 1990 年, *International Journal of Pharmaceutics*, 63:135-144 (醋酸亮丙瑞林); Braquet 等, 1989 年, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 13 (增补 5):143-146 (内皮素-1); Hubbard 等, 1989 年, *Annals of Internal Medicine*, 卷 III, 206-212 页 (a1-抗胰蛋白酶); Smith 等, 1989 年, *1. Clin. Invest.* 84:1145-1146 (a1-蛋白酶); Oswein 等, 1990 年, "Aerosolization of Proteins", *Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II*, Keystone, 科罗拉多, 三月, (重组人类生长激素); Debs 等, 1988 年, *J. Immunol.* 140:3482-3488 (干扰素- γ 和肿瘤坏死因子 α) 和 Platz 等, 美国专利 5,284,656 号 (粒细胞集落刺激因子)。用于全身效应的药物肺部输送的方法和组合物在于 1995 年 9 月 19 日授予 Wong 等人的美国专利 5,451,569 号中有详述。

[0062] 也涵盖了含有抗凝血酶的药物组合物的鼻输送。鼻输送为药物组合物在于鼻部施药后直达血液开辟了通路, 避免了药品在肺部的沉积。

[0063] 在一些实施方案中, 抗凝血酶为局部施用。局部施用方法为本领域所熟知的并取决于目标区域或目标器官。局部施用途径包括使用标准的局部施用方法, 比如表皮 (应用于皮肤上), 通过吸入、直肠 (例如, 通过灌肠剂或栓剂), 通过眼滴液 (在结膜上)、滴耳液、鼻内途径和阴道。

[0064] 抗凝血酶还可以调配成直肠用或阴道用组合物, 比如栓剂或保留型灌肠剂 (例如, 包含常规栓剂基质, 比如可可脂或其它甘油酯)。除前述的配方外, 该组合物还可以调配成蓄积制备物 (depot preparation)。这类长效制剂可以与合适的聚合或疏水材料 (例如作为在可接受的油中的乳剂) 或离子交换树脂或作为微溶的类似物 (例如, 作为微溶盐) 进行调配。

[0065] 该药物组合物还可能包括合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。所述载体或赋形剂的例子包括但不限于: 碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素类似物、明胶和聚合物 (比如聚乙二醇)。

[0066] 合适的液体或固体药物制剂形式有, 例如, 用于吸入的水溶液或盐水溶液、微胶囊化、螺旋化 (enochleate)、包覆在显微金颗粒上、包含在脂质体中、雾化、气溶胶、植入皮肤的丸剂或在尖锐物体上干燥以划破皮肤刺入。该药物组合物还包括: 颗粒剂、粉剂、片剂、包衣片、(微) 胶囊、栓剂、糖浆、乳剂、混悬剂、乳膏、滴剂或活性化合物的缓释配制物, 在其制备过程中赋形剂和添加剂和 / 或一种或多种辅剂 (比如崩解剂、粘合剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂) 如上文所述惯常使用。该药物组合物适用于各种药物输送系统。关于药物输送方法的简要回顾, 见 Langer, 1990 年, 《科学》249, 1527-1533, 该文以引用方式并入于此。

[0067] 本发明的药剂和组合物可以原样（无掺杂）或以药学可接受的盐的形式施用。当用于医药时，所述盐类应当是药学可接受的，但非药学可接受的盐类可以方便地用于制备其药学可接受的盐类。所述盐类包括但不限于那些由下列酸类所制备的：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。所述盐类还可以制备成碱金属或碱土金属盐，比如羧酸基的钠、钾或钙盐。

[0068] 本发明的药用组合物含有包含在药学可接受的载体中的有效量的抗凝血酶。术语药学可接受的载体指适合施用于人类或其他脊椎动物的一种或多种兼容的固体或液体填料、稀释剂或封装物质。术语载体指代为了便于应用而与活性成分组合的，天然或合成的有机或无机成分。所述药物组合物的组分也能够与本发明的组合物相互掺合，其掺合方式以彼此间不存在实质性会削弱期望的制药效率的反应为原则。

[0069] 非生物降解和可生物降解的聚合物均可用于制造输送本发明的组合物的微粒。所述聚合物可以是天然的或合成的。该聚合物的选择是基于所需的释放时段。特别令人感兴趣的生物粘附聚合物包括可生物侵蚀的水凝胶（详见 Sawhney 等，1993 年，*Macromolecules* 26, 581-587，其教导以引用方式并入于此）。这其中包括：聚透明质酸、酪蛋白、明胶、麸酪蛋白、聚酞、聚丙烯酸、藻酸盐、壳聚糖、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸乙酯）、聚（甲基丙烯酸丁酯）、聚（甲基丙烯酸异丁酯）、聚（甲基丙烯酸己酯）、聚（异癸基甲基丙烯酸酯）、聚（甲基丙烯酸月桂酯）、聚（甲基丙烯酸苯酯）、聚（丙烯酸甲酯）、聚（丙烯酸异丙酯）、聚（丙烯酸异丁酯）和聚（丙烯酸十八酯）。

[0070] 抗凝血酶可能包含在受控释放系统内。术语“受控释放”意指本文所述的任何药剂和组合物从其配制剂中的释放方式是受控制的。其指的是即刻以及非即刻释放的配制剂，而非即刻释放的配制剂包括但不限于持续释放和延迟释放的配制剂。术语“持续释放”（也被称为“延长释放”），顾名思义，指药物配制剂使化合物在延长的时段内逐渐释放，其优选的但非必须的，使药物在延长的时段内保持基本恒定的血液水平。术语“延迟释放”，顾名思义，指药物配制剂使配制剂施用与其化合物的释放间有一段时间延迟。“延迟释放”可以或可以不涉及化合物在延长的时段内的逐渐释放，因此其不一定是“持续释放”。使用长期持续释放的植入体可能特别适用于慢性病的治疗。“长期”释放，如本文所用，意为构建和排列植入体，从而使活性成分维持在治疗水平至少 7 天，优选 30-60 天。长期持续释放的植入体为本领域普通技术人员所熟知的，并包括了部分上述的释放系统。

[0071] 试剂盒

[0072] 在一方面，本发明提供了包括抗凝血酶（例如，**ATryn®**）的试剂盒。在一些实施方案中，所述抗凝血酶在无菌容器内，或所述试剂盒包括无菌容器。在一些实施方案中，所述试剂盒包括药物载体和所述试剂盒组件的施用说明。在一些实施方案中，所述试剂盒包括药物制剂瓶、药物制剂稀释瓶和所述抗凝血酶。所述稀释瓶可能含有稀释剂（比如生理盐水）用于稀释本发明的组合物的浓缩溶液或冻干粉。在一些实施方案中，所述说明包括如何混合特定量的稀释剂与特定量的浓缩药物组合物，从而制备用于注射或输注的最终配制剂。在一些实施方案中，所述说明包括如何用于注射器或其他施用器材。在一些实施方案中，所述说明包括如何使用有效量的本发明的组合物来治疗病人。还应当理解，包括在试剂盒中的容器，无论其是否包含制剂，无论该容器是瓶子、带隔膜的小药瓶、带隔膜的安瓿、

输液袋等,均可能含有标记,比如常规的记号,该记号在制剂经蒸压或其他方式消毒后会变色。

[0073] 下列实施例进一步说明了本发明,而不能被解释为对本发明的进一步限制。本申请援引的所有引用的全部内容(包括参考文献、授权专利、已公开的专利申请和共同未决的专利申请)在此通过引用明确并入,特别是上文所引用的教导。但是,任何援引的引证均不意味着承认该引证为现有技术。

实施例

[0074] 实施例 1 : *ATryn*® 在体外膜式氧合时的施用

[0075] 在 ECMO 时,给病人施用 *ATryn*® 以管理抗凝并抑制凝血和 / 或预防出血。施用足够剂量的肝素以维持理想的活化凝血时间(通常在 140–200 秒之间)。在 ECMO 起始的 24 小时内,施用推注剂量的 *ATryn*®。所述 *ATryn*® 的施用剂量范围为 2–300 单位 /kg。

[0076] 通过确定血液中抗凝血酶的水平来评估 *ATryn*® 的效果(见 Niebler 等,2011 年, *Artificial Organs* 35 :1024–1028)。

[0077] 实施例 2 : *ATryn*® 在体外膜式氧合时对儿科人群的施用

[0078] 在 ECMO 时,给儿科病人施用 *ATryn*® 以管理抗凝并抑制凝血和 / 或预防出血。从 ECMO 起始时开始持续施用 *ATryn*®。检查血液中抗凝血酶的水平并施用足够剂量的 *ATryn*® 以维持至少 100% 的抗凝血酶活性(相对于起始水平)。施用足够剂量的肝素以维持理想的活化凝血时间为至少 150 秒(见 Agati 等,2006 年, *ASAIO Journal* 52 :513–516)。

[0079] 等同形式

[0080] 认为前面的书面说明足以让本领域技术人员实践本发明。由于示例旨在例示本发明的某些特定的方面和实施方案,因此本发明的范围不应限于提供的示例。本发明的范围涵盖了其他功能上相当的实施方案。基于前面的说明,使得除本文展示和说明的以外,针对本发明的各种修改对本领域技术人员而言将会变得显而易见,这些修改均属于所附权利要求的范围。本发明的任一实施例不一定涵盖了本发明所有的优点和客体。