



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106794224 A

(43)申请公布日 2017. 05. 31

(21)申请号 201580048068.X

(22)申请日 2015.07.08

(30)优先权数据

62/022,054 2014.07.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/039499 2015.07.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/007589 EN 2016.01.14

(71)申请人 拉卓拉药物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 G·蒂德玛什

(74)专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理
事务所(普通合伙) 11269

代理人 甘玲 缪策

(51)Int.Cl.

A61K 38/22(2006.01)

权利要求书3页 说明书12页

(54)发明名称

用于治疗低血压的方法

(57)摘要

本公开涉及血管紧张素II在用于治疗低血压,特别是儿茶酚胺抵抗-低血压的治疗方法中的应用。

1. 在接受儿茶酚胺并具有初始平均动脉压的人类患者中治疗低血压的方法,包括:
给所述患者施用包括血管紧张素II的组合物;
在一时间段以后,测量所述患者的平均动脉压;以及
如果所测量的平均动脉压等于或超过75mm Hg,减小给所述患者施用儿茶酚胺的速率。
2. 如权利要求1所述的方法,还包括,如果所测量的平均动脉压低于75mm Hg,增大施用血管紧张素II的速率。
3. 在接受儿茶酚胺并具有初始平均动脉压的人类患者中治疗低血压的方法,包括:
给所述患者施用包括血管紧张素II的组合物;
在一时间段以后,测量所述患者的平均动脉压;以及
如果所测量的平均动脉压比所述初始平均动脉压高至少10mm Hg,减小给所述患者施用儿茶酚胺的速率。
4. 如权利要求3所述的方法,还包括,如果所测量的平均动脉压比所述初始平均动脉压高不到5mm Hg,增大施用血管紧张素II的速率。
5. 如前述任一项权利要求所述的方法,其中所述儿茶酚胺是多巴胺、去甲肾上腺素或肾上腺素。
6. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少0.1 μ g/kg/min的去甲肾上腺素。
7. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少0.2 μ g/kg/min的去甲肾上腺素。
8. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少0.5 μ g/kg/min的去甲肾上腺素。
9. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少1.0 μ g/kg/min的去甲肾上腺素。
10. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少0.1 μ g/kg/min的肾上腺素。
11. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少0.2 μ g/kg/min的肾上腺素。
12. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少0.5 μ g/kg/min的肾上腺素。
13. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少1.0 μ g/kg/min的肾上腺素。
14. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少5 μ g/kg/min的多巴胺。
15. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少15 μ g/kg/min的多巴胺。
16. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少20 μ g/kg/min的多巴胺。
17. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中,在施用所述组合物之前,所述患者正在接受至少25 μ g/kg/min的多巴胺。

18. 如权利要求1-5任一项所述的方法,其中所述患者具有3或4的心血管序贯器官衰竭评分(“SOFA评分”)。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述患者具有4的心血管SOFA评分。

20. 如权利要求1-19任一项所述的方法,其中所述初始平均动脉压是65mm Hg或更低。

21. 如权利要求1-19任一项所述的方法,其中所述初始平均动脉压是70mm Hg或更低。

22. 如前述权利要求任一项所述的方法,其中所述时间段是少于2小时。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述时间段是约1小时或更短。

24. 如权利要求1-23任一项所述的方法,其中所述儿茶酚胺的施用速率被减少至少15%。

25. 如权利要求1-23任一项所述的方法,其中所述儿茶酚胺的施用速率被减少至少60%。

26. 如权利要求1-25任一项所述的方法,其中血管紧张素II以大于或等于5ng/kg/min的初始速率被施用。

27. 如权利要求1-25任一项所述的方法,其中血管紧张素II以约20ng/kg/min的初始速率被施用。

28. 如权利要求1-25任一项所述的方法,其中血管紧张素II以约40ng/kg/min的初始速率被施用。

29. 如权利要求1-28任一项所述的方法,还包括增大施用血管紧张素II的速率的步骤。

30. 如权利要求29所述的方法,其中血管紧张素II的施用速率被增大至小于或等于40ng/kg/min的最终速率。

31. 如权利要求29或30所述的方法,其中在不超过6个小时的过程期间增大施用血管紧张素II的速率。

32. 如权利要求1-28任一项所述的方法,还包括减小施用血管紧张素II的速率的步骤。

33. 如权利要求32所述的方法,其中血管紧张素II的施用速率被减小至小于或等于5ng/kg/min的最终速率。

34. 如权利要求32或33所述的方法,其中在不超过6个小时的过程期间减小施用血管紧张素II的速率。

35. 如权利要求1-34任一项所述的方法,其中所述组合物被连续施用至少1-11天,例如1-6天。

36. 如权利要求1-34任一项所述的方法,其中所述组合物在一时间段内被连续施用,所述时间段选自少于6小时、6小时到24小时或至少24小时。

37. 如权利要求1-34任一项所述的方法,其中施用所述组合物直到可以用低于0.1μg/kg/min的去甲肾上腺素、低于0.1μg/kg/min的肾上腺素或低于15μg/kg/min的多巴胺将所述患者的所述平均动脉压保持在等于或高于70mm Hg。

38. 如前述权利要求任一项所述的方法,其中所述血管紧张素II具有如SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8所示的序列。

39. 如权利要求38所述的方法,其中所述血管紧张素II具有如SEQ ID NO:1所示的序列。

40. 如权利要求1-37任一项所述的方法, 其中所述血管紧张素II是5-L-缬氨酸血管紧张素II、1-L-天冬酰胺-5-L-缬氨酸血管紧张素II、1-L-天冬酰胺-5-L-异亮氨酸血管紧张素II或1-L-天冬酰胺-5-L-异亮氨酸血管紧张素II。

41. 如权利要求40所述的方法, 其中所述血管紧张素II是5-L-异亮氨酸血管紧张素II。

42. 如前述权利要求任一项所述的方法, 其中所述组合物包括浓度为约2.5mg/mL的血管紧张素II。

43. 如前述权利要求任一项所述的方法, 其中所述组合物还包括甘露糖醇作为赋形剂。

44. 如权利要求43所述的方法, 其中所述组合物包括浓度为约12.5mg/mL的甘露糖醇。

45. 如前述权利要求任一项所述的方法, 其中所述组合物适用于肠胃外施用。

46. 如权利要求45所述的方法, 其中所述肠胃外施用是注射或静脉输注。

47. 如权利要求46所述的方法, 其中所述肠胃外施用是静脉输注。

48. 如前述权利要求任一项所述的方法, 其中所述患者患有败血症。

49. 如权利要求48所述的方法, 其中所述患者患有败血性休克。

50. 如前述权利要求任一项所述的方法, 其中所述患者患有分布性休克。

51. 如前述权利要求任一项所述的方法, 其中所述患者患有心源性休克。

用于治疗低血压的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2014年7月8日提交的美国临时专利申请No.62/022,054的优先权,其全文通过引用的方式被并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 低血压,如果不矫正,是危及生命的,它是由多种基础病况,例如外伤、败血性休克或药物反应,导致的。治疗的一线方案是静脉给液,且如果这样不能矫正低血压,则会使用血管加压药。一线血管加压药是儿茶酚胺输注。儿茶酚胺是衍生自氨基酸酪氨酸的胺,它们包括肾上腺素(epinephrine,adrenaline)、去甲肾上腺素(norepinephrine,noradrenaline)、苯肾上腺素和多巴胺,它们同时作为激素和神经递质,使血压升高。虽然大部分对低血压的治疗都是有效的,但还是有一些患者对于足量剂量没有响应,他们被定义为儿茶酚胺-抵抗 catecholamine-resistant)。这些患者通常具有高的死亡率,并且没有可接受的替代方案。

[0005] 在具有严重低血压的患者中,高剂量的儿茶酚胺的使用伴随着较差的效果。例如,对于住院病人,对于需要使用超过0.1 μ g/kg/min剂量的去甲肾上腺素作为血管加压药的患者,90天死亡率是50-93%,而对于需要使用超过100 μ g/min剂量的去甲肾上腺素的患者来说,94%的患者死亡。

[0006] 因此,在具有儿茶酚胺-抵抗的低血压的患者中,需要调节血压的替代方法。

[0007] 发明简述

[0008] 血管紧张素II是一种肽激素,它由身体自然产生,通过血管收缩和钠的再吸收来调节血压。血管紧张素II施用的血液动力学效果已经成为许多临床研究的主题,证明它对于全身的和肾的血流量具有显著的效果。本文公开的发明描述了治疗低血压的方法,该方法是给患者施用血管紧张素II,测量患者随后的平均动脉压,并根据患者血压的变化,滴定(titrating)给患者施用的儿茶酚胺和/或血管紧张素II的剂量。

[0009] 在一些方面,本发明涉及在有需要的患者中治疗低血压,例如儿茶酚胺-抵抗低血压,的方法,包括给患者施用包括血管紧张素II的组合物。本文使用的术语“儿茶酚胺-抵抗低血压”指需要超过15 μ g/kg/min的多巴胺、0.1 μ g/kg/min的去甲肾上腺素、或0.1 μ g/kg/min的肾上腺素作为血管加压药的患者。多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素可以分别以大于15 μ g/kg/min、0.1 μ g/kg/min或0.1 μ g/kg/min的速率施用,但是提高的速率与增加的死亡率相关。

[0010] 在一些实施方案中,本发明涉及在接受儿茶酚胺并具有初始平均动脉压的人类患者中治疗低血压的方法,包括:给患者施用包括血管紧张素II的组合物;在一时间段以后,测量患者的平均动脉压;以及,如果所测量的平均动脉压等于或超过75mm Hg,减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在某些这样的实施方案中,如果所测量的平均动脉压低于75mm Hg,该方法包括增大施用血管紧张素II的速率。

[0011] 术语“平均动脉压”或“MAP”指在单个心动周期(cardiac cycle)期间的平均动脉压。

[0012] 本文使用的术语“儿茶酚胺”指多巴胺、去甲肾上腺素、苯肾上腺素和肾上腺素和它们的前药、结构类似物或衍生物,所述前药、结构类似物或衍生物在人类中诱导类似的生理学效果,例如在健康人类受试者中使平均动脉压升高。在某些的实施方案中,儿茶酚胺可以是多巴胺、去甲肾上腺素或肾上腺素。

[0013] 在一些实施方案中,本发明涉及在接受儿茶酚胺并具有初始平均动脉压的人类患者中治疗低血压的方法,包括:给患者施用包括血管紧张素II的组合物;在一时间段以后,测量患者的平均动脉压;以及,如果所测量的平均动脉压等于或超过阈值(例如,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84或85mm Hg),减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在某些这样的实施方案中,如果所测量的平均动脉压低于阈值,该方法包括增大施用血管紧张素II的速率。

[0014] 在其它实施方案中,本发明涉及在接受儿茶酚胺并具有初始平均动脉压的人类患者中治疗低血压的方法,包括:给患者施用包括血管紧张素II的组合物;在一时间段以后,测量患者的平均动脉压;以及,如果所测量的平均动脉压比初始平均动脉压高至少10mm Hg,减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在某些这样的实施方案中,如果所测量的平均动脉压比初始平均动脉压高不到10mm Hg,该方法包括增大施用血管紧张素II的速率。

[0015] 在其它实施方案中,本发明涉及在接受儿茶酚胺并具有初始平均动脉压的人类患者中治疗低血压的方法,包括:给患者施用包括血管紧张素II的组合物;在一时间段以后,测量患者的平均动脉压;以及,如果所测量的平均动脉压高于初始平均动脉压(例如高至少1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45mm Hg),减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在某些这样的实施方案中,如果所测量的平均动脉压等于或低于初始动脉压,该方法包括增大施用血管紧张素II的速率。

[0016] 本领域技术人员将会认识到,在本发明的上下文中,抗-低血压治疗剂可以以任何适当的方式施用,但典型地是通过连续输注施用。相应地,可以通过改变静脉滴注的流速,改变静脉滴注试剂的浓度等,来实现增大或减小施用速率。但是,施用速率被改变的方式将取决于治疗剂施用的方式。如果治疗剂是以透粘膜或透皮的方式施用,例如可以通过更换成具有更高释放速率的贴剂或透皮组合物来增大速率。如果治疗剂是口服施用,例如可以通过变换为具有更高剂量的形式、施用额外剂量或施用具有更高释放速率的控释剂型来增大速率。如果治疗剂是吸入施用的,例如可以通过施用额外的丸剂(boluses)、更浓缩的丸剂或更快速释放的丸剂来增大速率。其它施用方式(通过皮下注射泵、栓剂等)可以通过类似方式来调整,而减小施用速率可以通过进行与增大施用治疗剂速率的动作相反的动作来实现。

[0017] 血管紧张素II对于那些需要潜在有害的剂量的血管加压药的患者来说,可能是特别有用的。因此,在一些实施方案中,本发明涉及治疗低血压的方法,其中,在施用组合物之前,患者正在接受多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、苯肾上腺素、特利加压素、加压素或米多君作为血管加压药。

[0018] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗低血压的方法,其中在开始进行血管紧张素II治疗之前,患者的心血管序贯器官衰竭评分(“SOFA评分”)为1或更高。例如,患者可以具有1,2,3或4的心血管SOFA评分。在一些实施方案中,患者具有2,3或4的心血管SOFA评分。在

其它实施方案中,患者具有3或4的心血管SOFA评分。在一些实施方案中,在开始血管紧张素II治疗之前,患者的心血管SOFA评分为4。

[0019] 在一些实施方案中,在施用血管紧张素II之前,患者正在接受至少0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1,1.1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2,2.1,2.2,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9,3,3.1,3.2,3.3,3.4,3.5,3.6,3.7,3.8,3.9,4,4.1,4.2,4.3,4.4,4.5,4.6,4.7,4.8,4.9或5 μ g/kg/min的去甲肾上腺素。例如,在施用组合物之前,患者可以是正在接受至少0.1 μ g/kg/min的去甲肾上腺素。在其它实施方案中,其中在施用组合物之前,患者可以是正在接受至少5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99或100 μ g/min的去甲肾上腺素。

[0020] 可替换地,可以用肾上腺素治疗低血压。因此,在一些实施方案中,在开始进行血管紧张素II治疗之前,患者可以是正在接受至少0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1,1.1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2,2.1,2.2,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9,3,3.1,3.2,3.3,3.4,3.5,3.6,3.7,3.8,3.9,4,4.1,4.2,4.3,4.4,4.5,4.6,4.7,4.8,4.9或5 μ g/kg/min的肾上腺素。例如,在施用组合物之前,患者可以是正在接受至少0.1 μ g/kg/min的肾上腺素。在其它实施方案中,在开始进行血管紧张素II治疗之前,患者可以是正在接受至少5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99或100 μ g/min的肾上腺素。

[0021] 可替换地,可以用多巴胺治疗低血压。因此,在一些实施方案中,在开始进行血管紧张素II治疗之前,患者可以是正在接受至少5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24或25 μ g/kg/min的多巴胺。例如,在施用组合物之前,患者可以是正在接受至少5 μ g/kg/min的多巴胺。在其它实施方案中,在开始进行血管紧张素II治疗之前,患者可以是正在接受至少250,260,270,280,290,300,310,320,330,340,350,360,370,380,390,400,410,420,430,440,450,460,470,480,490,500,510,520,530,540,550,560,570,580,590,600,610,620,630,640,650,660,670,680,690,700,710,720,730,740,750,760,770,780,790,800,810,820,830,840,850,860,870,880,890,900,910,920,930,940,950,960,970,980,990,1000,1100,1200,1300,1400,1500,1600,1700,1800,1900,2000,2100,2200,2300,2400或2500 μ g/min的多巴胺。

[0022] 可以对患者的平均动脉压进行监测,以滴定血管紧张素II或儿茶酚胺。例如,可以用留置动脉插管(indwelling arterial line)或者通过其它适合的方法监测患者的平均动脉压。在一些实施方案中,在施用组合物之前测量初始平均动脉压,施用组合物,并且,在一时间段以后,再次测量平均动脉压。所述时间段可以是,例如,约1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,

65,70,75,80,85,90,95,100,105,110,115,120,135,150,165,180,195,210,225或240分钟,或约4.0,4.5,5.0,5.5,6.0,6.5,7.0,7.5,8.0,8.5,9.0,9.5,10.0,10.5,11.0,11.5,12.0,12.5,13.0,13.5,14.0,14.5,15.0,15.5,16.0,16.5,17.0,17.5,18.0,18.5,19.0,19.5,20.0,20.5,21.0,21.5,22.0,22.5,23.0,23.5,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47或48小时或更长。优选地,所述时间段是少于两小时,更优选是约一小时或更短。

[0023] 在某些实施方案中,如果所测量的平均动脉压达到或超过目标值,则减小施用儿茶酚胺的速率。目标值可以是,例如,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79或80mm Hg。在某些优选实施方案中,如果所测量的平均动脉压等于或超过75mm Hg,则减小施用儿茶酚胺的速率。

[0024] 在其它实施方案中,如果所测量的平均动脉压和初始平均动脉压之间的差值达到或超过目标值,则减小施用儿茶酚胺的速率。目标值可以是,例如,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24或25mm Hg。在某些优选实施方案中,如果所测量的平均动脉压比初始平均动脉压高至少10mm Hg,则减小施用儿茶酚胺的速率。

[0025] 平均动脉压可以被测量多于一次;例如,平均动脉压可以被测量1,2,3,4,5,6,7,8,9,10次或更多次,或者甚至连续或基本上连续地被测量。针对每一次测量,都可以减小施用儿茶酚胺的速率(或者减小血管紧张素II的速率,或者减小二者的速率),这取决于所测量的平均动脉压是否达到或超过目标值。类似地,如果所测量的平均动脉压低于目标值,可以在测量之后增大施用儿茶酚胺的速率(或者增大血管紧张素II的速率,或者增大二者的速率)。类似地,可以在每一次测量之后减小施用儿茶酚胺的速率(或者减小血管紧张素II的速率,或者减小二者的速率),这取决于所测量的平均动脉压和初始平均动脉压之间的差值是否低于目标值。类似地,如果所测量的平均动脉压和初始平均动脉压之间的差值低于目标值,可以在测量之后增大施用儿茶酚胺的速率(或者增大血管紧张素II的速率,或者增大二者的速率)。

[0026] 在一些实施方案中,如果患者的测量的平均动脉压等于或超过75mm Hg,则减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在一些实施方案中,如果患者的测量的平均动脉压等于或超过65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84或85mm Hg,则减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在一些实施方案中,如果所测量的平均动脉压比初始平均动脉压高至少10mm Hg,则减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在一些实施方案中,如果所测量的平均动脉压比初始平均动脉压高至少1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24或25mm Hg,则减小给患者施用儿茶酚胺的速率。在某些实施方案中,施用儿茶酚胺的速率被减小至少1%,2%,3%,4%,5%,6%,7%,8%,9%,10%,11%,12%,13%,14%,15%,16%,17%,18%,19%,20%,21%,22%,23%,24%,25%,26%,27%,28%,29%,30%,31%,32%,33%,34%,35%,36%,37%,38%,39%,40%,41%,42%,43%,44%,45%,46%,47%,48%,49%,50%,51%,52%,53%,54%,55%,56%,57%,58%,59%,60%,61%,62%,63%,64%,65%,66%,67%,68%,69%,70%,71%,72%,73%,74%,75%,76%,77%,78%,79%,80%,81%,82%,83%,84%,85%,86%,87%,88%,89%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,99.1%,99.2%,99.3%,99.4%,99.5%,99.6%,99.7%,99.8%,99.9%或更多。因此,例如,施用去甲肾上

腺素的速率被减小至少15%。在其它实施方案中,施用儿茶酚胺的速率被减小至少60%。在一些实施方案中,施用儿茶酚胺的速率被减小到0 μ g/kg/min。

[0027] 可以在监测患者的MAP的同时滴定降低儿茶酚胺的量,可以在几分钟到几小时的过程中进行滴定(titration)。因此,施用儿茶酚胺的速率可以在约1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,65,70,75,80,85,90,95,100,105,110,115,120,135,150,165,180,195,210,225或240分钟的过程中,或者在约4.0,4.5,5.0,5.5,6.0,6.5,7.0,7.5,8.0,8.5,9.0,9.5,10.0,10.5,11.0,11.5,12.0,12.5,13.0,13.5,14.0,14.5,15.0,15.5,16.0,16.5,17.0,17.5,18.0,18.5,19.0,19.5,20.0,20.5,21.0,21.5,22.0,22.5,23.0,23.5,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47或48小时或更长的过程中被减小至少1%,2%,3%,4%,5%,6%,7%,8%,9%,10%,11%,12%,13%,14%,15%,16%,17%,18%,19%,20%,21%,22%,23%,24%,25%,26%,27%,28%,29%,30%,31%,32%,33%,34%,35%,36%,37%,38%,39%,40%,41%,42%,43%,44%,45%,46%,47%,48%,49%,50%,51%,52%,53%,54%,55%,56%,57%,58%,59%,60%,61%,62%,63%,64%,65%,66%,67%,68%,69%,70%,71%,72%,73%,74%,75%,76%,77%,78%,79%,80%,81%,82%,83%,84%,85%,86%,87%,88%,89%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,99.1%,99.2%,99.3%,99.4%,99.5%,99.6%,99.7%,99.8%,99.9%或更多。

[0028] 血管紧张素II达到1ng/kg/min以上的浓度时,有效升高患者的MAP。因此,在某些实施方案中,血管紧张素II以大于或等于1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39或40ng/kg/min的速率施用。例如,在一些实施方案中,血管紧张素II以5ng/kg/min的速率施用。在其它实施方案中,本发明涉及治疗低血压的方法,其中血管紧张素II以20ng/kg/min的速率施用。在其它实施方案中,血管紧张素II以40ng/kg/min的速率施用。

[0029] 不同的患者需要更高或更低的血管紧张素II的施用速率,以达到治疗目标。可以通过以初始速率施用血管紧张素II,并增大或减小施用速率,从而对不同的患者优化施用速率。在一些情况下,可以给患者施用初始的大剂量的血管紧张素II,然后以较低速率施用血管紧张素II。可替换地,也可以以低速率给患者施用血管紧张素II,然后逐渐增大速率。因此,在一些实施方案中,该方法进一步包括增大施用血管紧张素的速率,并且,在其它实施方案中,该方法进一步包括减小施用血管紧张素的速率。例如,可以以约0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1.0,1.1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2.0,2.1,2.2,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9,3.0,3.1,3.2,3.3,3.4,3.5,3.6,3.7,3.8,3.9,4.0,4.1,4.2,4.3,4.4,4.5,4.6,4.7,4.8,4.9,5.0,5.1,5.2,5.3,5.4,5.5,5.6,5.7,5.8,5.9,6.0,6.1,6.2,6.3,6.4,6.5,6.6,6.7,6.8,6.9,7.0,7.1,7.2,7.3,7.4,7.5,7.6,7.7,7.8,7.9,8.0,8.1,8.2,8.3,8.4,8.5,8.6,8.7,8.8,8.9,9.0,9.1,9.2,9.3,9.4,9.5,9.6,9.7,9.8,9.9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19或20ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素II,并且该速率可以被增加至约5.0,5.1,5.2,5.3,5.4,5.5,5.6,5.7,5.8,5.9,6.0,6.1,6.2,6.3,6.4,6.5,6.6,6.7,6.8,6.9,7.0,7.1,7.2,7.3,7.4,7.5,7.6,7.7,7.8,7.9,8.0,8.1,8.2,

8.3,8.4,8.5,8.6,8.7,8.8,8.9,9.0,9.1,9.2,9.3,9.4,9.5,9.6,9.7,9.8,9.9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59或60ng/kg/min的最终速率。可替换地,可以以约10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59或60ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素,并且该速率可以被减小至约0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1.0,1.1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2.0,2.1,2.2,2.3,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9,3.0,3.1,3.2,3.3,3.4,3.5,3.6,3.7,3.8,3.9,4.0,4.1,4.2,4.3,4.4,4.5,4.6,4.7,4.8,4.9,5.0,5.1,5.2,5.3,5.4,5.5,5.6,5.7,5.8,5.9,6.0,6.1,6.2,6.3,6.4,6.5,6.6,6.7,6.8,6.9,7.0,7.1,7.2,7.3,7.4,7.5,7.6,7.7,7.8,7.9,8.0,8.1,8.2,8.3,8.4,8.5,8.6,8.7,8.8,8.9,9.0,9.1,9.2,9.3,9.4,9.5,9.6,9.7,9.8,9.9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19或20ng/kg/min的最终速率。可以在监测患者的MAP的同时滴定血管紧张素II,可以在几分钟到几小时的过程中进行滴定。因此,施用血管紧张素II的速率可以在1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,65,70,75,80,85,90,95,100,105,110,115,120,135,150,165,180,195,210,225或240分钟的过程中,或者在约4.0,4.5,5.0,5.5,6.0,6.5,7.0,7.5,8.0,8.5,9.0,9.5,10.0,10.5,11.0,11.5,12.0,12.5,13.0,13.5,14.0,14.5,15.0,15.5,16.0,16.5,17.0,17.5,18.0,18.5,19.0,19.5,20.0,20.5,21.0,21.5,22.0,22.5,23.0,23.5,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47或48小时或更长的过程中被增大或减小。

[0030] 只要有必要将MAP保持在目标值以上,就可以施用血管紧张素II。可替换地,可以施用血管紧张素直到可以以较低剂量的儿茶酚胺保持患者的MAP。在一些实施方案中,施用组合物直到可以用低于0.1 μ g/kg/min的去甲肾上腺素、低于0.1 μ g/kg/min的肾上腺素或低于15 μ g/kg/min的多巴胺将患者的平均动脉压保持在等于或高于70mm Hg。在其它实施方案中,在一时间段内持续施用组合物,所述时间段选自小于6小时、6小时到24小时或至少24小时。在其它实施方案中,持续施用组合物至少1-6天,例如1-11天。

[0031] 本文公开的方法可以使用血管紧张素II的任何适合的形式或类似物,所述的血管紧张素II的任何适合的形式或类似物表现出所希望的在人类受试者中升高MAP的效果。在一些实施方案中,血管紧张素II具有如SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:2,SEQ ID NO:3,SEQ ID NO:4,SEQ ID NO:5,SEQ ID NO:6,SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8所示的序列。优选地,血管紧张素II具有如SEQ ID NO:1所示的序列。

[0032] 在一些实施方案中,血管紧张素II选自5-L-缬氨酸血管紧张素II、1-L-天冬酰胺-5-L-缬氨酸血管紧张素II、1-L-天冬酰胺-5-L-异亮氨酸血管紧张素II或1-L-天冬酰胺-5-L-异亮氨酸血管紧张素II,优选5-L-异亮氨酸血管紧张素II。血管紧张素II可以被配制成药学可接受的盐,例如醋酸盐。

[0033] 组合物可以被配制为具有不同浓度的血管紧张素II。因此,在某些实施方案中,组合物包括浓度为约1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,25,30,35,40,45,50,55,60,65,70,75,80,85,90,95,100,110,120,130,140,150,160,170,180,190,200,210,220,230,240,

250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 μ g/ml的血管紧张素II。在其它实施方案中,组合物包括浓度为约1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 15.5, 16.0, 16.5, 17.0, 17.5, 18.0, 18.5, 19.0, 19.5, 20.0, 20.5, 21.0, 21.5, 22.0, 22.5, 23.0, 23.5, 24.0, 24.5或25.0mg/ml的血管紧张素II。因此,在某些实施方案中,组合物包括浓度为约2.5mg/mL的血管紧张素II。

[0034] 在某些实施方案中,组合物包括赋形剂,例如甘露糖醇。

[0035] 在某些实施方案中,组合物适用于肠胃外施用,例如注射或静脉输注,优选静脉输注。

[0036] 在一些实施方案中,患者患有败血症。患者可以患有败血性休克、分布性休克或心源性休克。

[0037] 在一些实施方案中,患者是哺乳动物,例如灵长类动物、绵羊、猪、犬或啮齿类动物,优选人类。

[0038] 针对治疗过程中定期获取的或不定时获取的患者的平均动脉压的测量值,可以手动调节和/或自动调节施用血管紧张素II的速率,例如,以将平均动脉压保持在该水平上,或者保持在预定的范围内(例如,80-110mm Hg)。

[0039] 在某些实施方案中,本发明提供评估低血压患者(例如人类)对血管紧张素II治疗的响应的方法,包括给患者施用初始剂量的包括血管紧张素II的组合物(所述组合物可以是治疗剂量或亚治疗剂量,例如低于1ng/kg/min或约1ng/kg/min的剂量),并测试患者在治疗参数(例如血压)上的变化。例如,可以在施用初始剂量之前评估患者的治疗参数,并在施用初始剂量之后(例如在施用初始剂量至少半个小时后,优选至少一个小时后和/或达8个小时后,优选达6个小时后,例如1-6个小时之间)再次评估患者的治疗参数。将施用初始剂量之后对治疗参数的评估与施用初始剂量之前进行的评估相比较,将会表明血管紧张素II治疗是否导致参数升高或降低。典型地,患者血压的升高是对血管紧张素II治疗具有正响应的表示。在某些实施方案中,如果患者表现出对治疗具有正响应,该方法进一步包括给患者施用额外剂量的血管紧张素II。如果患者表现出负响应(例如患者血压降低),典型地患者将不接受额外剂量的血管紧张素II治疗。如果患者表现出无响应或不明显的响应,该方法可以进一步包括施用比初始剂量更高剂量的组合物,并进一步测试患者对于更高剂量的响应。可替换地,如果患者表现出无响应或不明显的响应,患者可以不接受进一步剂量的血管紧张素治疗。

[0040] 血管紧张素II疗法

[0041] 血管紧张素II是一种肽激素,它由身体自然产生,通过血管收缩和钠的再吸收来调节血压。血管紧张素II施用的血液动力学效果已经成为许多临床研究的主题,证明其对于全身的和肾的血流量具有显著的效果(Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, (2009) 33(4):p.270-74)。血管紧张素II是由肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)产生的激素,其通过调节血管平滑肌张力和细胞外液平衡

来调节血压。血管紧张素II通过诱导血管收缩和钠潴留实现它对于血管的作用,因此成为许多高血压治疗的靶点。除了它的全身性效果之外,血管紧张素II对于肾脏的出球小动脉具有显著的效果,在血流减少时维持肾小球滤过。血管紧张素II还通过刺激近端小管中的Na⁺/H⁺交换并诱导醛固酮和加压素的释放,来调节肾脏中的钠再吸收(Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, 2009. 33 (4) : p. 270-4.)。

[0042] 可用于本公开的组合物和方法中的血管紧张素II治疗剂可以是Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (SEQ ID NO:1), 也被称为5-异亮氨酸血管紧张素II。SEQ ID NO:1是八肽,天然存在于人类和其它物种中,例如马、猪等。异亮氨酸可以被缬氨酸取代,获得5-缬氨酸血管紧张素II, Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe (SEQ ID NO:2)。还可以使用其它血管紧张素II类似物,例如[Asn¹-Phe⁴]-血管紧张素II (SEQ ID NO:3)、六肽Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (SEQ ID NO:4)、九肽Asn-Arg-Val-Tyr-Tyr-Val-His-Pro-Phe (SEQ ID NO:5)、[Asn¹-Ile⁵-Ile⁸]-血管紧张素II (SEQ ID NO:6)、[Asn¹-Ile⁵-Ala⁸]-血管紧张素II (SEQ ID NO:7) 和[Asn¹-二碘Tyr⁴-Ile⁵]-血管紧张素II (SEQ ID NO:8)。血管紧张素II可以被合成,例如通过固相肽合成以包括修饰,例如C-末端酰胺化。在没有进一步特别指定的情况下,术语“血管紧张素II”意指这些不同形式中的任何一种,以及它们的组合。

[0043] 用于本文公开的组合物和方法中的血管紧张素II的序列可以与上述的血管紧张素II序列是同源性的。在某些方面,本发明包括与SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 和/或8具有至少80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%或100%相同性的分离的、合成的或重组的氨基酸序列。任何这样的变体序列可用于替换前述段落中所述的血管紧张素II。

[0044] 在一些方面,组合物包括的血管紧张素II可以选自5-缬氨酸血管紧张素II、5-缬氨酸血管紧张素II酰胺、5-L-异亮氨酸血管紧张素II、和5-L-异亮氨酸血管紧张素II酰胺,或其药学可接受的盐,优选在动态药品生产管理规范(current good manufacturing conditions, cGMP)下制造。在一些方面,组合物可以包括不同百分比的不同形式的血管紧张素II,例如六肽血管紧张素和九肽血管紧张素的混合物。包括血管紧张素II的组合物可以适用于肠胃外施用,例如注射或静脉输注。

[0045] 类似地,血管紧张素II治疗剂可以以下述形式使用:任何适合的盐、去保护形式、乙酰化形式、脱乙酰化形式和/或上述肽的前药形式,包括美国专利公开2011/0081371 (通过引用的方式合并入本文) 中公开的肽或偶联物的聚乙二醇化形式。术语“前药”指在生理条件下能够产生或释放上述肽的任何前体化合物。这样的前药可以是较大的肽,所述较大的肽被选择性切割以形成本发明的肽。例如,在一些方面,前药可以是血管紧张素原、血管紧张素I、或者它的同系物,所述同系物在某些内源酶或外源酶的作用下能够产生血管紧张素II。其它的前药包括具有保护氨基酸的肽,例如在一个或更多个羧酸和/或氨基基团上具有保护基团。适用于氨基基团的保护基团是苄氧羰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄甲氧羰基(FMOC)、甲酰基和乙酰基或酰基基团。适用于羧酸基团的保护基团是酯,例如苄酯或叔丁酯。本发明还预期血管紧张素II和/或具有氨基酸取代、缺失、添加的前体肽的应用,所述取代和添加包括标准的D和L氨基酸和修饰的氨基酸,例如,酰胺化和乙酰化的氨基酸,其中基肽序列(base peptide sequence)的治疗活性被维持在药理学可用的水平。

[0046] 治疗有效物质的剂量

[0047] 通常,血管紧张素II使血压升高,低血压患者可能需要更大的剂量才能表现出与正常患者中所观察到的类似的增压反应。包括血管紧张素治疗剂(例如血管紧张素II)的组合物可以以足以实现血压升高至少约10-15mm Hg的速率施用,并且可选择地,至少施用的血管紧张素治疗剂可以响应于其它生理参数,例如肾脏血管阻力、肾脏血流量、滤过分数、平均动脉压等,的改变进行变化。例如,施用血管紧张素治疗剂的速率可以从约2ng/kg/min到约20ng/kg/min开始,并根据平均动脉压(“MAP”)增大。在一些方面,增大施用速率以使得MAP不超过约70mm Hg、约80mm Hg、约90mm Hg、约100mm Hg、约110mm Hg等。例如,患者可以与监测仪相连,所述监测仪在治疗的一些或全部过程中提供连续的、定期的或不定时的MAP测量值。施用速率可以手动调节(例如由医生或护士调节)或自动调节(例如通过能响应于从监测仪接收到的MAP值调节组合物的递送的医疗装置),以将患者的MAP保持在所希望的范围(例如80-110mm Hg)或低于所希望的阈值,例如上述的阈值。

[0048] 包括血管紧张素治疗剂的组合物可以在一时间段内施用,所述时间段选自至少8小时、至少24小时以及8小时到24小时。包括血管紧张素治疗剂的组合物可以连续施用至少2-6天,例如2-11天,连续施用2-6天,在至少2-6天,例如2-11天的时间段内每天施用8小时。在长时间输注之后,暂停一段时间(几小时到几天)可能是有益的。

[0049] 包括血管紧张素治疗剂的组合物可以还包括一种或更多种额外的药学试剂。例如,血管紧张素II可以与白蛋白一起施用。所施用的额外药学试剂的量可以根据治疗的累积性疗效而变化,所述治疗包括血管紧张素治疗剂和额外的药学试剂。例如,所施用的白蛋白的量可以是第一天静脉给药每公斤体重1g白蛋白,然后每天20-40g。再其它的额外药学试剂可以是米多君、奥曲肽、生长抑素、加压素类似物鸟氨加压素、特利加压素、己酮可可碱、乙酰半胱氨酸、去甲肾上腺素、米索前列醇等中的任意一种或更多种。在一些方面,其它利钠肽也可以与血管紧张素治疗剂组合使用,以治疗与上述疾病关联的钠排泄的损害。例如,利钠肽可以包括任何一种类型的心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)、C-型利钠肽(CNP)和/或树眼镜蛇利钠肽等。几种利尿化合物可以与血管紧张素治疗剂组合使用,以诱导尿排出。例如,以下药剂的任何一种或更多种可以与血管紧张素治疗剂组合使用,用于治疗患者:黄嘌呤例如咖啡因,茶碱,可可碱;噻嗪类例如苄氟噻嗪,氢氯噻嗪;保钾利尿剂例如阿米洛利,螺内酯,氨苯喋呤,坎利酸钾;渗透性利尿剂例如葡萄糖(特别是在未受控制的糖尿病中),甘露糖醇;袢利尿剂例如布美他尼,依他尼酸,呋塞米,托拉塞米;碳酸酐酶抑制剂例如乙酰唑胺,多佐胺;Na-H交换拮抗剂例如多巴胺;排水利尿剂例如秋麒麟草,杜松;精氨酸加压素受体2拮抗剂例如两性霉素B,柠檬酸锂;酸化盐例如CaCl₂,NH₄Cl;乙醇,水等。上述的额外药学试剂的列表仅仅是说明性的,可以包括任何其它可用于治疗低血压和相关病况的药学试剂。

[0050] 赋形剂

[0051] 本发明的药物组合物还可以含有稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和本领域众所周知的其它材料。术语“药学可接受的载体”指可以与本发明的治疗有效物质(例如血管紧张素II)一起给患者施用的无毒载体,所述药学可接受的载体不会破坏治疗有效物质的药理活性。术语“药学可接受的”表示无毒的材料,所述材料不会干扰一种或多种活性成分的生物学活性的有效性。载体的特性取决于给药途径。术语“赋形剂”指制剂或组合物中非药学活性成分的添加剂。

[0052] 本领域技术人员应当理解,任何一种赋形剂的选择都可能影响任何另一种赋形剂的选择。例如,选择特定赋形剂可能阻碍一种或更多种其它赋形剂的使用,原因是赋形剂的组合将会产生不希望的效果。本领域技术人员能够通过经验确定本发明的组合物中包括哪种赋形剂,如果有的话。本发明的赋形剂可以包括,但不限于,共溶剂、增溶剂、缓冲剂、pH调节剂、疏松剂(bulking agent)、表面活性剂、包封剂、渗透压调节剂、稳定剂、保护剂和粘度调节剂。在一些方面,在本发明的组合物中包括药学可接受的载体可能是有益的。

[0053] 增溶剂

[0054] 在一些方面,在本发明的组合物中包括增溶剂可能是有益的。增溶剂可用于增加制剂或组合物的任何一种组分,包括治疗有效物质(例如血管紧张素II)或赋形剂的溶解性。本文所述的增溶剂并非是要构成详尽的列表,而仅仅是提供可用于本发明的组合物的示例性增溶剂。在某些方面,增溶剂包括,但不限于,乙醇、叔丁醇、聚乙二醇、甘油、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和它们的任何药学可接受的盐和/或组合。

[0055] pH调节剂

[0056] 在一些方面,通过在本发明的组合物中包括pH-调节剂来调节组合物的pH值可能是有益的。改变制剂或组合物的pH可能对于,例如,治疗有效物质的稳定性或溶解性具有有益效果,或者可能对于制备适用于肠胃外施用的制剂或组合物来说是有用的。pH-调节剂是本领域众所周知的。相应地,本文所述的pH-调节剂并非是要构成详尽的列表,而仅仅是提供可用于本发明的组合物的示例性pH-调节剂。pH-调节剂可以包括,但不限于,醋酸、盐酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸钠、和它们的组合。

[0057] 本发明的组合物的pH可以是能使制剂或组合物具有所希望的性质的任何pH。所希望的性质可以包括,例如,治疗有效物质(例如血管紧张素II)的稳定性,与在其它pH的组合物相比治疗有效物质的保留增加,以及提高的过滤效率。在一些方案中,本发明的组合物的pH可以是约3.0到约9.0,例如从约5.0到约7.0。在特定的方面,本发明的组合物的pH可以是 5.5 ± 0.1 , 5.6 ± 0.1 , 5.7 ± 0.1 , 5.8 ± 0.1 , 5.9 ± 0.1 , 6.0 ± 0.1 , 6.1 ± 0.1 , 6.2 ± 0.1 , 6.3 ± 0.1 , 6.4 ± 0.1 或 6.5 ± 0.1 。

[0058] 缓冲剂

[0059] 在一些方面,通过在组合物中包括一种或更多种缓冲剂来缓冲pH值可能是有益的。在某些方面,缓冲剂可以具有,例如,约5.5,约6.0,或约6.5的pKa。本领域技术人员将会理解可以根据其pKa和其它性质选择包括在本发明的组合物中的合适的缓冲剂。缓冲剂是本领域众所周知的。相应地,本文所述的缓冲剂并非是要构成详尽的列表,而仅仅是提供可用于本发明的组合物的示例性缓冲剂。在某些方面,缓冲剂可以包括下述缓冲剂的一种或更多种:Tris、Tris HCl、磷酸钾、磷酸钠、柠檬酸钠、抗坏血酸钠、磷酸钠和磷酸钾的组合、Tris/Tris HCl、碳酸氢钠、磷酸精氨酸、盐酸精氨酸、盐酸组氨酸、二甲胍酸盐、琥珀酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、马来酸盐、bis-tris、磷酸盐、碳酸盐、和它们的任何药学可接受的盐和/或组合。

[0060] 表面活性剂

[0061] 在一些方面,在本发明的组合物中包括表面活性剂可能是有益的。表面活性剂,通常降低液体组合物的表面张力。这可能会提供有益性质,例如使渗透更容易。表面活性剂还

可以作为乳化剂和/或增溶剂。表面活性剂是本领域众所周知的。相应地,本文描述的表面活性剂并非是要构成详尽的列表,而仅仅是提供可用于本发明的组合物的示例性表面活性剂。可以包括的表面活性剂包括,但不限于,山梨醇酐酯例如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80)、脂多糖、聚乙二醇(例如PEG 400和PEG 3000)、泊洛沙姆(即普郎尼克(pluronic))、氧化乙烯和聚环氧乙烷(例如,Triton X-100)、皂苷、磷脂(例如卵磷脂),和它们的组合。

[0062] 渗透压调节剂

[0063] 在一些方面,在本发明的组合物中包括渗透压调节剂可能是有益的。当给患者施用组合物,例如,通过肠胃外方式施用时,液体组合物的渗透压是重要的考虑因素。因此,渗透压调节剂可用于帮助制作适合于施用的制剂或组合物。渗透压调节剂是本领域众所周知的。相应地,本文所述的渗透压调节剂并非是要构成详尽的列表,而仅仅是提供可用于本发明的组合物的示例性渗透压调节剂。渗透压调节剂可以是离子的或非离子的,包括,但不限于,无机盐、氨基酸、碳水化合物、糖类、糖醇、和碳水化合物。示例性的无机盐可以包括氯化钠、氯化钾、硫酸钠和硫酸钾。示例性的氨基酸是甘氨酸。示例性的糖类可以包括糖醇例如甘油、丙二醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖和甘露糖醇。

[0064] 稳定剂

[0065] 在一些方面,在本发明的组合物中包括稳定剂可能是有益的。稳定剂有助于提高本发明的组合物中的治疗有效物质的稳定性。这可以通过,例如,减少治疗有效物质的降解或防止治疗有效物质聚集来实现。不希望受到理论的束缚,提高稳定性的机理可能包括治疗有效物质与溶剂的隔离或抑制蒽环类化合物的自由基氧化作用。稳定剂是本领域众所周知的。相应地,本文所述的稳定剂并非是要构成详尽的列表,而仅仅是提供可用于本发明的组合物的示例性稳定剂。稳定剂可以包括,但不限于,乳化剂和表面活性剂。

[0066] 递送途径

[0067] 本发明的组合物可以以多种常规途径施用。在一些方面,本发明的组合物适用于肠胃外施用。这些组合物可以,例如腹膜内、静脉内、肾内或鞘内施用。在一些方面,本发明的组合物被静脉注射。本领域技术人员将会理解,本发明的治疗有效物质制剂或组合物的施用方法取决于多种因素,例如年龄、体重、和待治疗患者的身体状况、以及待治疗的疾病或病况。技术人员,因此,能够逐个患者地选择对患者最佳的施用方法。

[0068] 除非在本文中另有定义,本申请中使用的科学和技术术语具有本领域普通技术人员通常理解的含义。一般而言,本文中所述的涉及化学、分子生物学、细胞和癌症生物学、免疫学、微生物学、药理学、和蛋白质和核酸化学的术语和技术,是本领域众所周知的和常用的那些。

[0069] 在整个说明书中,词语“包括(comprise)”或变形形式例如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”应当理解为表示包括所述的整数(或组分)或整数组(或组分组),但是不排除任何其它整数(或组分)或整数组(或组分组)。单数形式“一(a,an)”和“一(the)”包括复数形式,除非上下文另外明确指出。术语“包括(including)”用于意为“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。术语“患者”和“个体”可互换使用,指人类或非人类的动物。这些术语包括哺乳动物例如人类、灵长类动物、家畜动物(例如牛、猪)、宠物动物(例如犬、猫)和啮齿类动物(例如小鼠、兔和大鼠)。

[0070] “约”和“大约”通常意为考虑到测量的性质或精度，所测量的量的可接受误差度。典型地，示例性的误差度是在给定的值或值的范围的20%以内，优选10%以内，更优选5%以内。可替换地，特别是在生物系统中，术语“约”和“大约”可以意为在同一数量级以内的均值，优选在给定值的5倍以内，更优选在2倍以内。除非另有说明，本文中给出的数值量是近似的，这意味着在没有明确说明时，术语“约”或“大约”可以被推断。

[0071] 通过引用被并入

[0072] 本文中所有提及的出版物和专利的全文在此通过引用的方式被并入，如同具体地且单独地指出每一个单独的出版物或专利通过引用的方式被并入。在发生冲突的情况下，以本说明书，包括其具体定义为准。虽然已经讨论了主题的具体方面，上述说明书是示例说明性的而不是限制性的。在阅读本说明书和下述权利要求之后，许多变化对于本领域技术人员来说将变得显而易见。发明的完整范围应通过参照权利要求，连同它们的等同方式的完整范围，以及说明书，连同这样的变化来确定。