(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005343
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5685 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5685 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7038640
(22) 출원일자(국제) 2023년04월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/018998
(87) 국제공개번호 WO 2023/205183
국제공개일자 2023년10월26일
(30) 우선권주장
63/332,909 2022년04월20일 미국(US)

(71) 출원인
윈드트리 세라퓨틱스, 인크.
미국 18976 펜실베이니아주 워링턴 켈리 로드 2600
(72) 발명자
시몬슨 스티븐
미국 펜실베니아 19348 케네트 스퀘어 오스본 서클 119
(74) 대리인
특허법인와이에스장

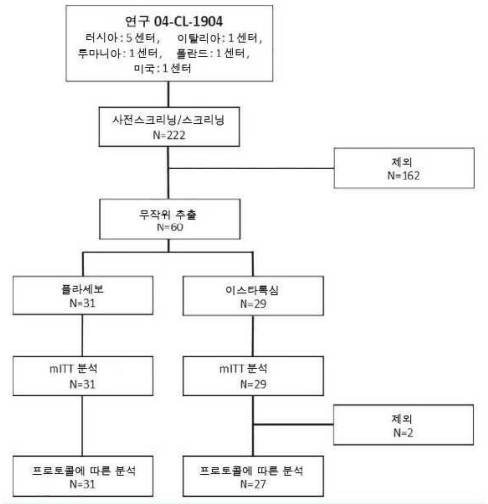
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **심인성 쇼크 전 단계 및 심인성 쇼크의 치료를 위한 이스타록심-함유 정맥내 제제**

(57) 요 약

심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크로 고통받고 있는 인간 환자에서 이스타록심의 정맥내 주입을 위한 조성물이 개시된다. 유사하게, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 증상을 나타내거나 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크로 진단된 개체에게 이스타록심을 투여하는 방법이 개시된다. 특히, 최대 24시간 동안 정맥내 주입에 의해 이스타록심의 투약 양생법을 개체에게 투여함으로써 개체에서 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 9/04 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

개체에서 조기 심인성 쇼크 또는 심인성 쇼크의 치료 또는 예방에서 의약으로 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 개체는 적어도 약 1시간의 제1 기간 동안 약 90 ㎜Hg 미만의 수축기 혈압과 함께 급성 심부전을 가진 것으로 정의되고, 약학적 조성물은 (i) 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 (ii) 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함하며, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 적어도 약 3시간의 제2 기간 동안 약 0.2 ㎍/kg/min 내지 약 2.0 ㎍/kg/min의 용량으로 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 제제화되는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1 항에 있어서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터가 측정 가능하고, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 혈압을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

제2 항에 있어서, 혈압은 수축기 혈압인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제2 항에 있어서, 약학적 조성물의 투여는 수축기 혈압을 베이스라인보다 증가시키는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 5

제2 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 추가적으로 심장 지수, 좌심방 영역, 박출량, 좌심실 수축말기 용적, 좌심실 확장말기 용적, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1 항에 있어서, 급성 심부전은 종말 기관 관류 저하 또는 급성 관상동맥 증후군의 증거가 없는 급성 비대상성 심부전인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제1 항 내지 제6 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 개체에게 베타 차단제가 투여된 경우 약 75 비트/분 및 약 150 비트/분 또는 약 60 bpm 내지 약 150 bpm의 심박동수를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제1 항 내지 제7 항 중 어느 한 항에 있어서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 정맥내 주입에 의해 약 1.0 ㎍/kg/min 내지 약 1.5 ㎍/kg/min의 용량으로 투여하기 위해 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제1 항 내지 제8 항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 적어도 약 2시간인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제1 항 내지 제9 항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 기간은 적어도 약 6시간인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제10 항에 있어서, 제2 기간은 적어도 약 24시간인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1 항 내지 제11 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 휴식시 또는 최소한의 운동시 호흡 곤란, 흉부 x선 또는 폐 초음파에서 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드이 약 400 pg/mL 미만이거나 또는 N-말단 pro b형 나트륨 이뇨 펩타이드가 적어도 1,400 pg/ml이거나, 또는 좌심실 박출 분율이 약 40% 미만인 울혈, 또는 약 40% 미만의 박출 분율을 확인하는 심초음파도 중 적어도 하나를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제2 항 내지 제12 항 중 어느 한 항에 있어서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 심박동수 (HR), 확장기 이완, 수축기 수축, 호흡 곤란, 흉부 울혈, 확장기 혈압 (DBP), 수축기 혈압 (SBP), 크레아틴 제거, 감속 경사, 승모판 유입 속도, 평균 동맥압, 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP), NT-pro-BNP 수준, 트로포닌 수준, 정맥 락테이트 수준, 심초음파 측정, 좌심실 확장말기 직경 (EDD), 좌심실 수축말기 직경 (ESD), 좌심실 확장말기 용적 (EDV), 좌심실 수축말기 용적 (ESV), 좌심방 직경 (LAD), 좌심방 면적 (LAA), 좌심방 용적 (LAV), E 파, A 파, E 파 감속 시간 (EDT), E/A 비율, Ea, Aa, E/Ea 비율, 좌심실 박출 분율 (LVEF), Sa, 박출량 (SV), 심박출량 (CO), 박출량 지수 (SVI), 심장 지수 (CI), 폐 동맥 수축기 압력 (PASP), 삼첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE), 우심실 Sa, 승모판 역류 (MR), 하대정맥 직경 (IVC), 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14

제1 항 내지 제13 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료적 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 15

제14 항에 있어서, 추가의 치료적 활성 성분은 ACE 억제자, ARB, 이뇨제, Ca 채널 차단제, 베타-차단제, 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제, SERCA2a 자극제, 안지오텐신 수용체/네프릴리신 억제자 (ARNI), 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 및 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16

제15 항에 있어서,

(a) 이뇨제는 푸로세미드, 부메타니드, 토라세미드, 메톨라존, 알도스테론 안타고니스트, 및 티아지드로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(b) ACE 억제자는 리시노프릴 또는 라미프릴이거나;

(c) 안지오텐신 II 수용체 차단제는 발사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(d) ARNI는 사쿠비트릴이거나;

(e) 베타 차단제는 카르베딜롤 또는 메토프롤롤이거나; 또는

(f) 혈관 확장제는 히드랄라진, 암로디핀, 펠로디핀, 딜티아젬, 및 베라파밀로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 17

제1 항 내지 제16 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 포함하고 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원되는 것을 특징으로

하는 약학적 조성물.

청구항 18

개체에서 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 치료시 의약으로 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 약학적 조성물은 (i) 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 (ii) 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함하며, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 적어도 약 6시간 동안 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min의 용량으로 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 제제화되어서, 혈압 및 심박출량이 개선되는, 약학적 조성물.

청구항 19

제18 항에 있어서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 적어도 약 24시간 동안 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 용량으로 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 20

제18 항 또는 제19 항에 있어서, 혈압은 수축기 혈압인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 21

제20 항에 있어서, 수축기 혈압은 혈압계 또는 동맥 라인에 의해 측정되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 22

제18 항 내지 제21 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물의 투여는 정맥내 주입 시작 후 6시간까지 수축기 혈압을 베이스라인보다 증가시키는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 23

제18 항 내지 제22 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 약학적 조성물을 투여하는 것은 (a) 증가된 심장 지수; (b) 감소된 좌심방 영역; (c) 증가된 박출량; (d) 감소된 좌심실 확장말기 용적; (e) 감소된 좌심실 확장말기 용적; 또는 (f) (a)-(e)의 임의의 조합을 초래하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 24

제18 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 추가로 포함하고 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 25

제18 항 내지 제24 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 하나 이상의 치료적 활성 성분을 이용한 치료적 처리를 겪고 있는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 26

제25 항에 있어서, 하나 이상의 치료적 활성 성분은 ACE 억제자, ARB, 이뇨제, Ca 채널 차단제, 베타-차단제, 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제, SERCA2a 자극제, 안지오텐신 수용체/네프릴리신 억제자 (ARNI), 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 및 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27

제26 항에 있어서,

(a) 이뇨제는 푸로세미드, 부메타니드, 토라세미드, 메톨라존, 알도스테론 안타고니스트, 및 티아지드로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(b) ACE 억제자는 리시노프릴 또는 라미프릴이거나;

(c) 안지오텐신 II 수용체 차단제는 발사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(d) ARNI는 사쿠비트릴이거나;

(e) 베타 차단제는 카르베딜롤 또는 메토프롤롤이거나; 또는

(f) 혈관 확장제는 히드랄라진, 암로디핀, 펠로디핀, 딜티아젬, 및 베라파밀로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 28

개체에서 조기 심인성 쇼크 또는 심인성 쇼크를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 방법은

a) 급성 심부전을 가진 개체를 제공하는 단계;

b) 개체가 적어도 약 1시간의 제1 기간 동안 약 90 ㎜Hg 미만의 수축기 혈압을 갖는다는 것을 결정하는 단계; 및

c) 개체에게 (i) 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 (ii) 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min의 용량으로 투여되고, 투여는 적어도 약 3시간의 제2 기간 동안 정맥내 주입을 포함하는, 단계

를 포함하며;

약학적 조성물을 투여하는 단계는 수축기 심장 기능 및 심박출량 둘 다를 베이스라인보다 증가시켜, 개체에서 조기 심인성 쇼크 또는 심인성 쇼크를 치료하거나 예방하고, 증가는 정맥내 주입의 시작 후 제3 기간까지 측정 가능한, 방법.

청구항 29

제28 항에 있어서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터를 측정하는 단계를 추가로 포함하며, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 혈압을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제29 항에 있어서, 혈압은 수축기 혈압인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제29 항 또는 제30 항에 있어서, 약학적 조성물을 투여하는 단계는 수축기 혈압을 베이스라인보다 증가시키고, 제3 기간은 약 6시간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제29 항 또는 제30 항에 있어서, 혈압은 수축기 혈압 곡선 아래 면적으로 측정되고 약학적 조성물을 투여하는 단계는 수축기 혈압 곡선 아래 면적을 베이스라인보다 증가시키고, 제3 기간은 약 6시간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제29 항 내지 제32 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 추가적으로 심장 지수, 좌심방 영역, 박출량, 좌심실 수축말기 용적, 좌심실 확장말기 용적, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제28 항에 있어서, 급성 심부전은 종말 기관 관류 저하 또는 급성 관상동맥 증후군의 증거가 없는 급성 비대상성 심부전인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제28 항 내지 제34 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 베타 차단제가 투여된 경우 개체가 약 75 비트/분 및 약 150 비트/분 또는 약 60 bpm 내지 약 150 bpm의 심박동수를 갖는지를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제28 항 내지 제35 항 중 어느 한 항에 있어서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 또는 수화물은 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제28 항 내지 제36 항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 기간은 적어도 약 2시간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제28 항 내지 제37 항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 기간은 적어도 약 6시간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제38 항에 있어서, 제2 기간은 적어도 약 24시간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제28 항 내지 제39 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 적어도 18세의 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제28 항 내지 제40 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 휴식시 또는 최소한의 운동시 호흡 곤란, 흉부 x선 또는 폐 초음파에서 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드가 약 400 pg/mL 미만이거나 또는 N-말단 pro b형 나트륨 이뇨 펩타이드가 적어도 1,400 pg/ml이거나, 또는 좌심실 박출 분율이 약 40% 미만인 울혈, 또는 약 40% 미만의 박출 분율을 확인하는 심초음파도 중 적어도 하나를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제29 항 내지 제41 항 중 어느 한 항에 있어서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 심박동수 (HR), 확장기 이완, 수축기 수축, 호흡 곤란, 흉부 울혈, 확장기 혈압 (DBP), 수축기 혈압 (SBP), 크레아틴 제거, 감속 경사, 승모판 유입 속도, 평균 동맥압, 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP), NT-pro-BNP 수준, 트로포닌 수준, 정맥 락테이트 수준, 심초음파 측정, 좌심실 확장말기 직경 (EDD), 좌심실 수축말기 직경 (ESD), 좌심실 확장말기 용적 (EDV), 좌심실 수축말기 용적 (ESV), 좌심방 직경 (LAD), 좌심방 면적 (LAA), 좌심방 용적 (LAV), E 파, A 파, E 파 감속 시간 (EDT), E/A 비율, Ea, Aa, E/Ea 비율, 좌심실 박출 분율 (LVEF), Sa, 박출량 (SV), 심박출량 (CO), 박출량 지수 (SVI), 심장 지수 (CI), 폐 동맥 수축기 압력 (PASP), 삼첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE), 우심실 Sa, 승모판 역류 (MR), 하대정맥 직경 (IVC), 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제28 항 내지 제42 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 하나 이상의 추가의 치료적 활성 성분을 이용한 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크에 대한 치료적 처리를 겪고 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제43 항에 있어서, 추가의 치료적 활성 성분은 ACE 억제자, ARB, 이뇨제, Ca 채널 차단제, 베타-차단제, 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제, SERCA2a 자극제, 안지오텐신 수용체/네프릴리신 억제자 (ARNI), 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 및 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제44 항에 있어서,

(a) 이뇨제는 푸로세미드, 부메타니드, 토라세미드, 메톨라존, 알도스테론 안타고니스트, 및 티아지드로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(b) ACE 억제자는 리시노프릴 또는 라미프릴이거나;

(c) 안지오텐신 II 수용체 차단제는 발사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 및 로사르탄으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

(d) ARNI는 사쿠비트릴이거나;

(e) 베타 차단제는 카르베딜롤 또는 메토프롤롤이거나; 또는

(f) 혈관 확장제는 히드랄라진, 암로디핀, 펠로디핀, 딜티아젬, 및 베라파밀로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제28 항 내지 제45 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 포함하고 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

개체에서 심인성 쇼크 전 단계를 치료하는 방법으로서, 방법은

a) 급성 심부전을 동반한 심인성 쇼크 전 단계를 가진 개체를 제공하는 단계로서, 심인성 쇼크 전 단계는 종말기관 관류 저하 또는 심근경색 없이 약 90 ㎜ Hg 미만의 수축기 혈압을 포함하는, 단계;

b) 개체에게 (i) 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 (ii) 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min의 용량으로 투여되고, 투여하는 단계는 적어도 약 6시간 동안 정맥내 주입을 포함하는, 단계; 및

c) 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터를 측정하는 단계로서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 혈압을 포함하는, 단계

를 포함하며,

약학적 조성물을 투여하는 단계는 혈압을 베이스라인보다 증가시켜, 개체에서 심인성 쇼크 전 단계를 치료하고, 증가는 정맥내 주입 시작 후 6시간까지 측정 가능한, 방법.

청구항 48

제47 항에 있어서, 혈압은 수축기 혈압이고, 약학적 조성물의 투여는 수축기 혈압을 베이스라인보다 증가시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제47 항에 있어서, 혈압은 수축기 혈압 곡선 아래 면적으로 측정되고, 약학적 조성물의 투여는 수축기 혈압 곡선 아래 면적을 베이스라인보다 증가시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제47 항 내지 제49 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 추가적으로 심장 지수, 좌심방 영역, 박출량, 좌심실 수축말기 용적, 좌심실 확장말기 용적, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제50 항에 있어서, 약학적 조성물을 투여하는 단계는

(a) 증가된 심장 지수;

(b) 감소된 좌심방 영역;

(c) 증가된 박출량;

(d) 감소된 좌심실 확장말기 용적;

(e) 감소된 좌심실 확장말기 용적; 또는

(f) (a)-(e)의 임의의 조합

을 초래하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제47 항 내지 제51 항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 심부전은 급성 비대상성 심부전인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제47 항 내지 제52 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 베타 차단제가 투여된 경우 개체가 약 75 비트/분 및 약 150 비트/분 또는 약 60 bpm 내지 약 150 bpm의 심박동수를 갖는지를 결정하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제47 항 내지 제53 항 중 어느 한 항에 있어서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 또는 수화물은 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55

제47 항 내지 제54 항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계는 적어도 약 24시간 동안 정맥내 주입을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56

제47 항 내지 제55 항 중 어느 한 항에 있어서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 심박동수 (HR), 확장기 이완, 수축기 수축, 호흡 곤란, 흉부 울혈, 확장기 혈압 (DBP), 수축기 혈압 (SBP), 크레아틴 제거, 감속 경사, 승모판 유입 속도, 평균 동맥압, 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP), NT-pro-BNP 수준, 트로포닌 수준, 정맥 락테이트 수준, 심초음파 측정, 좌심실 확장말기 직경 (EDD), 좌심실 수축말기 직경 (ESD), 좌심실 확장말기 용적 (EDV), 좌심실 수축말기 용적 (ESV), 좌심방 직경 (LAD), 좌심방 면적 (LAA), 좌심방 용적 (LAV), E 파, A 파, E 파 감속 시간 (EDT), E/A 비율, Ea, Aa, E/Ea 비율, 좌심실 박출 분율 (LVEF), Sa, 박출량 (SV), 심박출량 (CO), 박출량 지수 (SVI), 심장 지수 (CI), 폐 동맥 수축기 압력 (PASP), 삼첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE), 우심실 Sa, 승모판 역류 (MR), 하대정맥 직경 (IVC), 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제47 항 내지 제56 항 중 어느 한 항에 있어서, 개체는 하나 이상의 추가의 치료적 활성 성분을 이용한 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크에 대한 치료적 처리를 겪고 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

제57 항에 있어서, 추가의 치료적 활성 성분은 ACE 억제자, ARB, 이뇨제, Ca 채널 차단제, 베타-차단제, 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제, SERCA2a 자극제, 안지오텐신 수용체/네프릴리신 억제자 (ARNI), 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 및 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

제47 항 내지 제58 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 포함하고 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본원은 2022년 4월 20일에 출원된 미국 가출원 번호 63/332,909의 출원일에 대한 이익을 주장하며, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 제약의 분야, 특히 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 치료에 사용하기 위한 이스타록심-함유 정맥내 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 심부전 (HF)의 유병률은 나이-의존적이며, 60세 미만의 사람들 중에서 2% 미만에서 75세 초과의 개체 중에서 10% 초과의 범위 내에 있다 [Metra & Teerlink, 2017, Lancet 390:1981-1995]. HF을 가진 대부분의 환자들은 고혈압, 관상동맥 질환, 심근증, 판막 질환, 또는 이들 장애의 조합을 갖는다 [Metra & Teerlink, 2017, Lancet 390:1981-1995]. 만성 심부전 (CHF)은 급성 심부전 (AHF)을 나타내는 개체와 구별될 수 있으며, 이것은 일반적으로 즉각적인 치료 및/또는 입원을 필요로 하는 HF의 증상 및/또는 징후의 빠른 발병 또는 악화를 나타낸다. CHF 또는 다른 기존의 심근증을 가진 개체는 급성 비대상성 심부전 (ADHF)이라고 불리는 특이적인 유형의 AHF로 이어지는 그들의 병태의 급작스러운 발병 또는 악화를 겪을 수 있다 [Joseph *et al.*, 2009, Tex. Heart Inst. J. 36:510-520]. 중요하게는, CHF를 가진 개체에 대한 임상 경과 및 예후 결과는 AHF 또는 ADHF의 사건 이후에 더 악화된다 [Solomon *et al.*, 2007, Circulation 116:1482-1487; Teneggi *et al.*, 2018, Heart Failure Rev. 23:667-691; Joseph *et al.*, 2009, Tex. Heart Inst. J. 36:510-520].

[0006] 가장 심각한 급성 관상동맥 병태 중 하나는 심인성 쇼크인데, 이것은 높은 비율의 이환률 및 사망률과 관련이 있으며, 임상의에게 치료적 과제를 제기한다 [van Diepen *et al.*, 2017, Circulation 136:e232-e268; Hunziker *et al.*, Circ. Cardiovasc. Interv. 12(4):e007293; Berg *et al.*, 2019, Circ. Outcomes 12:e005618]. 단기 사망률이 35% 내지 60% 이상의 범위 내에 있다는 것을 고려하면 [Singh *et al.*, 2019, Cardio. Rev. 27(4):198-201; Jentzer *et al.*, 2019, JACC 74(17):2117-2127], 명백한 심인성 쇼크에 대한 악화를 예방하기 위한 개입이 분명히 필요하다. 급성 심근경색 (AMI)을 나타내는 환자에서 문제의 관상동맥 혈관의 혈관 재형성 외에, 다른 개입은 심인성 쇼크를 가진 환자에서 단기 생존에 영향을 미치지 못하고, 비-AMI 심인성 병인을 가진 환자에 대해 확립된 요법은 존재하지 않는다 [Singh *et al.*, 2019, Cardio. Rev. 27(4):198-201]. 하지만, 심인성 쇼크에 대한 임상적 및 혈류역학적 악화를 완화시킬 수 있는 조기 개입은 심근 기능 장애를 안정화하고 반전시킬 뿐만 아니라, 양호한 혈류역학을 유지할 기회의 창을 제공할 수도 있다.

[0007] 심인성 쇼크에 선행하는 임상적 및 혈류역학적 악화의 기간은 심인성 쇼크 전 단계, 또는 미국 심혈관 중재 학회(Society for 심혈관 Angiography and Intervention: SCAI) 분류 체계에 따라, B 단계 심인성 쇼크로 알려져 있다 [Jentzer *et al.*, 2019, JACC 74(17):2117-2127 참조]. 심인성 쇼크 전 단계에서 개입의 주된 목적은 궁극적으로는 심인성 쇼크 및 사망으로 이어지는 혈류역학적 하향 추세를 중단시키거나 반전시키는 것이다. 방치하면, 심인성 쇼크 전 단계는 난치성 저혈압, 심각하게 변화된 세포 대사, 및 종말 기관 부전을 동반한 명백한 심인성 쇼크로 이어진다. 이 전환 기간에는 심인성 쇼크, 또는 SCAI C 단계 심인성 쇼크를 정의하는 임상적 및 혈류역학적 기준; 즉, 90 mmHg보다 낮은 수축기 혈압 (SBP) (또는 SBP를 90 mmHg 이상으로 유지하기 위한 승압제 요법), 2.2 L/min/m^2 미만의 심장 지수 (CI), 15 mmHg 이상의 폐 모세혈관 쐐기압 (PCWP), 및 종말 기관 관류 저하의 임상적 증거가 없다 [Hochman *et al.*, 1999, N. Engl. J. Med. 341(9):625-634].

[0008] AMI가 심인성 쇼크 전 단계의 가장 흔한 원인으로 남아있지만, 비-AMI 환자에서 감소된 박출 분율을 동반한 ADHF (HFrEF)로 이어지는 꾸준한 혈류역학적 악화가 심인성 쇼크 전 단계의 가장 일반적인 원인이다 [Singh *et*

al., 2019, Cardio. Rev. 27(4):198-201; Savarese & Lund, 2017, Cardiac Failure Rev. 3(1):7-11]. 실제로, ADHF는 모든 심인성 쇼크 사례의 최대 30%를 차지할 수 있다 [Kar *et al.*, 2011, J. Am Coll. Cardiol. 57(6) 688-696]. 이들 개체는 종종 질환 안정성의 저하를 겪거나 또는 종종 가이드라인-기반 요법에 대한 순응도가 불량하여, 그 병태의 급성 악화를 유발한다. ADHF 및 심인성 쇼크 또는 심인성 쇼크에서 나타나는 CHF를 가진 환자의 치료는 혈류역학적 상태 및 신경 호르몬의 환경이 종종 현저하게 상이하기 때문에 다른 유형의 심인성 쇼크의 치료와는 크게 상이할 수 있다. HF를 가진 환자는 종종 안지오텐신 II, 엔도텔린 1, 및 노르에피네프린과 같은 혈관 수축 물질의 큰 상향조절을 나타낸다 [Milo-Cotter *et al.*, 2011, Cardiology 119:96-105; Shah *et al.*, 2001, Rev. Cardiovasc. Med. 2(supp. 2)S2-S6].

[0009] 근본적인 병인에 관계없이, 좌심실 (LV) 충전 압력의 탈부하는 LV 확장말기 벽 응력을 크게 감소시키고 미세혈관계에 대한 압력이 감소하여, 심내막 층을 향한 심근 혈류를 증가시키고 LV 수축 기능을 보존한다는 것이 보고되었다 [Kapur *et al.*, 2013, Circulation 128(4):328-336]. 그러므로, 작업 부하(workload) 또는 심근 산소 요구량을 증가시키지 않으면서 약화된 LV를 안정화시키고 심근 수축성 및 혈류역학을 개선할 수 있는 약리학적 개입이 심인성 쇼크 전 단계에서 명백한 심인성 쇼크로의 악화를 예방하는데 가장 바람직하다. 현재, 근수축제 (예를 들어, 도부타민, 밀리논) 및 혈관작용제 (예를 들어, 노르에피네프린), 뿐만 아니라 개발 중인 더 새로운 근수축제를 포함하는 대부분의 약리학적 개입은 혈류역학적 상태의 일시적인 개선에도 사망률을 감소시키는 것으로 나타나지 않았다. 더욱이, 심인성 쇼크의 치료는 병태를 유발하는 근본적인 병리생리학적 메커니즘의 이질성에 의해 복잡해지고, 현재의 의학적 요법 및 개입은 심인성 쇼크 전 단계 및 심인성 쇼크 치료를 적절하게 조정하기 위해 개개의 환자의 차이를 올바르게 설명할 수 없다. 따라서, 사망률을 증가시키지 않으면서 명백한 심인성 쇼크로 이어지는 혈류역학적 악화를 예방하기 위해 심인성 쇼크 전 단계를 가진 개체를 치료하기 위한 작용제에 대한 요구가 충족되지 않았다.

[0010] AHF를 가진 환자의 치료에 대해 현재 연구 중인 하나의 화합물은 이스타록심 (PST 2744)인데, 이것은 안드로스테네디온 유도체이며 강심 배당체와 화학적으로 관련이 없다. 이스타록심은 AHF를 가진 환자를 치료하는데 사용되는 이전 또는 기존의 요법들의 문제를 극복할 수 있는 가능성을 가질 수 있다. 이스타록심은 이중 작용 메커니즘을 통해 그 효과를 발휘한다: 1) Na^+/K^+-ATPase 활성을 억제하여, 세포 내 칼슘을 증가시키며, 이는 심근세포 수축성 (이노트로피(inotropy))을 증가시킴; 및 2) 근소포체 칼슘 ATPase 아이소폼(isoform) (SERCA2a)을 활성화하여, 심근 이완 (루시트로피(lusitropy)) 및 수축성 둘 다를 개선할 뿐만 아니라, 잠재적으로 부정맥증(arrythmia)에 대한 위험을 감소시킴.

[0011] AHF를 가진 환자에서 이스타록심의 효과를 검사한 한 특정 임상 연구에서 HORIZON-HF 연구의 개요가 서술되었다 [Gheorghiade *et al.*, JACC, 51(23):2276-2285 참조]. 이 연구는 6시간 동안 이스타록심의 상승 용량 (즉, 0.5-1.0-1.5 μg/kg/min)이 투여된, ADHF로 입원하고 LV 수축기 기능이 감소된 120명의 환자를 살펴보았다. 연구의 주요 종점은 6시간 후 PCWP의 베이스라인으로부터의 변화였고 플라세보(placebo) 군과 비교하여 치료 코호트(cohort) 사이에서 PCWP의 용량-의존적 개선을 나타냈다. 하지만, 이러한 PCWP의 개선은 3시간 후 안정 상태에 도달했고 주입 개시 후 3시간에서 6시간까지 일정하게 유지되었다. 결과는 HR이 6시간 주입 중에 감소하는 경향이 있었지만, SBP는 용량-의존적 방식으로 약간 증가했다는 것을 또한 입증하였다. 하지만, 이 연구에서는 지속적 저혈압 (평균 베이스라인 SBP는 116 mmHg이고 구체적으로는 90보다 낮은 SBP를 가진 환자를 배제하였다) 또는 심인성 쇼크 또는 전임상 쇼크를 나타내는 ADHF 환자가 포함되지 않을 뿐만 아니라, 심인성 쇼크 전 단계를 가진 ADHF 환자와 관련된 저혈압을 완화는데 필요한 정도로 SBP를 증가시키기 위한 이스타록심의 효능도 나타나지 않았다.

[0012] WO 2020/180356 A9에서는 ADHF를 가진 120명의 환자에서 장기적인 이스타록심 주입을 검사한 또 다른 임상 연구가 개시되어 있다. 이 연구에는 최대 24시간 동안 주입된 이스타록심의 두 가지 용량 (0.5 μg/kg/min 및 1.0 μg/kg/min)이 수반되었다. 이 연구의 주요 종점은 E/Ea 비율이었고 플라세보 군과 비교하여 두 처리군에서 개선을 나타냈다. Horizon Study의 결과가 제안하는 것과는 대조적으로, 이스타록심의 장기적인 주입은 주입 6시간 후 측정된 확장기 기능 파라미터의 대부분에 대해 상당한 개선을 나타냈다. 하지만, 이 연구에는 90 mmHg 내지 120 mmHg의 SBP 범위를 가진 ADHF 환자만이 포함되었으며 따라서 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 나타내는 환자를 배제하였다.

[0013] 따라서, 약화된 LV를 안정화시키고 명백한 심인성 쇼크로 이어지는 혈류역학적 및 후속적으로 일반적인 대사 악화를 예방하기 위해 심인성 쇼크 전 단계를 가진 환자의 치료에 대한 요구가 분명하지만 충족되지 않았다.

발명의 내용

[0014] 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크에 대한 치료 방법에서 사용하기 위해 대상체에게 투여를 위해 제제화된 이스타록심을 함유하는 약학적 조성물이 본원에서 기재되어 있다. 특정 구체예에서, 투여는 정맥내 주입에 의해 이루어지고 최대 약 24시간의 기간 동안 이루어지며, 수축기 혈압 (SBP), 확장기 혈압 (DBP), 평균 혈압, 및 개체의 심장 기능의 다른 파라미터가 개선되었다. 예를 들어, 심장 기능의 개선은 주입 시작으로부터 6시간 및/또는 24시간에 SBP의 베이스라인으로부터의 변화 및 SBP 곡선 아래 면적 (AUC)으로 측정될 수 있다. 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체는 최대 24시간의 기간 동안 이스타록심의 투여 후 (예를 들어, 정맥내 주입에 의해) 개선된 심장 기능을 나타낼 수 있다. 놀랍게도, 정맥내 주입에 의해 이스타록심이 투여된 심인성 쇼크 전 단계를 가진 개체가 심장 지수 및 혈압 (예를 들어, 수축기 혈압) 둘 다의 부수적인 증가를 나타냈다는 것이 발견되었으며, 이것은 독특하고 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체에게 투여된 임의의 이전 정맥내 약물로는 관찰된 적이 없었다.

[0015] 본 발명의 한 양태는 개체에서 초기 심인성 쇼크 또는 심인성 쇼크의 치료 또는 예방시 의약으로 사용하기 위한 약학적 조성물을 특징으로 한다. 개체는 적어도 약 1시간의 제1 기간 동안 약 90 mmHg 미만의 수축기 혈압과 함께 급성 심부전을 가진 것으로 정의된다. 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함한다. 약학적 조성물은 적어도 약 3시간의 제2 기간 동안 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min의 용량으로 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 제제화된다.

[0016] 한 구체예에서, 개체에서 혈압과 같은 심장 기능의 하나 이상의 파라미터가 측정된다. 또 다른 구체예에서, 혈압은 수축기 혈압이고, 약학적 조성물의 투여는 수축기 혈압을 베이스라인보다 증가시킨다. 다른 구체예에서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 추가적으로 심장 지수, 좌심방 면적, 박출량, 좌심실 수축말기 용적, 좌심실 확장말기 용적, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 급성 심부전은 종말 기관 관류 저하 또는 급성 관상동맥 증후군의 증거가 없는 급성 비대상성 심부전이다. 다른 구체예에서, 개체에게 베타 차단제가 투여되었으면 개체는 약 75 비트/분 및 약 150 비트/분 또는 약 60 bpm 내지 약 150 bpm의 심박동수를 갖는다.

[0017] 한 구체예에서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 용량으로 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 제제화된다. 또 다른 구체예에서, 제1 기간은 적어도 약 2시간, 또는 적어도 약 6시간, 또는 적어도 약 24시간이다. 한 구체예에서, 개체는 휴식시 또는 최소한의 운동시 호흡 곤란, 흉부 x선 또는 폐 초음파에서 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드가 약 400 pg/mL 미만이거나 N-말단 pro b형 나트륨 이뇨 펩타이드가 적어도 1,400 pg/ml이거나, 또는 좌심실 박출 분율이 약 40% 미만인 울혈, 또는 약 40% 미만의 박출 분율을 확인하는 심초음파도(echocardiogram) 중 적어도 하나를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 심박동수 (HR), 확장기 이완, 수축기 수축, 호흡 곤란, 흉부 울혈, 확장기 혈압 (DBP), 수축기 혈압 (SBP), 크레아틴 제거, 감속 경사, 승모판 유입 속도, 평균 동맥압, 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP), NT-pro-BNP 수준, 트로포닌 수준, 정맥 락테이트 수준, 심초음파 측정, 좌심실 확장말기 직경 (EDD), 좌심실 수축말기 직경 (ESD), 좌심실 확장말기 용적 (EDV), 좌심실 수축말기 용적 (ESV), 좌심방 직경 (LAD), 좌심방 면적 (LAA), 좌심방 용적 (LAV), E 파, A 파, E 파 감속 시간 (EDT), E/A 비율, Ea, Aa, E/Ea 비율, 좌심실 박출 분율 (LVEF), Sa, 박출량 (SV), 심박출량 (CO), 박출량 지수 (SVI), 심장 지수 (CI), 폐 동맥 수축기 압력 (PASP), 삼첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE), 우심실 Sa, 승모판 역류 (MR), 하대정맥 직경 (IVC), 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함한다.

[0018] 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 추가의 치료적 활성 성분, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대 ACE 억제자 (예를 들어, 리시노프릴 또는 라미프릴), 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) (예를 들어, 발사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 또는 로사르탄), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드, 부메타니드, 토라세미드, 메톨라존, 알도스테론 안타고니스트(antagonist), 또는 티아지드), Ca 채널 차단제, 베타-차단제 (예를 들어, 카르베딜롤 또는 메토프롤롤), 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제 (예를 들어, 히드랄라진, 암로디핀, 펠로디핀, 딜티아젬, 및 베라파밀), SERCA2a 자극제, 네프릴리신 (NEP) 억제자, 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 및/또는 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드 (예를 들어, 사쿠비트릴)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 포함하고, 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원된다.

[0019] 본 발명의 또 다른 양태에서, 개체에서 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 치료시 의약으로 사용하기 위

한 약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함한다. 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 적어도 약 6시간 동안 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min의 용량으로 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 제제화되어서, 혈압 및 심박출량이 개선된다. 한 구체예에서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 적어도 약 24시간 동안 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 용량으로 정맥내 주입에 의한 투여를 위해 제제화된다.

[0020] 또 다른 구체예에서, 혈압은 수축기 혈압이며, 이것은 혈압계 또는 동맥 라인(line)에 의해 측정될 수 있다. 한 구체예에서, 약학적 조성물의 투여는 정맥내 주입 시작 후 6시간까지 베이스라인보다 수축기 혈압을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 개체에게 약학적 조성물의 투여는 (a) 증가된 심장 지수; (b) 감소된 좌심방 면적; (c) 증가된 박출량; (d) 감소된 좌심실 확장말기 용적; (e) 감소된 좌심실 확장말기 용적; 또는 (f) (a)-(e)의 임의의 조합을 초래한다. 구체예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 포함하고, 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원된다. 또 다른 구체예에서, 개체는 하나 이상의 치료적 활성 성분, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대 ACE 억제자, ARB, 이뇨제, Ca 채널 차단제, 베타-차단제, 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제, SERCA2a 자극제, 네프릴리신 (NEP) 억제자, 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 및/또는 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드로의 치료적 처리를 겪고 있다.

[0021] 본 발명의 또 다른 양태는 개체에서 초기 심인성 쇼크 또는 심인성 쇼크를 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 한다. 방법은 급성 심부전을 가진 개체를 제공하는 단계, 개체가 적어도 약 1시간의 제1 기간 동안 약 90 mmHg 미만의 수축기 혈압을 갖는다는 것을 결정하는 단계, 및 개체에게 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함하며, 이것은 적어도 약 3시간의 제2 기간 동안 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min의 용량으로 주입에 의해 투여된다. 이러한 방법에서, 약학적 조성물을 투여하는 단계는 수축기 심장 기능 및 심박출량 둘 다를 베이스라인보다 증가시켜, 개체에서 초기 심인성 쇼크 또는 심인성 쇼크를 치료하거나 예방할 수 있으며, 그 증가는 정맥내 주입 시작 후 제3 기간까지 측정 가능하다.

[0022] 구체예에서, 방법은 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터, 예컨대 혈압, 바람직하게는, 수축기 혈압을 측정하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 약학적 조성물을 투여하는 단계는 수축기 혈압을 베이스라인보다 증가시키고, 제3 기간은 약 6시간이다. 또 다른 구체예에서, 혈압은 수축기 혈압으로서 곡선 아래 면적으로 측정되고, 약학적 조성물을 투여하는 단계는 수축기 혈압의 곡선 아래 면적을 베이스라인보다 증가시킨다 - 제3 기간은 약 6시간이다. 또 다른 구체예에서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 추가적으로 심장 지수, 좌심방 영역, 박출량, 좌심실 수축말기 용적, 좌심실 확장말기 용적, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 다른 구체예에서, 급성 심부전은 종말 기관 관류 저하 또는 급성 관상동맥 증후군의 증거가 없는 급성 비대상성 심부전이다.

[0023] 한 구체예에서, 방법은 개체에게 베타 차단제가 투여된 경우 약 75 비트/분 및 약 150 비트/분, 또는 약 60 bpm 내지 약 150 bpm의 심박동수를 갖는다는 것을 결정하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 용량으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 제1 기간은 적어도 약 2시간, 또는 적어도 약 6시간, 또는 적어도 약 24시간이다. 한 특정 구체예에서, 개체는 적어도 18세의 인간이다. 또 다른 구체예에서, 개체는 휴식시 또는 최소한의 운동시 호흡 곤란, 흉부 x선 또는 폐 초음파에서 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드가 약 400 pg/mL 미만이거나 N-말단 pro b형 나트륨 이뇨 펩타이드가 적어도 1,400 pg/ml이거나, 또는 좌심실 박출 분율이 약 40% 미만인 울혈, 또는 약 40% 미만의 박출 분율을 확인하는 심초음파도 중 적어도 하나를 갖는다.

[0024] 방법의 구체예에서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 심박동수 (HR), 확장기 이완, 수축기 수축, 호흡 곤란, 흉부 울혈, 확장기 혈압 (DBP), 수축기 혈압 (SBP), 크레아틴 제거, 감속 경사, 승모판 유입 속도, 평균 동맥압, 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP), NT-pro-BNP 수준, 트로포닌 수준, 정맥 락테이트 수준, 심초음파 측정, 좌심실 확장말기 직경 (EDD), 좌심실 수축말기 직경 (ESD), 좌심실 확장말기 용적 (EDV), 좌심실 수축말기 용적 (ESV), 좌심방 직경 (LAD), 좌심방 면적 (LAA), 좌심방 용적 (LAV), E 파, A 파, E 파 감속 시간 (EDT), E/A 비율, Ea, Aa, E/Ea 비율, 좌심실 박출 분율 (LVEF), Sa, 박출량 (SV), 심박출량 (CO), 박출량 지수 (SVI), 심장 지수 (CI), 폐 동맥 수축기 압력 (PASP), 삼첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE), 우심실 Sa, 승모판 역류 (MR), 하대정맥 직경 (IVC), 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에서, 개체는 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크에 대해 하나 이상의 추가의 치료적 활성 성분, 제한되는 것은 아니지

만, 예컨대 ACE 억제자 (예를 들어, 리시노프릴 또는 라미프릴), ARB (예를 들어, 발사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 또는 로사르탄), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드, 부메타니드, 토라세미드, 메톨라존, 알도스테론 안타고니스트, 또는 티아지드), Ca 채널 차단제, 베타-차단제 (예를 들어, 카르베딜롤 또는 메토프롤롤), 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제 (예를 들어, 히드랄라진, 암로디핀, 펠로디핀, 딜티아젬, 및 베라파밀), SERCA2a 자극제, 네프릴리신 (NEP) 억제자, 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 및/또는 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드 (예를 들어, 사쿠비트릴)로의 치료적 처리를 겪고 있다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 포함하고, 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원된다. 방법의 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체로서 식염수를 포함하고, 이스타록심은 증량제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 동결건조된 분말로부터 복원된다.

[0025] 본 발명은 또한 개체에서 심인성 쇼크 전 단계를 치료하는 방법을 특징으로 하며 다음 단계를 포함한다: a) 급성 심부전을 동반한 심인성 쇼크 전 단계를 가진 개체를 제공하는 단계로서, 심인성 쇼크 전 단계는 종말 기관 관류 저하 또는 심근경색 없이 약 90 mm Hg 미만의 수축기 혈압을 포함하는, 단계; b) (i) 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 (ii) 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함하는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계로서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물은 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min의 용량으로 투여되고, 투여하는 단계는 적어도 약 6시간 동안 정맥내 주입을 포함하는, 단계; 및 c) 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터를 측정하는 단계로서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 혈압을 포함하는, 단계. 또한, 약학적 조성물을 투여하는 단계는 혈압을 베이스라인보다 증가시켜, 개체에서 심인성 쇼크 전 단계를 치료할 수 있으며, 그 증가는 정맥내 주입 시작 후 6시간까지 측정 가능하다.

[0026] 방법의 한 구체예에서, 혈압은 수축기 혈압이고, 약학적 조성물의 투여는 수축기 혈압을 베이스라인보다 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 혈압은 수축기 혈압 곡선 아래 면적으로서 측정되고, 약학적 조성물의 투여는 수축기 혈압 곡선 아래 면적을 베이스라인보다 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 개체에서 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 추가적으로 심장 지수, 좌심방 영역, 박출량, 좌심실 수축말기 용적, 좌심실 확장말기 용적, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 예를 들어, 약학적 조성물을 투여하는 단계는 증가된 심장 지수, 감소된 좌심방 영역, 증가된 박출량, 감소된 좌심실 확장말기 용적, 및/또는 감소된 좌심실 확장말기 용적 중 하나 이상을 초래할 수 있다.

[0027] 본 개시물의 이들 및 다른 특징 및 이점은 다음 설명, 첨부된 청구범위, 및 춤부된 도면에 관하여 더 잘 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0028] **도 1**은 심인성 쇼크 전 단계의 치료에 사용하기 위한 이스타록심의 효능을 테스트하기 위한 예시의 연구의 흐름도이다.

도 2는 시간이 흐름에 따른 이스타록심 (꽉 찬 영역) 대 플라세보 (빗금 친 영역)로 치료된 개체에 대한 수축기 혈압 (SBP)의 변화를 나타내는 도표이다. y-축은 SBP의 베이스라인으로부터의 변화 (mmHg)를 나타내는 반면, x-축은 주입으로부터의 시간 (h)을 나타낸다.

도 3은 이스타록심 (실선) 대 플라세보 (파선)으로 치료된 개체에 대한 시간이 흐름에 따른 혈압 (BP)의 변화를 나타내는 그래프이다. 패널 A는 주입 후 최대 6시간에 SBP의 변화를 나타내는 한편, 패널 B는 주입 후 최대 24시간에 SBP의 변화를 나타낸다. 패널 C는 주입으로부터 최대 96시간에 확장기 혈압 (DBP)의 평균 변화를 나타낸다. 각각에서 y-축은 BP의 베이스라인으로부터의 변화 (mmHg)를 나타내는 반면에, x-축은 주입으로부터의 시간을 나타낸다.

도 4는 시간이 흐름에 따른 심장 및 신장 기능 파라미터의 수준을 나타내는 그래프이다. 패널 A는 이스타록심 (실선) 대 플라세보 (파선)로 치료된 개체에 대한 MAP의 변화를 나타낸다. 패널 B는 1.0 μg/kg/min (밝은 회색 선), 1.5 μg/kg/min (회색 선), 또는 플라세보 (짙은 회색 파선)로 치료된 개체 사이에서 시간이 흐름에 따른 eGFR의 혈액 수준의 변화를 나타내는 그래프이다. 패널 C는 1.0 μg/kg/min (밝은 회색 선), 1.5 μg/kg/min (회색 선), 또는 플라세보 (짙은 회색 파선)로 치료된 개체 사이에서 시간이 흐름에 따른 NT-proBNP의 혈액 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본원에서 개시된 조성물 및 방법은 처음으로 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체에 대한 치료 양생법을 제공한다. 놀랍게도, 이스타록심이 투여된 심인성 쇼크 전 단계를 가진 개체는 심장 지수 및 혈압 (예를 들어, 수축기 혈압) 둘 다의 부수적인 증가를 나타냈으며, 이것은 독특하고 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체에게 투여된 임의의 이전 정맥내 약물로는 관찰된 적이 없었다. 일부 구체예에서, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체는 정맥내 주입에 의해 일정한 기간 (예를 들어, 최대 약 6시간, 또는 최대 약 24시간, 또는 그 이상) 동안 이스타록심이 투여되고 이스타록심이 투여되지 않았거나 또는 플라세보가 투여된 유사한 상황의 개체 (즉, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체)와 비교하여 6시간 및/또는 24시간까지 수축기 혈압의 증가를 나타낼 것이다. 이스타록심이 투여되는 이러한 개체는 이스타록심 투여 전의 이러한 개체와 비교하여 및/또는 이스타록심이 투여되지 않은 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체와 비교하여 하나 이상의 추가적인 심장의 개선, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대 증가된 심장 지수, 감소된 좌심방 영역, 감소된 좌심실 수축말기 용적, 및 감소된 좌심실 확장말기 용적을 나타낼 수 있다.

[0030] 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크 증상을 가진 개체에게 투여하기에 적합한 이스타록심을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 한 특정 구체예에서, 이스타록심은 수축기 혈압을 증가시키고 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 증상을 완화하기 위해 정맥내 주입에 의해 최대 24시간 동안 이들 개체에게 투여된다. 예를 들어, 한 구체예에서, 이스타록심은 심인성 쇼크 전 단계를 치료하고 명백한 심인성 쇼크로의 진행을 예방하기 위해 종말 기관 관류 저하 또는 급성 관상동맥 증후군의 증거 없이 심인성 쇼크 전 단계를 나타내는 개체에게 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0031] 본원에서 개시된 조성물 및 방법은 아래에 더 상세히 기재될 것이다.

[0032] 정의

[0033] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속한 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한 표준 기술이 사용된다. 본원에서 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시물의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 아래 기재되어 있다. 재료, 방법 및 예는 단지 예시일 뿐이며, 제한하려는 의도는 없다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 다른 문서들은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0034] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 "하나(a)", "하나(an)", 및 "그(the)"는 문맥상 달리 분명하게 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다.

[0035] 용어 "약"은 측정치를 얻는데 사용된 디바이스의 전형적인 오차율로 인한 측정 수치, 예를 들어, 부피, 시간, 압력, 농도, 등의 차이를 나타낸다. 한 구체예에서, 용어 "약"은 보고된 수치의 5% 이내를 의미하며, 바람직하게는, 용어 "약"은 보고된 수치의 3% 이내를 의미한다.

[0036] 용어 "심인성 쇼크"는 본원에서 사용된 바와 같이 개체, 예컨대 인간 환자에서 심장은 뇌, 신장, 및 다른 생체 장기에 충분한 혈액 및 산소를 퍼올릴 수 없어서 종말 기관 관류 저하로 이어지는 병태를 나타낸다. 명백한 "심인성 쇼크" 또는 SCAI C 단계 "심인성 쇼크"는 약 90 mmHg 미만의 수축기 혈압 (저혈압), 약 2.2 L/min/m^2 미만의 심장 지수, 15 mmHg 초과의 폐 모세혈관 쐐기압, 및 종말 기관 관류 저하의 증거에 의해 정의된다. "심인성 쇼크 전 단계", SCAI B 단계 "심인성 쇼크 전 단계", 또는 "조기 심인성 쇼크"는 개체에 명백한 "심인성 쇼크"가 발달하지 않은 병태를 나타내고 종말 기관 관류 저하의 증거 없이 약 90 mmHg 미만의 수축기 혈압에 의해 정의된다.

[0037] 용어 "심부전"은 구조적 및/또는 기능적 심장 이상에 의해 유발되는 징후 (예를 들어, 높아진 경정맥압, 폐 수포음(pulmonary crackle) 및 말초 부종)를 동반할 수 있는 전형적인 증상 (예를 들어, 헐떡임, 발목 붓기 및 피로)을 특징으로 하는 임상 증후군을 나타내며, 휴식시 또는 스트레스 기간 동안 심박출량을 감소시키고 및/또는 심장내 압력을 상승시킨다.

[0038] 용어 "급성 심부전" 또는 "AHF"는 본원에서 교체 가능하게 사용되고 일반적으로 즉각적인 치료 및 입원을 필요로 하는 HF의 증상 및/또는 징후의 빠른 발병 또는 악화를 나타낸다. "급성 심부전"의 현재의 정의는 약간 비특이적이며 상이한 임상적 표현, 병인, 촉발 인자, 치료 접근법, 및 예후를 특징으로 하는 여러 표현형을 가진 광범위한 병태를 포함할 수 있다. 이에 더하여, 대부분의 인간 환자는 병원 입원 며칠 전에 발병할 수 있는 HF의

징후 및 증상의 점진적으로 악화되는 아급성(subacute) 과정을 나타낸다.

[0039] 용어 "급성 비대상성 심부전"은 본원에서 사용된 바와 같이 심부전의 징후 및 증상의 급작스러운 악화를 나타내며, 인간에서 전형적으로는 숨쉬기 어려움 (호흡 곤란), 다리 또는 발 붓기, 및 피로를 포함한다.

[0040] 용어 "급성 관상동맥 증후군"은 본원에서 사용된 바와 같이 심장을 향한 혈류의 급작스러운 감소 또는 차단을 나타낸다. "급성 관상동맥 증후군"의 일반적인 예는 심근경색 (심장 마비)이다.

[0041] 용어 "만성 심부전" 또는 "CHF"는 본원에서 교체 가능하게 사용되고 인간 환자와 같은 개체에서 HF 및 좌심실 박출 분율 (LVEF)의 징후 및 증상의 존재를 기반으로 하는 만성 HF의 현재의 임상 분류를 나타내며, 3개의 범주를 인식한다: 약 40% 미만의 LVEF를 특징으로 하는 "감소된 박출 분율을 가진 심부전" 또는 "HFrEF"; 약 40% 내지 약 49%의 LVEF를 특징으로 하는 "중간급 박출 분율을 가진 심부전" 또는 "HFmEF" 또는 "HFmrEF"; 및 약 50%와 동일하거나 더 높은 LVEF를 특징으로 하는 "보존된 박출 분율을 가진 심부전" 또는 "HFpEF". 용어 "HFmrEF" 및 "HFpEF"는 두 가지 추가적인 기준, 즉, 구조적 및/또는 기능적 심장 질환의 증거 (좌심실 비대증 및/또는 좌심방 확대 및/또는 확장기 기능 장애의 증거)와 관련된 증가된 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP >35 pg/ml 및/또는 NT-proBNP >125 pg/mL)을 포함한다.

[0042] 용어 "저혈압"은 본원에서 사용된 바와 같이 90 mmHg 미만인 수축기 혈압 (SBP) 또는 약 60 mmHg 미만이거나 베이스라인으로부터 30 mmHg 초과 하락된 평균 동맥 혈압 (MAP)으로 정의된다.

[0043] 용어 "종말 기관 관류 저하"는 본원에서 사용된 바와 같이 감기, 클램핑된 사지(clamped extremities), 불량한 요배설량, 정신 착란, 높아진 락테이트 또는 증가된 크레아티닌과 같은 임상 징후를 의미한다.

[0044] 용어 "치료하는 것"은 개체에서 질환 또는 병태의 치료 또는 개선에서 성공의 임의의 표시를 나타낸다. 치료하는 것은, 예를 들어, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 심각도를 감소시키거나 완화하는 것을 포함할 수 있거나, 또는 인간 환자와 같은 개체가 질환, 결함, 장애, 또는 부정적인 상태, 등의 증상을 겪는 빈도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0045] 용어 "예방하는 것"은 인간 환자와 같은 개체에서 질환 또는 병태, 예를 들어, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 예방을 나타낸다. 예를 들어, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크에 걸릴 위험이 있는 개체가 본 발명의 방법으로 치료되고 이후에 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크에 걸리지 않으면, 상기 개체에서 질환은 예방되었다.

[0046] 용어 "치료하다 또는 예방하다"는 때때로 본원에서 질환 또는 병태를 어느 정도 치료하거나 또는 개선하는 방법을 나타내는데 사용되고, 상기 목적에 관한 다양한 결과를 고려하며, 병태의 예방을 포함하지만 전적으로 제한되는 것은 아니다.

[0047] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한" 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 에스터는 약학적 조성물의 임의의 다른 성분과 호환 가능한 활성 성분의 염, 용매 화합물, 수화물, 또는 에스터 형태를 의미하며, 이것은 조성물이 투여되는 대상체에게 유해하지 않다.

[0048] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 이스타록심 화합물이 조합될 수 있고, 조합된 후, 포유동물에게 화합물을 투여하는데 사용될 수 있는 화학적 조성물을 의미한다.

[0049] 용어 "정맥내 주입"은 포유동물의 정맥에 직접적으로 액체 물질의 투여 또는 전달을 나타낸다. 전형적인 "주입"은 중력에 의해 공급되는 압력만을 사용한다.

[0050] 용어 "파라미터"는 본원에서 심장 기능을 측정하는 것을 나타내는데 사용된 바와 같이 해당 분야에서 이용 가능한 적합한 측정 기술을 사용하여 관찰 가능하거나 또는 측정 가능한 임의의 심장 기능을 의미한다. 심장 기능의 예시의 "파라미터"의 비-제한적 목록은 심박동수 (HR), 혈압 (BP), 확장기 이완, 수축기 수축, 호흡 곤란, 흉부 울혈, 확장기 혈압 (DBP), 수축기 혈압 (SBP), 수축기 혈압 곡선 아래 면적 (SBP AUC), 크레아틴 제거, 감속 경사, 승모판 유입 속도, 평균 동맥압, 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP), NT-pro-BNP 수준, 트로포닌 수준, 정맥 락테이트 수준, 심초음파 측정, 좌심실 확장말기 직경 (EDD), 좌심실 수축말기 직경 (ESD), 좌심실 확장말기 용적 (EDV), 좌심실 수축말기 용적 (ESV), 좌심방 직경 (LAD), 좌심방 면적 (LAA), 좌심방 용적 (LAV), E 파, A 파, E 파 감속 시간 (EDT), E/A 비율, Ea, Aa, E/Ea 비율, 좌심실 박출 분율 (LVEF), Sa, 박출량 (SV), 심박출량 (CO), 박출량 지수 (SVI), 심장 지수 (CI), 폐 동맥 수축기 압력 (PASP), 삼첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE), 우심실 Sa, 승모판 역류 (MR), 하대정맥 직경 (IVC), 등을 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 심장 기능의 하나 이상의 "파라미터"를 측정하는 것은 평균 정상 파라미터와 비교하여 심장 기능 장애를 검출하

는데 사용될 수 있고 치료 후에 또는 치료 중에 심장 기능이 개선되었는지 여부를 결정하는데 또한 사용될 수 있다.

[0051] 용어 "치료적 활성" 또는 "활성" 성분 또는 화합물은 물질이 투여되는 개체에게 유익한 효과를 제공하는 물질을 나타낸다. "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은 조성물 또는 활성 성분이 투여되는 개체에게 유익한 효과를 제공하기에 충분한 조성물 또는 활성 성분의 양이다.

[0052] 설명

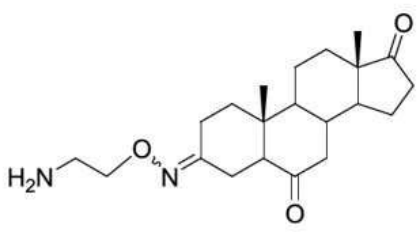
[0053] 본 발명은 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 치료하거나 예방하기 위한 개체, 예컨대 인간 환자에게 이스타록심의 투여에 관한 것이다. 바람직한 구체예에서, 이스타록심의 투여 경로는 정맥내 주입에 의한 것이다. 심인성 쇼크 전 단계의 증상을 나타내는 개체에 대해, 이스타록심 주입은 심인성 쇼크 전 단계 (SCAI B 단계)를 치료하고 명백한 심인성 쇼크로의 진행을 예방하기 위해 투여된다. 일부 구체예에서, 이스타록심 주입은 증상을 완화하고 심장 기능을 개선하기 위해 명백한 심인성 쇼크 (SCAI C 단계)를 나타내는 개체에게 투여될 수 있다.

[0054] 한 구체예에서, 조성물 및 치료 방법은, 예를 들어, 동맥성 고혈압, 허혈성 심장 질환, 또는 확장성 심근증으로 인한 근본적인 만성 수축기 심부전의 급성 대상 부전인 급성 비대상성 심부전 (ADHF)을 가진 개체에서 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크와 관련된 증상을 완화한다. 일부 구체예에서, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크는 급성 관상동맥 증후군, 예컨대 심근경색에 의해 유발되지 않는다. 심인성 쇼크 전 단계 또는 조기 심인성 쇼크를 가진 개체는 급성 관상동맥 증후군의 증거가 없고 종말 기관 관류 저하의 증거가 없이 약 90 mmHg 미만의 수축기 혈압 (SBP)을 특징으로 하는 지속적 저혈압을 나타낼 수 있다. 그러므로, 정맥내 주입에 의한 이들 개체로의 이스타록심의 투여는 SBP를 증가시켜서 심인성 쇼크 전 단계와 관련된 저혈압을 완화하고 SCAI C 단계 명백한 심인성 쇼크로의 진행을 예방한다. 다른 경우에, 심인성 쇼크 전 단계 또는 조기 심인성 쇼크를 가진 개체는 종말 기관 관류 저하의 증거가 있고 급성 관상동맥 증후군의 증거가 없는 정상 혈압으로 나타날 수 있다.

[0055] 일부 구체예에서, 이스타록심 주입은 약 3시간 내지 최대 24시간 또는 그 이상, 예를 들어, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h, 18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h, 24 h, 또는 그 이상으로 이루어진다. 예를 들어, 주입은 최대 24시간, 또는 그 이상 동안 이루어질 수 있다. 일부 구체예에서, 주입 기간은 약 6시간 내지 약 24시간, 또는 약 12시간 내지 약 24시간, 또는 약 18시간 내지 약 24시간이다. 다른 구체예에서, 주입 기간은 약 24시간 초과, 예를 들어, 25 h, 26 h, 27 h, 28 h, 29 h, 30 h, 31 h, 32 h, 33 h, 34 h, 35 h, 36 h, 37 h, 38 h, 39 h, 40 h, 41 h, 42 h, 43 h, 44 h, 45 h, 46 h, 47 h, 48 h, 54 h, 60 h, 66 h, 72 h, 78 h, 84 h, 90 h, 96 h, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일 12일, 13일, 14일, 또는 그 이상이다.

[0056] 이스타록심의 주입은 주입 시작으로부터 약 24시간 이내에 개체의 심장 기능의 개선, 예를 들어, SBP의 증가를 제공하는 것으로 이해되고 있으며; 바람직하게는, 개선은 주입 시작으로부터 약 12시간 이내, 또는 주입 시작으로부터 약 6시간 이내, 또는 주입 시작으로부터 약 3시간 이내, 또는 주입 시작으로부터 약 1시간 이내에 일어난다. 예를 들어, 한 구체예에서, 이스타록심이 투여된, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 나타내는 개체는 플라세보가 투여된, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 나타내는 개체와 비교하여 주입 시작 후 6시간 이내에 SBP의 개선을 나타낸다.

[0057] 이스타록심은 다음 구조식 (I)을 가진 근수축성 화합물이다:



화학식 (I)

[0058]

[0059] 그러므로, 개체에서 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 치료하거나 예방하기 위한 의약에서 이스타록심, 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스터, 수화물, 용매 화합물, 또는 다형성 형태를 활용하는 것이 본 발명의 목적이다. 바람직한 구체예에서, 이스타록심은 심인성 쇼크 전 단계를 치료하고 명백한 심인성 쇼크

로의 개체의 병태의 악화를 예방하기 위해 개체에게 투여된다.

[0060] 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 비히클(vehicle) 및/또는 부형제와 혼합된 이스타록심을 포함하는 약학적 조성물이 또한 본원에서 개시되어 있다. 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 주입에 의해 개체에게 투여하기 위해 제제화되며, 바람직하게는, 그것은 정맥내 주입에 의해 이루어진다.

[0061] 심인성 쇼크 전 단계의 치료를 위한 본 발명의 효능은 아래 표 1 및 도 1에서 요약된 예시의 임상 연구에서 평가될 수 있다.

표 1

표 1. 예시의 임상 연구

제목	심인성 쇼크 전 단계에 대한 이스타록심의 안전성 및 효능 (SEISMiC)에 대한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 플라세보-제어, 병행군 연구
적응증	급성 관상동맥 증후군의 증거 없이 ADHF 에 의해 유발되는 심인성 쇼크 전 단계 SCAI B 단계
목적	스크리닝 전에 적어도 6 시간 동안 심혈관, 호흡기, 또는 신장의 기계적 지원을 받지 않고, 정맥내 승압제 또는 이노트로프(inotrope)를 받은 적이 없는, 지속적 저혈압 (2 시간 동안 SBP 75-90 mmHg)과 함께 ADHF 로 입원한 것으로 정의되는, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를가진 환자에서 수축기 혈압 (SBP)을 증가시키기 위한 이스타록심의 안전성, 내성, 및 효능을 평가하기 위함
연구 설계	다기관, 무작위, 이중 맹검, 플라세보 제어, 병행군 연구.
연구 기간	연구는 스크리닝 기간 (제 0 일-제 1 일), 치료 기간 (제 1 일), 치료 후 기간 (제 2 일-제 5 일), 및 후속 조치 기간 (제 6 일-제 30 일)을 포함한다. 대상체 참여는, 무엇이 먼저 일어나든지, 스크리닝부터 제 30 일 또는 사망까지일 것이다.
대상체 선별 기준	**포함 기준** 스크리닝시 다음 포함 기준을 충족하는 대상체가 연구에 대해 고려될 것이다: 1. 급성 관상동맥 증후군에 대한 증거 없이, 만성 수축기 심부전의 급성 대상 부전 (동맥성 고혈압, 허혈성 심장 질환 또는 확장성 심근증으로 인한)에 의해 유발된 SCAI B 단계 심인성 쇼크 전 단계와 일치하는 임상적 표현 2. 서명된 고지에 입각한 동의서 (ICF); 3. 18 세 내지 85 세 (포함됨)의 남성 및 여성; 4. 다음과 같이 정의된 ADHF 에피소드에 대한 무작위 추출 전 36 시간 이내에 입원: a. 휴식시 또는 최소한의 운동으로 호흡 곤란, b. 흉부 x 선 또는 폐 US 에서 BNP ≥ 400 pg/mL 또는 NT-proBNP ≥ 1400 pg/mL 인 울혈. 약물 치료 점검 또는 시술을 위한 선택적 입원은 ADHF 입원의 자격이 없다. 5. 40% 미만의 좌심실 박출 분율 (LVEF)의 병력; 6. 다음과 같이 정의된 지속적 저혈압: a. 스크리닝 전에 적어도 2 시간 동안 75 내지 90 mmHg 의 SBP; b. SBP 는 무작위 추출 전 마지막 2 시간 동안 2 번의 별도의 측정에서 7 mmHg 초과만큼 감소하지 않는다;

[0062]

	7. 75 내지 150 bpm 의 심박동수. 대상체가 베타-차단제를 복용 중이면, 범위는 60 내지 150 bpm 이다; 그리고 8. 지수 입원 중에 40% 미만의 박출 분율 및 심장 생리학의 해석에 혼란을 줄 만한 다른 생리학의 증거 (예를 들어, 심낭삼출액)가 없음을 확인하는 심초음파도. **제외 기준** 다음 제외 기준 중 하나를 충족하는 대상체는 이 연구에 자격이 없는 것으로 간주될 것이다: 1. SCAI C 단계의 심인성 쇼크 또는 악화; 2. 만성 심부전의 급성 대상 부전을 제외한 임의의 다른 병태로 인한 심인성 쇼크; 3. 지난 30 일 동안 다음 중 하나: 급성 관상동맥 증후군, 관상동맥 혈관 재형성, MI, CABG, 또는 경피적 관상동맥 개입; 4. 양성 근수축제 또는 승압제, 한외여과, 또는 기계적 순환, 환기 또는 신장 지원 (대동맥내 풍선 펌프, 기관내 삽관, 기계적 환기, 또는 임의의 심실 보조 디바이스)를 포함한 신장 지원으로의 현재 치료 (스크리닝 6 시간 이내); 5. 정맥 락테이트 > 2 mmol/L; 6. 심장 이식 또는 UNOS 우선순위 1a 심장 이식 목록의 병력; 7. 디곡신으로의 진행 중인 치료 (ICF 에 서명하기 전에 디곡신이 중단되었고 디곡신 혈장 수준이 0.5 ng/ml 미만이면, 환자는 등록될 수 있다); 8. 중증 신장 손상 (eGFR < 30 ml/min, MDRD 공식으로 계산됨); 9. 연구 약물 치료 및 그것의 부형제 (공지된 락토스 과민증) 또는 임의의 관련된 약물 치료에 대한 과민증; 10. 3 개월 이내에 뇌졸중 또는 TIA; 11. 불완전한 혈관 재형성 (허혈성 심장 질환을 가진 환자는 지난 1 년 동안 카테터 검사를 받아서 주 관상 동맥이 잘 혈관 재생된 것을 입증해야 함); 12. 임의의 중대한 판막 질환 (중간 또는 중증 판막 질환, 예컨대 중증 대동맥판 협착증 또는 역류 포함); 중증 삼첨판 또는 승모판 역류; 13. 원발성 비대 또는 제한 심근증 또는 침윤성 심장 질환과 관련이 있는 것으로 알려져 있는 전신 질환; 14. 수정 가능한 병인학, 예컨대 중대한 부정맥 (입원의 주요 이유로서 심방 세동 포함), 감염, 중증 빈혈, 급성 관상동맥 증후군, 폐 색전, COPD 의 악화, 디바이스 이식을 위한 계획된 입원, 또는 저혈압의 원인으로서 과이뇨증에 의해 주로 촉발되는 AHF 에 대한 입원; 15. 심장 주위 수축 또는 활동성 심낭염; 16. 지난 1 개월 이내에 생명을 위협하는 심실 부정맥 또는 이식 가능한 심장 제세동기 (ICD) 쇼크 또는 6 개월 이내에 돌연사의 병력;

[0063]

	17. 지난 1 개월 이내에 심장 재동기화 요법 (CRT), ICD, 또는 심박 조율기 이식; 18. 세동제거기 없이 지난 3 개월 이내에 지속적 심실 빈맥; 19. 폐 성심(Cor pulmonale) 또는 고립성 우측 HF 의 다른 원인 또는 좌심실 기능 장애와 관련이 없는 다른 원인; 20. 급성 호흡 장애 증후군; 21. 패혈증 의심; 열 > 38° 또는 IV 항균 치료를 필요로 하는 활성 감염; 22. 체중 < 40 kg 또는 ≥ 150 kg; 23. 실험실 제외: a. 헤모글로빈 < 9 g/dl, b. 혈소판 수 < 100,000/μl, c. 혈청 내 칼륨 > 5.3 mmol/l 또는 < 3.5 mmol/l; 24. 조사관의 의견에 따르면 기대 수명 < 3 개월; 25. 중증 폐 또는 갑상선 질환; 26. 임신 또는 모유 수유; 27. 진행 중인 약물 또는 알콜 남용; 28. 지난 30 일 이내에 또 다른 개입 연구에 참여.
연구 약물	**테스트 약물: 이스타록심 동결건조된 분말 (바이알 당 10 mg 플러스 50 mg 락토스)** **비교 약물 (플라세보): 50mg 락토스 동결건조된 분말**
모드 관리자	주사기 펌프를 통한 정맥내 주입.
치료 기간	정맥내 주입에 의한 치료는 최대 24 시간 동안 지속될 것이다.
투여 계획	시작 이후 이스타록심 1.0 – 1.5 mg/kg/min. 24 시간 동안 지속적인 정맥내 주입.
샘플 크기	60 명의 개체
연구 절차	**스크리닝 기간 (-24시간 내지 -1시간)** 연구 약물 치료 (이스타록심)의 투여 전 최대 24시간 이내에, 연구에 대한 적합성을 평가하기 위해 모든 예비 환자에서 의학적 스크리닝이 수행될 것이다. 임의의 연구 특이적 절차를 실행하기 전에, 조사관 또는 그/그녀의 피지명자는 연구에 대해 환자에게 충분히 설명하고 그/그녀에게 환자 정보 시트 및 고지에 입각한 동의서의 사본을 제공할 것이다. 환자가 연구에 참여할 의지가 있으면, 그/그녀 및 조사관 또는 그/그녀의 피지명자는 모두 고지에 입각한 동의서에 서명하고 서명된 문서의 사본은 환자가 보관할 것이다. **치료 기간 및 치료 후 기간 (제1 일 내지 제3 일)** 1) 자격 확인;

[0064]

	2)	환자의 무작위 추출 (자격이 확인된 후);
	3)	주입 시작 15분 이내에, 활력 징후, cTn(T 또는 I), NT-proBNP 또는 BNP, ECG, EQ-5D, 심부전의 의사의 평가, 침습성 혈류역학적 척도, 및 정맥 락테이트를 평가;
	4)	중앙 분석된 생체마커 및 약물동역학에 대한 혈액 샘플 획득 및 홀터 모니터링(Holter monitoring) (72시간 동안) 시작;
	5)	다수의 루멘 정맥내 카테터의 삽입;
	6)	이스타록심 또는 플라세보 주입 시작 (주입 시작의 날짜 및 시간이 사례 보고서에 기록되어야 함);
	7)	주입 시작 후 0.5, 1, 2시간에, 그 다음에 주입 시작 후 24시간까지 1시간 마다, 그 다음에 30, 36, 48, 60, 72, 84, 및 96시간, 뿐만 아니라 제30 일에 혈압 및 심박동수 측정;
	8)	주입 시작 후 24, 48, 및 72시간에 온도 측정;
	9)	주입 시작 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 및 72시간, 및 제30 일에 산소 포화도 측정;
	10)	주입 시작 후 24, 48, 72, 및 96시간, 및 제30 일에 체중 측정;
	11)	주입 시작 후 0-24 및 24-48시간에 요배설량 수거;
	12)	주입 시작 후 12, 24, 48, 72, 및 96시간에 cTn(T 또는 I), NT-proBNP, BNP, 정맥 락테이트 평가;
	13)	주입 시작 후 24, 48, 72, 및 96시간, 및 제30 일에 화학적 성질 (전해질, 간 기능 테스트, 지질, 크레아틴, 요소, BUN, 글루코스, 알부민, 단백질, eGFR) 및 혈액학에 대해 일일 실험실 테스트를 수행함;
	14)	주입 시작 후 72시간 동안 24시간 홀터 심전도 검사 및 부정맥증 모니터링을 계속하고, 주입 시작 후 12, 24, 48, 72, 및 96시간, 및 제30 일에 12-유도(lead) 심전도를 기록함;
	15)	주입 시작 후 3, 6, 12, 24, 및 30시간에 스완 간즈 카테터(Swan Ganz catheter)로 환자에 대한 침습성 혈류역학적 측정치를 수집함;
	16)	주입 시작 후 24 및 30시간에 LVEDD, LVESD, LVEDV, LVESV, LVEF, 2D 종축 움직임 변화, LAD, LAA, LAV, 승모판 역류, ERO, CI, SVI, 박출 시간, VTI, LVOT, E, A, E/A 비율, Sa, Ea, E/Ea 비율, PAP, TAPSE, 우심실 Sa, 하대정맥 직경, 및 CO를 평가함;
	17)	주입 시작 후 6, 12, 및 24시간에, 및 주입이 끝난 후 0.25, 0.5, 1, 6, 12, 및 24시간에 약물동역학적 프로파일 평가를 위해 혈액 샘플을 뽑아냄;
	18)	주입 시작 후 24, 48, 72, 및 96시간, 및 제30 일에 신체 검사 실행;
	19)	부수적인 약물 치료 모니터링 (만성 약물 치료 포함; 용량, 날짜 및 시간이 사례 보고서에 기록되어야 함);
	20)	주입 시작 후 24, 48, 72, 및 96시간에 악화 HF 평가를 실행함;
	21)	96시간 및 제30 일에 환자에 의한 EQ-5D 삶의 질 설문 완료;
	22)	부작용 모니터링; 및
	23)	제30 일까지 환자 퇴원을 통해 재입원 및 사망 보고.

[0065]

효능 파라미터	**효능 종점** 1. **1 차 효능 종점:** • 혈압계 또는 동맥 라인을 통해 측정된 6 시간에서의 SBP AUC 의 베이스라인으로부터의 변화 ($SBP_{AUC(0-6)}$) 2. **2 차 효능 종점:** • 사망, 순환, 호흡, 또는 신장 기계적 지원 또는 정맥내 이노트로프 또는 승압제 치료, 및 수축기 혈압의 변화을 기초한 치료 실패 점수; • 치료 6 및 24 시간에 SBP 의 베이스라인으로부터의 변화, 혈압계 또는 동맥 라인을 통해 측정됨; • 주입 시작으로부터 24 시간까지의 SBP AUC ($SBP_{AUC(0-24)}$); • 투여 후 4 내지 6 시간의 시점에서 SBP 가 베이스라인으로부터 ≥ 5% 및 ≥ 10 mmHg 증가한 대상체의 수 그리고 적어도 1 회의 다른 측정은 24 시간 주입 동안에 2 시간 이상으로 분리됨; • 정맥내 승압제, 이노트로프, 및/또는 기계적 심장 또는 신장 지원으로의 치료를 필요로 하거나 무작위 추출에서부터 24 시간 및 제 5 일까지 사망한 ("치료 실패") 대상체의 수. • 베이스라인에서 주입 시작으로부터 제 5 일 (96 시간)까지 및 제 30 일에 EQ-5D 에 의해 측정된 삶의 질의 변화; • 주입 시작으로부터 24, 48, 72 및 96 시간에 크레아티닌 제거의 베이스라인으로부터의 변화; • 주입 시작으로부터 12, 24, 48, 72 및 96 시간에 관찰된 심박동수 측정치의 베이스라인으로부터의 변화; • 주입 시작으로부터 12, 24, 48, 72 및 96 시간에 관찰된 평균 동맥압 (MAP)의 베이스라인으로부터의 변화; • 주입 시작으로부터 12, 24, 48, 72 및 96 시간에 관찰된 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 (BNP), NT-pro-BNP, 트로포닌 (cTn; T 또는 I) 및 정맥 락테이트의 베이스라인으로부터의 변화; • 제 5 일까지 심부전이 악화되기까지의 시간; • 제 30 일까지 HF 재입원 또는 사망까지의 시간; • 중환자실에서의 길이/처음 입원의 길이; • 살아있고 급성 관리 (모든 중환자 관리실 포함)를 받지 않은 일수; • 제 30 일까지 살아있고 입원하지 않은 일수; • 제 30 일까지 재입원한 대상체의 수; • 제 30 일까지 사망률 및 사망 원인; • 침습성으로 모니터링되는 환자에 대해 (폐 동맥 카테터) - 전처리에서 3, 6, 12, 24 및 30 시간까지의 침습성 혈류역학적 파라미터의 변화; 및

[0066]

	• 24 및 30 시간에 심초음파 측정. 데이터가 이용 가능할 때 측정치의 변화가 평가될 것이다.
안전성 파라미터	**안전성 종점:** • 약물 투여의 내성: 1. 주입 통증의 위치 결정; 2. 투여 통증의 위치 결정; 및 3. 주입 시작으로부터 0-24 및 24-48 시간에 요배설량 수거; • 부작용 (AE) 및 심각한 AE (SAE)의 발생률; 및 • 주입 중에 및 주입 후 48 시간 동안에 임상적으로 중대한 부정맥증이 중단되었다.
통계 분석	**샘플 크기 결정:** • 활성군의 주요 종점 (SBP AUC_{0-6})에 대해, SBP 는 0 에서부터 1 시간에 내지 3 mmHg, 2 시간에 6 mmHg, 그리고 3 시간에 10 mmHg 까지 변화하며, 6 시간까지 안정하게 유지될 것으로 추정된다. 플라세보에서, SBP 는 0 에서부터 1 시간에 2 mmHg, 3 시간에 3 mmHg 까지 변화하며, 6 시간까지 안정하게 유지될 것으로 추정된다; • 이들 추정을 이용하여, AUC 는 활성군에 대해 44 mmHg·h 이고 플라세보에 대해 15.25 mmHg·h 이다. 14.5 mmHg·h 의 SD 가 모든 시점에서 동일하고 두 군에서 동일하고, 이탈자(dropout)가 없다고 가정하면, AUC 에 대한 SD 는 대략 5.7 mmHg·h 이다. 그러므로, 30 명 대상체/군을 이용하여 발명자들은 0.025 의 단측(1-sided) α에서 추정된 AUC 의 차이를 검출할 수 있는 능력이 99%를 초과한다. • 그러므로, 60 명의 대상체가 등록될 것이다. **1 차 효능 종점:** • 1 차 효능 종점은 베이스라인에서 주입 시작 후 6 시간까지의 베이스라인 곡선으로부터의 변화 아래의 SBP 면적이며, 임의의 적용 가능한 귀책을 적용한 후 사다리꼴 법칙에 의해 계산됨; • 1 차 분석 집단은 mITT 집단 세트일 것이며; 병발성 이벤트 (예를 들어, 사망, AE 로 인해 중단된 주입) 이후의 값은 누락된 것으로 설정될 것이다. 평균 AUC_{0-6} 은 모델에서 모아진 부위, 치료, 및 베이스라인 값을 이용한 공분산 분석 (ANCOVA)을 사용하여 처리군 사이에서 비교될 것이다; • AUC_{0-6} 분포의 절단을 통해 병발성 이벤트를 통합하는 복합 종점을 검사하기 위해 추가적인 분석이 실행될 것이다. 이 분석을 위해서, -5 mmHg·h 미만의 값을 갖거나, 사망하거나, 또는 구제 요법을 필요로 하는 환자에 대한 AUC_{0-6} 은 -5 mmHg·h 로 설정될 것이다. 처리군은 t-테스트(t-test)를 사용하여 비교될 것이다. 절단에 대해 변함이 없는 각 처리군의 중간값이 제공될 것이다; 그리고

[0067]

	• 이에 더하여, -5 mmHg·h 미만의 값을 갖거나, 사망하거나, 또는 구제 요법을 필요로 하는 환자에 대한 AUC_{0-6} 이 0 mmHg·h (-5 mmHg·h 대신)로 설정되는 분석. 처리군은 베이스라인 SBP 에 대해 조정된 ANCOVA 를 사용하여 비교될 것이다. 절단에 대해 변함이 없는, 각 처리군의 중간값이 제공될 것이다. **2 차 효능 종점:** • 6 및 24 시간에 SBP 의 베이스라인으로부터의 변화는 모델에서 베이스라인 값, 모아진 부위, 치료, 내원, 및 치료 x 내원을 이용한 혼합 효과 반복 측정 모델 (MMRM)을 사용하여 처리군 사이에서 비교될 것이다. • 베이스라인에서 24 시간까지의 베이스라인 곡선으로부터의 변화 아래 면적 (AUC_{0-24})은 주요 종점에 대한 위 내용과 같이 임의의 적용 가능한 귀책을 적용한 후 사다리꼴 법칙에 의해 계산될 것이다. 처리군은 모아진 연구 부위 및 베이스라인 SBP 에 대해 조정된 ANCOVA 모델을 사용하여 비교될 것이다. 이에 더하여, 병발성 이벤트를 통합하는 복합 종점이 계산될 것이다. 추정되는 치료 효과는 이스타록심 치료로 혈압에 관하여 더 양호한 임상 반응의 확률을 반영할 것이다. 순위-기반 접근법이 사용될 것이다: 사망한 환자는 최악의 순위가 배정될 것이고, 구제 요법이 필요한 환자는 그 다음으로 낮은 순위가 배정될 것이고, 나머지 환자는 그들의 AUC_{0-24} 에 따라 순위가 결정될 것이다 (누락된 값에 대한 재귀적 귀책에 따라). 처리군은 모아진 연구 센터에 의해 계층화된 반 엘터렌 테스트(van Elteren's test)를 사용하여 비교될 것이다. • 치료 실패를 지속시키는 대상체의 확률이 요약되고 모아진 부위를 제어하여, 코크란-만텔-헨젤 테스트(Cochran-Mantel-Haenszel test)를 사용하여 비교될 것이다. • 베이스라인으로부터 5 일 및 30 일까지의 삶의 질의 변화는 EQ-5D-5L 기구를 사용하여 평가되고 처리군에 의해 요약될 것이다. 지수 값 및 시각적 아날로그 스케일 (VAS) 점수는 모델에서 치료 및 모아진 연구 부위를 이용한 ANCOVA 를 사용하여 각 시점에서 처리군 사이에서 비교될 것이다. • 베이스라인에서 24, 48, 72 및 96 시간까지의 eGFR 의 변화는 모델에서 베이스라인 eGFR, 치료, 모아진 연구 부위, 내원, 및 치료 x 내원을 이용한 MMRM 을 사용하여 처리군 사이에서 비교될 것이다. • 심박동수, MAP, 나트륨 이뇨 펩타이드 (BNP, NT-proBNP), 트로포닌 (cTn), 및 정맥 락테이트의 관찰된 값의 베이스라인으로부터의 변화가 각 시점에 제공될 것이다. cTn, BNP, 및 NT-proBNP 는 분석을 위해 로그(log) 변환될 것이다. 베이스라인에서 12, 24, 48, 72 및 96 시간까지의 변화는 모델에서 베이스라인 값, 치료, 모아진 연구 부위, 내원, 및 치료 x 내원을 포함하는 각 결과에 대해 MMRM 을 사용하여 처리군 사이에서 비교될 것이다. • 제 30 일까지 WHF, HF 입원 또는 사망의 최초 발생까지의 시간, 제 30 일까지 최초 HF 재입원까지의 시간, 제 30 일까지 임의의 병원 입원까지의 시간 및 제 30 일까지 사망할 때까지의 시간이 모아진 연구 센터에 의해 계층화된 로그-순위 테스트를

[0068]

	사용하여 처리군 사이에서 비교될 것이다. 비-치명적 이벤트에 대한 이벤트 시간이 이벤트 없이 또는 최종 후속 조치시 또는 사망시 상기 환자에 대해 검열될 것이다. 체류 길이는 지표 입원 퇴원 날짜 빼기 무작위 추출 날짜 더하기 1 로 정의될 것이다. 제 30 일에 여전히 입원 중인 대상체는 제외될 것이다. 초기 입원 중에 사망한 대상체는 31 의 값이 배정될 것이다. ICU/CCU 에서 이용된 지표 입원 중의 일수는 조사관에 의해 일수로 기록될 것이다. 살아있고 입원하지 않은 일수는 31 일 빼기 제 30 일까지 입원한 일수 (지표 입원 및 임의의 재입원 포함) 빼기 제 30 일 전에 사망한 후의 일수로서 계산될 것이다. 입원 일수는 지표 입원에 대해 퇴원 날짜 빼기 베이스라인 날짜 더하기 1 로서 계산될 것이고, 재입원에 대해 퇴원 날짜 빼기 입원 날짜 더하기 1 로서 계산될 것이다. 처리군은 모아진 연구 센터에 의해 계층화된 반 엘터렌 테스트를 사용하여 비교될 것이다.

[0069]

[0070] 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체에서 이스타록심 투여의 효능을 결정하기 위해서, 병태가 개선되었거나 예방되었는지 여부를 결정하기 위해 측정될 수 있는 심장 기능의 많은 파라미터가 존재한다. 바람직한 구체예에서, SBP는, 제한되는 것은 아니지만, 혈압계 또는 동맥 라인과 같은 업계 표준 장치를 사용하여 측정된다. 한 특정 구체예에서, 측정된 심장 기능 파라미터는 SBP 곡선 아래 면적 (SBP AUC)이고, SBP 값 또는 특정 기간에 걸친 SBP 값의 변화를 곱하여 결정된다. SBP는 임의의 업계 표준 기술, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대 혈압계 또는 동맥 라인을 사용하여 모니터링/측정될 수 있다. 특히, 동맥 라인은 압력 변환기로의 연결을 통해 실시간으로 혈압을 측정하기 위해 동맥 (예를 들어, 손목의 요골동맥 또는 척골동맥, 팔꿈치의 상완동맥,

사타구니의 대퇴동맥, 또는 발의 발등동맥)에 삽입된 얇고 유연한 튜브이다. ABP AUC는 전형적으로 베이스라인(시간 0)에서 특정 종점, 예를 들어, 이스타록심 투여 시작 후 1 h, 2 h, 3 h, 6 h, 12 h, 18 h, 또는 24 h까지 측정된다. 예를 들어, SBP $AUC_{(0-6)}$ 또는 SBP $AUC_{(0-24)}$가 측정된다. 이 시간 이내에 SBP AUC의 개선은 개체에서 심인성 쇼크 전 단계를 치료하거나 명백한 심인성 쇼크를 예방하는 것으로 간주될 수 있다. 또한, 주입 후, 예를 들어, 이스타록심 투여 시작 후 10 min, 20 min, 30 m, 40 min, 50 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 18 h, 24 h, 또는 그 이상에 SBP의 변화의 증가는 개체에서 심인성 쇼크 전 단계를 치료하거나 또는 명백한 심인성 쇼크를 예방하는 것으로 간주될 수 있다.

[0071] 또 다른 구체예에서, 개체에서 국제 표준에 따라 심초음파가 수행된다 [예를 들어, Lang *et al.*, 2005, J. Am. Soc. Echocardiogr. 18(12):1440-1463; Negueh *et al.*, 2009, Eur. J. Echocardiogr. 10(2):165-193; Evangelista *et al.*, 2008, Eur. J. Echocardiogr. 9(4):438-448 참조]. 심초음파는 숙련된 의사 또는 초음파 검사자의 권한 내에서 이루어진다. 예를 들어, 심초음파는 잠재적 임상 연구 참가자의 스크리닝 중에 또는 개체의 건강 관리 시설로의 입원시 수행될 수 있다. 다른 구체예에서, 심초음파는 주입 시작 후 베이스라인 또는 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h, 18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h, 24 h, 25 h, 26 h, 27 h, 28 h, 29 h, 30 h, 31 h, 32 h, 33 h, 34 h, 35 h, 36 h, 37 h, 38 h, 39 h, 40 h, 41 h, 42 h, 43 h, 44 h, 45 h, 46 h, 47 h, 48 h, 72 h, 96, h, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일 16일 17일, 18일 19일, 20일, 21일 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일, 28일, 29일, 또는 30일이 실행된다. 한 구체예에서, 심초음파는 주입 중에 모니터링되고 값은 주입 후 24 및 30시간에 기록된다. 다른 구체예에서, 심초음파 값은 주입 후 12, 24, 48, 72, 및 96시간에 기록된다. 표 2에서는 예시의 심초음파 및 다른 심장 기능 파라미터가 요약된다.

표 2

표 2. 심장 기능 파라미터

파라미터	정의
심장 치수 척도	
좌심실 확장말기 직경 (EDD)	M-모드 심초음파를 이용하여 복장뼈 주위 장축 단면도 (PLAX)로부터 승모판막 (MV) 첨판의 수준에서 측정됨 (NR: 42-59 mm 인간 남성 및 39-53 mm 인간 여성)
좌심실 수축말기 직경 (ESD)	M-모드 심초음파를 이용하여 PLAX 로부터 승모판막 (MV) 첨판의 수준에서 측정됨 (NR: 25-35 mm)
좌심실 확장말기 용적 (EDV)	M-모드 심초음파를 이용하여 PLAX 로부터 승모판막 (MV) 첨판의 수준에서 측정됨 (NR: 67-155 mL 인간 남성 및 56-104 mL 인간 여성)
좌심실 수축말기 용적 (ESV)	M-모드 심초음파를 이용하여 PLAX 로부터 승모판막 (MV) 첨판의 수준에서 측정됨 (NR: 22-58 mL 인간 남성 및 19-49 mL 인간 여성)
좌심방 직경 (LAD)	M-모드 심초음파를 이용하여 PLAX 로부터 심실 수축말기에 측정됨 (NR: 30-40 mm 인간 남성 및 27-38 mm 인간 여성)
좌심방 면적 (LAA)	심첨 4 방도(apical four chamber view)로부터 측정됨 (NR: ≤ 0 cm2)
좌심방 용적 (LAV)	심첨 4 방도로부터 측정된 면적-길이로부터 파생됨 (NR: 18-58 mL 인간 남성 및 22-52 mL 인간 여성)
좌심실 확장기 기능 파라미터	
E 파	승모판막 펄스 파형 도플러(pulsed wave Doppler)로부터 측정되고, 조기 충전의 최대 속도이다. 모든 확장기 파라미터에 대한 정상 범위는 나이에 따라 크게 변한다.
A 파	승모판막 펄스 파형 도플러로부터 측정되고 후기 동맥 충전의 최대 속도이다. AF 를 가진 환자에서 평가 불가능.
E 파 감속 시간 (EDT)	승모판막 펄스 파형 도플러로부터 측정되고 E 파의 하강 부분의 경사를 나타낸다.
E/A 비율	확장기 충전 패턴의 유형을 결정한다 (정상 E/A=1-2 및 EDT=150-200 ms, 비정상 이완 E/A<1 및 EDT≥240 ms, 유사 정상(pseudonormal) E/A=0.8-1.5; 제한 E/A≥2 및 EDT<160 ms). AF 를 가진 환자에서 평가 불가능.

[0072]

Ea	조직 도플러 방법(tissue Doppler method)으로 심첨 4 방도로부터 승모판륜의 측면 및 중격면에서 측정되고 초기 확장기 속도이다. 값은 Ea 측면과 Ea 중격면 사이의 평균으로 계산되었다 (NR≥10cm/s).
Aa	조직 도플러 방법으로 심첨 4 방도로부터 승모판륜의 측면 및 중격면에서 측정되고 후기 동맥 확장기 속도이다. 값은 Aa 측면과 Aa 중격면 사이의 평균으로 계산되었다. AF 를 가진 환자에서 평가 불가능.
E/Ea 비율	이것은 E 및 Ea 값으로부터 파생된 척도이다. 이것은 좌심실 충전 압력 및 HF 를 가진환자의 예후와 매우 연관성이 있다.
좌심실 수축기 기능 파라미터	
좌심실 박출 분율 (LVEF)	심첨 4 방도 및 심첨 2 방도로부터 국제 권장 사항에 따라 심슨 2 면 방법(Simpson biplane method)으로 측정됨. (NR≥55%)
Sa	조직 도플러 방법으로 심첨 4 방도로부터 승모판륜의 측면 및 중격면에서 측정됨. 값은 Sa 측면과 Sa 중격면 사이의 평균으로 계산되었다. 검증 연구에서 Sa 가 LVEF 와 연관성이 있다는 것이 입증되었다 (NR≥6cm/s).
전체 심장 수축 파라미터	
박출량 (SV)	직경으로서 좌심실 유출관 (LVOT)의 치수 및 속도로서 LVOT 시간 속도 적분을 사용하여 베르누이 공식(Bernoulli's formula)의 적용으로 얻어진 파생된 척도이다. (NR>60 mL/비트)
심박출량 (CO)	SV x 심박동수 (HR)의 곱셈으로 파생됨 (NR:>4 L/min).
박출량 지수 (SVI)	체표면적 (BSA)에 의한 SV 의 조정에 의해 얻어진 파생된 파라미터이다. (NR: 33-47 mL/비트/m^2).
심장 지수 (CI)	체표면적 (BSA)에 의한 CO 의 조정에 의해 얻어진 파생된 파라미터이다. (NR: 2.5-4 L/min/m^2).
우심실 기능 파라미터	
폐 동맥 수축기 압력 (PASP)	삼첨판 연속파 도플러에서의 최대 속도 및 하대정맥 직경으로부터 파생된 고정값의 합계 및 호흡 변화에 의해추정됨. (NR<35 mmHg).
심첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE)	심첨 4 방도로부터 M-모드 심초음파에서 측정됨. TAPSE 는 우심실 박출 분율 및 HF 에서 나쁜 예후와 관련된 그것의 감소와 연관성이 있다. (NR>16 mm).

[0073]

우심실 Sa	조직 도플러 방법으로 심첨 4 방도로부터 우심실 자유벽에서 측정됨. Sa 는 수축기 기능의 파생된 파라미터이고 우심실 박출 분율과 연관성이 있다. (NR >10 cm/s).
다른 파라미터	
승모판 역류 (MR)	시각적인 질적 평가로 평가되고 4 개의 범주로 나누어짐: 없음, 경증, 중간, 및 중증.
하대정맥 직경 (IVC)	M-모드 심초음파로 우심방과의 접합부로부터 1-2 cm 에서 늑골하 도면으로부터 측정됨. 이 파라미터는 수축기 폐 동맥압을 추정하는데 사용되었다. 그것은 울혈의 등급을 나타내는 우심방 압력과 연관성이 있다. 증가된 IVC 직경은 HF 를 가진 환자의 예후와 관련이 있다 (NR:≤1.5 cm).

[0074] NR = 정상 범위.

[0075] 한 구체예에서, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체는 이스타록심이 투여되고, 개체의 SBP $AUC_{(0-6)}$은 이스타록심 투여 시작 후 약 6시간 이내에 적어도 약 20 mmHg·h 만큼, 예를 들어, 이스타록심 투여 시작 후 약 6시간 이내에 20 mmHg·h, 25 mmHg·h, 30 mmHg·h, 35 mmHg·h, 40 mmHg·h, 45 mmHg·h, 50 mmHg·h, 또는 그 이상 만큼 증가하고; 바람직하게는, SBP $AUC_{(0-6)}$은 적어도 약 30 mmHg·h 만큼 증가하고; 더 바람직하게는, 적어도 약 40 mmHg·h, 또는 적어도 약 50 mmHg·h 만큼 증가한다. 또 다른 구체예에서, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체는 이스타록심이 투여되고, 개체의 SBP $AUC_{(0-24)}$는 이스타록심 투여 시작 후 약 24시간 내에 적어도 약 200 mmHg·h 만큼, 예를 들어, 이스타록심 투여 시작 후 약 24시간 내에 200 mmHg·h, 210 mmHg·h, 220 mmHg·h, 230 mmHg·h, 240 mmHg·h, 250 mmHg·h, 260 mmHg·h, 270 mmHg·h, 280 mmHg·h, 290 mmHg·h, 300 mmHg·h, 또는 그 이상 만큼 증가하고; 바람직하게는, SBP $AUC_{(0-24)}$는 적어도 약 220 mmHg·h 만큼 증가하고; 더 바람직하게는, 적어도 약 250 mmHg·h, 또는 적어도 약 280 mmHg·h 만큼 증가한다. 이스타록심이 투여되지 않은 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체와 비교할 때, 주입에 의해 이스타록심이 투여된 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 SBP $AUC_{(0-6)}$보다 적어도 약 30%, 예를 들어, 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% 또는 그 이상 더 높은 SBP $AUC_{(0-6)}$을 가질 것이고; 바람직하게는, 개체는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 SBP $AUC_{(0-6)}$보다 적어도 약 40% 더 높은 SBP $AUC_{(0-6)}$을 가질 것이고; 더 바람직하게는, 개체는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 SBP $AUC_{(0-6)}$보다 적어도 약 50% 더 높거나, 또는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 $AUC_{(0-6)}$보다 적어도 약 60% 더 높거나, 또는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 $AUC_{(0-6)}$보다 적어도 약 70% 더 높은 SBP $AUC_{(0-6)}$를 가질 것이다. 또 다른 구체예에서, 주입에 의해 이스타록심이 투여된 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 SBP $AUC_{(0-24)}$보다 적어도 약 10%, 예를 들어, 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%, 또는 그 이상 더 높은 SBP $AUC_{(0-24)}$를 가질 것이고; 바람직하게는, 개체는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 SBP $AUC_{(0-24)}$보다 적어도 약 20% 더 높은 SBP $AUC_{(0-24)}$를 가질 것이고; 더 바람직하게는, 개체는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 SBP $AUC_{(0-24)}$보다 적어도 약 30% 더 높거나, 또는 이스타록심이 투여되지 않은 상기 개체에 대한 평균 $AUC_{(0-24)}$보다 적어도 약 40% 더 높은 SBP $AUC_{(0-6)}$를 가질 것이다.

[0076] 또 다른 구체예에서, SBP의 변화는 주입 시작 후 약 1시간 이내에 적어도 약 1 mmHg 만큼, 또는 주입 시작 후 약 3시간 이내에 적어도 약 3 mmHg 만큼, 또는 주입 시작 후 약 6시간 이후에 적어도 약 8 mmHg 만큼, 또는 주입 시작 후 약 24시간 이후에 적어도 약 10 mmHg 만큼 증가한다. 예를 들어, 한 특정 구체예에서, 주입 후 6시간에 SBP의 조정된 증가는 적어도 약 8 mmHg, 예를 들어, 8 mmHg, 9 mmHg, 10 mmHg, 11 mmHg, 12 mmHg, 13 mmHg, 14 mmHg, 또는 15 mmHg이고; 바람직하게는 주입 후 6시간에 SBP의 조정된 증가는 적어도 약 10 mmHg이다. 또 다른 구체예에서, 주입 후 24시간에 SBP의 조정된 증가는 적어도 약 10 mmHg, 예를 들어, 10 mmHg, 11 mmHg, 12 mmHg, 13 mmHg, 14 mmHg, 또는 15 mmHg, 16 mmHg, 17 mmHg, 18 mmHg, 19 mmHg, 또는 20 mmHg이고; 바람직하게는 주입 후 24시간에 SBP의 조정된 증가는 적어도 약 12 mmHg이고; 더 바람직하게는, 적어도 약 15 mmHg이다.

[0077] 증가된 SBP에 더하여, 이스타록심이 투여된 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체는, 제한되는 것은 아니지만, 증가된 심장 지수 (CI), 감소된 좌심방 영역, 증가된 박출량, 감소된 좌심실 수축말기 용적, 및 감소된 좌심실 확장말기 용적을 포함하는 심장 기능의 하나 이상의 추가적인 파라미터의 개선을 나타낼 것이다. 흥미롭게도, 이스타록심 투여는 심박동수를 증가시키는 것이 아니라 박출 속도를 증가시킴으로써 CI를 개선하였다. 이와 같이, 이스타록심은 이들 개체에서 심장에서 증가된 심박동수의 추가적인 변화 없이 심박출량을 증가시킨다.

[0078] 또 다른 구체예에서, 예를 들어, 사전 스크리닝 중에, 베이스라인에서 및/또는 주입 후 다양한 시점에, 예를 들어, 이스타록심 투여 시작 후 12, 24, 48, 72, 96시간, 5일, 10일, 30일에 개체로부터 혈액을 뽑아낸다. 이 혈액은 개체의 신체 화학적 성질, 혈액학, 심장 단백질 수준, 및 이스타록심 주입의 약물동역학을 평가하기 위한

다양한 실험실 테스트에 사용될 수 있다. 예시의 화학적 성질은, 제한되는 것은 아니지만, 전해질, 간 기능 테스트, 지질, 크레아티닌 (및 추정 사구체 여과율 (eGFR)), 요소, 혈액 요소 질소 (BUN), 글루코스, 알부민, 및 단백질을 포함한다. 예시의 혈액학은, 제한되는 것은 아니지만, 미분기로의 전체 혈구 계산을 포함한다. 적합한 심장 단백질은 심장 트로포닌 I (cTNI), 심장 트로포닌 T (cTNT), N-말단 pro b형 나트륨 이뇨 펩타이드 (NT-proBNP), 및 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 (BNP)를 포함한다. 이들 단백질의 각각의 대부분의 수준은 심장 기능에 대한 정보를 의사에게 제공하고 이들 수준의 측정 및/또는 해석은 당업자의 권한 내에 있다. 예를 들어, 한 구체예에서, NT-proBNP의 수준은 주입 약 6시간 이내에, 또는 투여 약 24시간 이내에 베이스라인과 비교하여 감소된다. 파라미터 중 일부의 수준은 심장 기능의 직접적인 척도는 아니지만, 대신에 신장 기능을 평가하는데 사용된다. 많은 근수축제 또는 승압제가 신장 기능에 해로운 효과를 갖는 것으로 나타나있지만, 이스타록심이 투여된 개체는 신장 기능에 유해한 영향을 미치지 않으면서 심장 기능의 개선을 나타낸다. 예를 들어, 한 구체예에서, 24시간의 기간 동안 이스타록심이 투여된 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체에서, 신장 기능의 척도인 eGFR의 수준은 주입 약 6시간 이내에, 또는 주입 약 24시간 이내에 베이스라인과 비교하여 증가하였다.

[0079] 심장 기능의 다른 파라미터는 흉부 x선, 폐 초음파, 또는 다른 업계 표준 장치의 사용에 의해 측정될 수 있는 흉부 울혈을 포함하며, 이스타록심 주입 후 흉부 울혈의 수준의 개선은 심인성 쇼크 전 단계 및/또는 심인성 쇼크의 치료 또는 예방을 나타낸다. 또 다른 것들은 심박동수, 평균 동맥압 (MAP), 호흡 곤란 또는 고통스러운 호흡, 정맥내 승압제 투여의 필요성, 다른 이노트로프, 및/또는 기계적 심장 또는 신장 지원, 악화되는 심부전의 증상, 부작용 (AE) 또는 심각한 부작용 (SAE)의 발생률, 중환자실에 입원할 필요성, 중환자실로부터의 퇴원, 및 사망을 포함한다. 일부 구체예에서, MAP는 주입의 약 24시간 이내에 베이스라인과 비교하여 증가된다.

[0080] *약학적 조성물*

[0081] 적어도 하나의 통상적인 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 비히클 및/또는 부형제와 혼합된 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물을 포함하는 정맥내 주입을 위한 약학적 조성물 및 제제는 해당 분야에 흔히 공지되어 있다.

[0082] 정맥내 주입을 위한 약학적 조성물 및 제제는 임의의 방법으로 제제화될 수 있고 병태 또는 질환, 병의 정도, 각 환자의 일반적인 의학적 상태, 결과로 초래된 바람직한 투여 방법, 등에 따라 다양한 단위 투약 형태로 투여될 수 있다. 제제화 및 투여 기술에 대한 상세한 설명은 과학 및 특허 문헌에 잘 기재되어 있다 [예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton PA ("Remington's") 최신판 참조].

[0083] 제제는 편의상 단위 투약 형태로 제공될 수 있고 약제학의 분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 생산하기 위해 담체 또는 비히클 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 대상체 및 특정 투여 방식에 따라 다를 것이다. 단일 투약 형태를 생산하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생산하는 화합물의 양일 것이다.

[0084] 약학적 제제는 본원에서 제공된 바와 같이 제약의 제조를 위해 해당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 제제는 추가적인 작용제, 예컨대 보존제 또는 안정화제를 함유할 수 있다. 제제는 제조에 적합한 비독성 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 혼합될 수 있다. 제제는 하나 이상의 희석제, 에멀젼화제, 보존제, 완충제, 부형제, 등을 포함할 수 있고, 액체, 분말, 에멀젼, 동결건조된 분말, 등과 같은 형태로 제공될 수 있다.

[0085] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 조합된 활성제 (예를 들어, 본원에서 제공된 바와 같은 용도 및 방법을 실시하는데 사용되는 조성물)를 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필-메틸셀룰로스, 나트륨 알지네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트래거캔스(gum tragacanth) 및 검 아카시아(gum acacia), 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스파티드 (예를 들어, 레시틴), 지방산과 알킬렌 산화물의 축합체 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 장쇄 지방족 알콜과 에틸렌 산화물의 축합체 (예를 들어, 헵타데카에틸렌 옥시세타놀), 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스터와 에틸렌 산화물의 축합체 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노-올레에이트), 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스터와 에틸렌 산화물의 축합체 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트)를 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트를 함유할 수 있다. 제제는 삼투압에 대해 조정될 수 있다.

[0086] 본 발명에 따르면, 이스타록심은 정맥내 (IV) 투여에 의해 제공된다. 이들 제제는 약학적으로 허용 가능한 담체

에 용해된 활성제의 용액을 포함할 수 있다. 이용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용제는 물, 수중 덱스트로스, 및 링거 용액(Ringer's solution), 등장성 염화나트륨이다. 이들 용액은 멸균 상태이고 일반적으로 바람직하지 않은 물질들이 없다. 이들 제제는 통상적이고, 널리 공지된 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 제제는 대략적인 생리학적 상태에 필요한 약학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제, 예를 들어, 초산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 나트륨 락테이트 등을 함유할 수 있다. 이들 제제 중의 활성제의 농도는 매우 다양할 수 있으며, 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 요구에 따라 주로 유체 용적, 점도, 체중, 등에 기초하여 선택될 것이다. 투여는 볼루스(bolus) 또는 지속적 주입 (예를 들어, 명시된 기간 동안 혈관으로의 실질적으로 중단 없이 도입)에 의해 이루어진다.

[0087] 이스타록심은 본원에서 제공된 바와 같이 동결건조될 수 있다. 본원에서 제공된 바와 같은 조성물을 vhg마하는 안정한 동결건조된 제제가 본원에서 제공되며, 이것은 본원에서 제공된 바와 같은 약제 및 증량제, 예를 들어, 만니톨, 트레할로스, 라피노스, 락토스, 및 수크로스 또는 이것들의 혼합물을 포함하는 용액을 동결건조하여 만들어질 수 있다. 많은 다른 통상적인 동결건조제가 존재한다. 당 중에서는, 락토스가 가장 일반적이다. 시트르산, 탄산나트륨, EDTA, 벤질 알콜, 글리신, 염화나트륨, 등이 또한 사용된다 [예를 들어, Journal of Excipients and Food Chemistry Vol. 1, Issue 1 (2010) pp 41-54; 미국 특허 출원 번호 20040028670 참조]. 바람직한 구체예에서, 이스타록심은 CN103315968의 교시내용에 따라 주사용 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다.

[0088] 본 발명에 따르면, 이스타록심은 본원에서 제공된 바와 같이 예방적 및/또는 치료적 처리를 위해 투여될 수 있다. 치료 용도로, 조성물은 병태, 또는 질환으로 이미 고통받고 있는 대상체에게 병태, 또는 질환 및 그 합병증의 임상적 징후를 치료하거나, 예방하거나, 치유하거나, 완화하거나 또는 부분적으로 정지시키기에 충분한 양 (즉, "치료적 유효량")으로 투여된다. 예를 들어, 대안의 구체예에서, 약학적 조성물은 본원에서 제공된 바와 같이 필요로 하는 개체에서 치료하거나, 예방하거나 또는 개선하기에 충분한 양으로 투여된다. 이를 달성하기에 충분한 약학적 조성물의 양은 "치료적 유효 용량"이라고 정의된다. 이 용도, 즉 "투여 양생법"을 위해 효과적인 투약 일정 및 양은 질환 또는 병태의 단계, 질환 또는 병태의 심각도, 환자의 일반적인 건강 상태, 환자의 육체적인 상태, 연령, 등을 포함한 다양한 요인들에 따라 달라질 것이다. 환자에 대한 투약 양생법을 계산하는데 있어서, 투여 방식이 또한 고려된다.

[0089] 투약 양생법은 또한 해당 분야에 널리 공지된 약물동역학 파라미터, 즉, 활성제의 생물학적 이용 가능성, 대사, 제거율, 등을 고려한다 [예를 들어, Hidalgo-Aragones, 1996, Steroid Biochem. Mol. Biol. 58:611-617; Groning, 1996, Pharmazie 51:337-341; Fotherby, 1996, Contraception 54:59-69; Johnson, 1995, J. Pharm. Sci. 84:1144-1146; Rohatagi, 1995, Pharmazie 50:610-613; Brophy, 1983, Eur. J. Clin. Pharmacol. 24:103-108; 최신 Remington's, *supra* 참조]. 최신 기술은 임상의가 각 개체 환자, 활성제 및 치료되는 질환 또는 병태에 대한 투약 양생법을 결정할 수 있게 한다. 제약으로 사용되는 유사한 조성물에 제공되는 가이드라인이 본원에서 제공된 바와 같이 방법을 실시하여 투여되는 투약 양생법, 즉, 투여 일정 및 투약 수준이 올바르고 적절한지를 결정하기 위한 지침으로 사용될 수 있다.

[0090] 제제의 단일 또는 다회수 투여는 환자의 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크 증상에 의해 요구되는 투약량 및 빈도에 따라 제공될 수 있다. 제제는 본원에서 기재된 바와 같이 병태, 질환 또는 증상을 효과적으로 치료하거나 예방하거나 또는 개선하기에 충분한 활성제의 양을 제공한다. 환자의 부분집합의 증상의 기저가 되는 저하된 생화학적 활성의 선택적인 정상화에 의한 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 올바른 치료는 증상을 선택적으로 개선하고 병원 입원 중에 또는 퇴원 후에 이용 가능한 약물에 의해 생성된 원치않는 부작용의 발생률을 감소시킬 것으로 예상될 수 있다. 용어 예방은 본원의 다른 부분에서도 논의된 바와 같이 SBP, SBP AUC (예를 들어, 6시간 또는 24시간까지) 또는 심장 기능의 다른 파라미터를 제공하고 추정하는 적절한 만성 이식 가능 디바이스로 폐 압력의 지속적인 모니터링이 가능할 때 적용 가능하다.

[0091] 한 구체예에서, 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물, 또는 수화물의 동등물의 유효량은 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크 증상를 가진 개체에게 투여 일정에 따라, 예를 들어, 약 0.1 μg/kg/min 내지 약 3.0 μg/kg/min, 예를 들어, 0.1 μg/kg/min, 0.15 μg/kg/min, 0.2 μg/kg/min, 0.25 μg/kg/min, 0.3 μg/kg/min, 0.35 μg/kg/min, 0.4 μg/kg/min, 0.45 μg/kg/min, 0.5 μg/kg/min, 0.55 μg/kg/min, 0.6 μg/kg/min, 0.7 μg/kg/min, 0.75 μg/kg/min, 0.8 μg/kg/min, 0.85 μg/kg/min, 0.9 μg/kg/min, 0.95 μg/kg/min, 1.0 μg/kg/min, 1.1 μg/kg/min, 1.2 μg/kg/min, 1.3 μg/kg/min, 1.4 μg/kg/min, 1.5 μg/kg/min, 1.6 μg/kg/min, 1.7 μg/kg/min, 1.8 μg/kg/min, 1.9 μg/kg/min, 2.0 μg/kg/min, 2.1 μg/kg/min, 2.2 μg/kg/min, 2.3 μg/kg/min, 2.4 μg/kg/min, 2.5 μg/kg/min, 2.6 μ

g/kg/min, 2.7 μg/kg/min, 2.8 μg/kg/min, 2.9 μg/kg/min, 또는 3.0 μg/kg/min으로 투여된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 이스타록심은 주입에 의해 약 0.2 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min, 또는 약 0.5 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min, 또는 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 유효 용량으로 투여된다. 한 특정 구체예에서, 이스타록심은 정맥내 주입에 의해 약 1.5 μg/kg/min의 유효 용량으로 투여된다. 대안으로, 이스타록심의 유효 용량은 약 1 내지 약 2시간 동안 약 1.0 μg/kg/min에서 시작될 수 있으며, 개체가 구역질 또는 불량하거나 또는 불충분한 약물 내성의 다른 징후를 나타내지 않는 한 나머지 주입 시간 동안 1.5 μg/kg/min까지 증가된다. 또 다른 구체예에서, 이스타록심의 유효 용량은 약 1 내지 약 2시간 동안 약 1.5 μg/kg/min에서 시작될 수 있으며, 나머지 주입 시간 동안 1.0 μg/kg/min까지 증가된다.

[0092] 하나의 예시의 구체예에서, 동결건조된 분말 형태로 이스타록심을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 약학적 조성물은 동결건조된 분말 형태로 이스타록심 및 증량제 (예를 들어, 락토스)를 포함한다. 예를 들어, 조성물은 약 0.1 내지 약 0.3 중량% 이스타록심 및 약 0.7 내지 약 0.9 중량% 락토스 (예를 들어, 10 mg 이스타록심 및 50 mg 락토스)를 포함하는 동결건조된 분말일 수 있다. 동결건조된 분말은 정맥내 주입 전에 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대 0.9% NaCl이 들어있는 식염수로 복원될 수 있다.

[0093] 치료 방법

[0094] 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 치료시 의약으로 사용하기 위한 약학적 조성물, 뿐만 아니라 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 가진 개체를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 한 구체예에서, 개체는 심인성 쇼크 전 단계 SCAI B 단계의 증상을 나타내거나, 또는 심인성 쇼크 전 단계 SCAI B 단계로 진단되었다. 바람직한 구체예에서, 개체는 ADHF에 의해 유발되는 SCAI B 단계 심인성 쇼크 전 단계의 증상을 나타내거나, 또는 SCAI B 단계 심인성 쇼크 전 단계로 진단되었다. 더 바람직한 구체예에서, 개체는 급성 관상동맥 증후군 (예를 들어, 심근경색)의 증거 없이 ADHF에 의해 유발되는 SCAI B 단계 심인성 쇼크 전 단계의 증상을 나타내거나, 또는 SCAI B 단계 심인성 쇼크 전 단계로 진단되었다. 예를 들어, 개체는 휴식시 또는 최소한의 운동으로 호흡 곤란, BNP가 약 400 pg/mL와 같거나 더 높거나 또는 NT-proBNP가 약 1,400 pg/mL와 같거나 더 높은 흉부 울혈을 나타낸다. 바람직하게는, 개체는 스크리닝 또는 치료 전에 적어도 2시간 동안 약 70 mmHg 내지 약 100 mmHg 또는, 더 바람직하게는 약 75 mmHg 내지 약 90 mmHg의 SBP를 특징으로 하는 지속적 저혈압을 나타낼 것이다. 또한, 이 개체의 SBP는 치료 시작 전에 약 7 mmHg 초과 만큼 감소되지 않는다. 개체는 또한 약 65 bpm 내지 약 160 bpm 또는, 바람직하게는 약 75 bpm 내지 약 150 bpm의 범위의 심박동수를 나타낼 수 있거나, 또는 개체에게 베타 차단제가 투여되고 있으면, 심박동수는 약 60 bpm 내지 약 150 bpm일 수 있다. 개체는 또한 약 40% 미만 또는 초과의 LVEF의 병력을 나타낼 수 있다. 또 다른 구체예에서, 개체는 종말 기관 관류 저하의 증거 없이 약 90 mmHg 미만의 심박동수를 나타낸다. 대안으로, 일부 구체예에서, 개체는 종말 기관 관류 저하의 증거와 함께 약 90 mmHg 미만의 심박동수를 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 개체는 SCAI C 단계 심인성 쇼크의 증상을 나타내거나, 또는 SCAI C 단계 심인성 쇼크로 진단되었다. 하지만, 다른 구체예에서, 치료는 심인성 쇼크 전 단계를 치료하는 것과 관련이 있고 개체는 SCAI C 단계 심인성 쇼크의 증상을 나타내지 않거나, SCAI C 단계 심인성 쇼크로 진단되지 않거나 또는 종말 기관 관류 저하의 증거를 갖지 않을 것이다. 개체가 비-인간 동물일 수 있지만, 바람직한 구체예에서, 개체는 인간 환자, 예컨대 심인성 쇼크 전 단계 증상을 나타내는 인간 환자이다.

[0095] 어떤 경우에, 개체의 베이스라인 심장 기능을 결정하기 위해 측정 단계가 먼저 수행된다. 예를 들어, 심부전을 가진 개체는 지속적 저혈압, 호흡 곤란, 및 감소된 LVEF를 나타낼 수 있다. 측정 단계는, 제한하는 것은 아니지만, 예컨대 감소된 SBP 또는 SBP AUC, 감소된 좌심실 확장말기/수축말기 용적 및 기능 (LVEF), 또는 증가된 E/Ea 또는 E/A 비율, 감소된 Ea 비율, 감소된 박출량, 높아진 심박동수, 등과 같은 심장 기능 또는 심장 기능 손상의 하나 이상의 파라미터를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 측정 단계의 시기에 해당 분야에서 이용 가능한 임의의 적합한 측정 기술이 본원에서 사용하기에 적합하고, 관심있는 파라미터에 상응하는 적절한 측정 기술을 선택하는 것은 이러한 당업자의 권한 내에 있다. 적합한 측정 장치/기술의 비-제한적 목록은 심초음파도, 심장 카테터 검사, 핵 스트레스 테스트, CAT 스캔, 방사성 핵종 뇌실 촬영 스캔, 청진기, 혈압계, 폐 모세혈관 쐐기압 (PCWP), 등을 포함한다. 예를 들어, SBP는 압력 변환기에 부착된 혈압계 또는 동맥 라인에 의해 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터가 측정되고 심박동수 (HR), 혈압 (BP), 확장기 이완, 수축기 수축, 호흡 곤란, 흉부 울혈, 확장기 혈압 (DBP), 수축기 혈압 (SBP), 수축기 혈압 곡선 아래 면적 (SBP AUC), 크레아틴 제거, 감속 경사, 승모판 유입 속도, 평균 동맥압, 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 수준 (BNP), NT-pro-BNP 수준, 트로포닌 수준, 정맥 락테이트 수준, 심초음파 측정, 좌심실 확장말기 직경 (EDD), 좌심실 수축말기 직경 (ESD), 좌심실 확장말기 용적 (EDV), 좌심실 수축말기 용적

(ESV), 좌심방 직경 (LAD), 좌심방 면적 (LAA), 좌심방 용적 (LAV), E 파, A 파, E 파 감속 시간 (EDT), E/A 비율, Ea, Aa, E/Ea 비율, 좌심실 박출 분율 (LVEF), Sa, 박출량 (SV), 심박출량 (CO), 박출량 지수 (SVI), 심장 지수 (CI), 폐 동맥 수축기 압력 (PASP), 삼첨판륜 수축기 이동 거리 (TAPSE), 우심실 Sa, 승모판 역류 (MR), 및 하대정맥 직경 (IVC)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0096] 값의 선택된 범위 내에서 심장 기능 파라미터를 나타내는 개체의 코호트를 검사하기 위한 임상 연구 군을 개발하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 연구를 위해서, 당업자가 이해하는 바와 같이, 개체가 연구에 참여하기 위해 선택될지 여부를 결정하기 위한 특정 포함 기준 및 제외 기준이 존재한다. 한 구체예에서, 개체는 하나 이상의 포함 기준을 가진 치료를 위해 선택된다. 바람직한 구체예에서, 포함 기준에는 ADHF를 동반한 SCAI B 단계 심인성 쇼크 전 단계로의 임상적 표현 중 하나 이상이 포함되고 급성 관상동맥 증후군의 증거는 없다. 또 다른 구체예에서, 추가적인 포함 기준에는 18 내지 85세인 남성 및 여성, 호흡 곤란, BNP가 약 400 pg/mL와 같거나 더 높거나 또는 NT-proBNP가 약 1,400 pg/mL와 같거나 더 높거나, LVEF가 40%와 같거나 더 낮은 흉부 울혈, 약 90 mmHg 미만의 SBP, 및/또는 약 75 bpm 내지 약 150 bpm의 심박동수로 정의되는 지속적 저혈압이 포함된다.

[0097] 본원에서 개시된 방법은 또한 이스타록심의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 이스타록심은, 상기 논의된 조합 중 어느 것과 같이, 약학적 조성물 중에 있다. 이스타록심은 치료적 유효 용량으로 투여된다. 예를 들어, 이스타록심은 정맥내 주입을 통해 약 0.25 μg/kg/min 내지 약 3.0 μg/kg/min의 범위, 예를 들어, 0.25 μg/kg/min, 0.3 μg/kg/min, 0.35 μg/kg/min, 0.4 μg/kg/min, 0.45 μg/kg/min, 0.5 μg/kg/min, 0.55 μg/kg/min, 0.6 μg/kg/min, 0.65 μg/kg/min, 0.7 μg/kg/min, 0.75 μg/kg/min, 0.8 μg/kg/min, 0.85 μg/kg/min, 0.9 μg/kg/min, 0.95 μg/kg/min, 1.0 μg/kg/min, 1.1 μg/kg/min, 1.2 μg/kg/min, 1.3 μg/kg/min, 1.4 μg/kg/min, 1.5 μg/kg/min, 1.6 μg/kg/min, 1.7 μg/kg/min, 1.8 μg/kg/min, 1.9 μg/kg/min, 2.0 μg/kg/min, 2.1 μg/kg/min, 2.2 μg/kg/min, 2.3 μg/kg/min, 2.4 μg/kg/min, 2.5 μg/kg/min, 2.6, 2.7 μg/kg/min, 2.8 μg/kg/min, 2.9 μg/kg/min, 또는 3.0 μg/kg/min의 용량으로 개체에게 투여될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 개체에게 투여되는 이스타록심의 용량은 약 0.5 μg/kg/min 내지 약 3.0 μg/kg/min의 범위 내에 있다. 더 바람직한 구체예에서, 개체에게 투여되는 이스타록심의 용량은 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 2.0 μg/kg/min, 또는 약 1.0 μg/kg/min 내지 약 1.5 μg/kg/min의 범위 내에 있거나, 또는 약 1.0 μg/kg/min, 또는 약 1.5 μg/kg/min이다. 한 특정 구체예에서, 개체에게 투여되는 이스타록심의 용량은 약 1.0 μg/kg/min이다. 주입을 위한 기간은 적어도 약 1시간 내지 약 48시간, 또는 그 이상, 예를 들어, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h, 18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h, 24 h, 25 h, 26 h, 27 h, 28 h, 29 h, 30 h, 31 h, 32 h, 33 h, 34 h, 35 h, 36 h, 37 h, 38 h, 39 h, 40 h, 41 h, 42 h, 43 h, 44 h, 45 h, 46 h, 47 h, 또는 48 h일 수 있다. 바람직하게는, 주입은 약 3시간 내지 약 24시간, 또는 약 6시간 내지 약 24시간, 또는 약 12시간 내지 약 24시간 동안 수행된다. 한 특정 구체예에서, 개체는 약 24시간 동안 정맥내 주입에 의해 이스타록심이 투여된다. 다른 구체예에서, 주입을 위한 기간은 24시간 초과, 예를 들어, 25 h, 26 h, 27 h, 28 h, 29 h, 30 h, 31 h, 32 h, 33 h, 34 h, 35 h, 36 h, 37 h, 38 h, 39 h, 40 h, 41 h, 42 h, 43 h, 44 h, 45 h, 46 h, 47 h, 48 h, 54 h, 60 h, 66 h, 72 h, 78 h, 84 h, 90 h, 96 h, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일 12일, 13일, 14일, 또는 그 이상일 수 있다. 예를 들어, 펌프에 의해 투여되는 이스타록심 주입은 훨씬 더 긴 기간 동안 수행될 수 있다.

[0098] 또 다른 구체예에서, 개체는 개체가 불량한 약물 내성에 대한 징후, 예컨대 구역질, 주입 부위 통증, 등을 나타내는지 여부를 결정하기 위해서 초기 기간 동안 더 낮은 용량의 이스타록심이 투여된다. 예를 들어, 개체는 처음 1-2시간 동안 정맥내 주입에 의해 약 1.0 μg/kg/min의 용량으로 이스타록심이 투여될 수 있으며, 개체가 약물 비내성의 징후를 나타내지 않으면 이 용량은 나머지 주입 시간 (예를 들어, 24시간) 동안 1.5 μg/kg/min까지 증가될 수 있다. 유사하게, 개체는 처음에 더 높은 용량의 이스타록심이 투여될 수 있으며, 이것은 개체가 약물 비내성의 징후를 나타내면 더 낮아질 수 있다. 예를 들어, 개체는 처음 1-2시간 동안 정맥내 주입에 의해 약 1.5 μg/kg/min의 용량으로 이스타록심이 투여될 수 있으며, 이 용량은 개체가 약물 비내성의 징후, 예컨대 구역질을 나타내면 나머지 주입 시간 (예를 들어, 24시간) 동안 1.0 μg/kg/min로 감소될 수 있다. 일부 구체예에서, 개체는 이스타록심의 주입 용량을 조정하는 것에 대한 대안으로서 구역질을 완화하기 위한 구토방지제 (예를 들어, 온단세트론)와 동시 투여될 수 있다.

[0099] 개체에 이스타록심이 투여되면, 방법은 치료 중에 및/또는 치료 후 기간 동안 주기적으로 수행되는 하나 이상의 측정 단계를 포함할 수 있다. 측정 단계는 주입을 시작하기 전에, 주입 투여의 시작시, 및/또는 주입 중 및 후의 하나 이상의 시점에, 예를 들어, 주입 시작 후 15 m, 30 m, 45 m, 1 h, 1.25 h, 1.5 h, 1.75 h, 2 h, 3 h,

4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h, 18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 14일, 21일, 28일, 30일, 또는 그 이상에 상기 기재된 바와 같이 심장 기능의 하나 이상의 파라미터를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 최대 24시간 동안 정맥내 주입에 의해 이스타록심이 투여된 개체에 대해, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 주입 시작 전에, 중에, 및 후 12 h, 24 h, 48, h, 72 h, 96 h, 및 30일에 측정될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 심장 기능의 하나 이상의 파라미터는 이스타록심 치료의 효능을 나타낸다. 일부 구체예에서, 이스타록심 투여 6시간 후 적어도 약 8 mmHg, 예를 들어, 8 mmHg, 9 mmHg, 10 mmHg, 11 mmHg, 12 mmHg, 13 mmHg, 14 mmHg, 또는 15 mmHg 만큼의 SPB의 증가는 심인성 쇼크 전 단계의 치료 또는 심인성 쇼크의 예방을 나타내거나; 또는 이스타록심 투여 24시간 후 적어도 약 10 mmHg, 예를 들어, 10 mmHg, 11 mmHg, 12 mmHg, 13 mmHg, 14 mmHg, 또는 15 mmHg, 16 mmHg, 17 mmHg, 18 mmHg, 19 mmHg, 또는 20 mmHg 만큼의 SPB의 증가는 심인성 쇼크 전 단계의 치료 또는 심인성 쇼크의 예방을 나타낸다. 다른 구체예에서, 이스타록심 투여 시작 후 약 6시간 이내에 적어도 약 20 mmHg·h, 예를 들어, 20 mmHg·h, 25 mmHg·h, 30 mmHg·h, 35 mmHg·h, 40 mmHg·h, 45 mmHg·h, 50 mmHg·h, 또는 그 이상의 베이스라인으로부터의 SPB $AUC_{(0-6)}$의 증가는 심인성 쇼크 전 단계의 치료 또는 심인성 쇼크의 예방을 나타낸다. 또한, 이스타록심 투여 시작 후 약 24시간 이내에 적어도 약 200 mmHg·h, 예를 들어, 200 mmHg·h, 210 mmHg·h, 220 mmHg·h, 230 mmHg·h, 240 mmHg·h, 250 mmHg·h, 260 mmHg·h, 270 mmHg·h, 280 mmHg·h, 290 mmHg·h, 300 mmHg·h, 또는 그 이상의 베이스라인으로부터의 SBP $AUC_{(0-24)}$의 증가는 심인성 쇼크 전 단계의 치료 또는 심인성 쇼크의 예방을 나타낸다. 일부 구체예에서, SBP의 개선은, 제한되는 것은 아니지만, 증가된 CI, 감소된 좌심실 치수 (예를 들어, 감소된 좌심실 수축말기 용적 및/또는 감소된 좌심실 확장말기 용적), 및/또는 감소된 좌심방 치수 (예를 들어, 감소된 좌심방 영역)와 같은 심장 기능 개선의 하나 이상의 추가적인 지표를 동반한다. 다른 구체예에서, NT-proBNP 수준의 감소 또는 eGFP 수준의 증가는 심인성 쇼크 전 단계의 치료 또는 심인성 쇼크의 예방을 나타낸다.

[0100] 대안의 구체예에서, 치료, 치료 양생법 또는 특정 투약량의 효능을 평가하는데 있어서, 또는 치료 대 유지 투약량이 제공되어야 하는지를 결정하기 위해서, 개체, 예를 들어, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크에 의해 영향을 받은 환자는 장기 및 조직 관여 또는 손상, 예를 들어, 심장 (심실 팽창, 제3 심음 심장 비대증), 피로, 피곤, 감소된 운동 내성, 운동 후 회복되기까지의 시간의 증가, 신장 (신부전, 빈뇨증), 폐 (좌위호흡, 발작성 야간 호흡 곤란, 빈호흡), 발목 붓기, 높아진 경정맥압의 존재 및 정도에 대해 규칙적인 주기적 스크리닝의 대상이 된다. 심장, 폐 및 말초 순환 기능에 집중하는 심혈관 질환, 특히, 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 동반한 ADHF의 치료에 상기 전문가에 의해 선택된 시간 간격으로 철저한 신체 검사가 실행되어야 한다. 따라서, 대안의 구체예에서, 본원에서 개시된 바와 같은 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물 또는 수화물의 동등물로의 요법은 증상의 빠른 발전 (예를 들어, 심인성 쇼크 전 단계에서 명백한 심인성 쇼크로의 진행)을 방지하기 위해서 가능한 빨리, 바람직하게는 유사시에 도입되고 수년 동안 환자가 퇴원한 후에, 바람직하게는 환자의 일생 동안 또는 적어도 다른 약물이 심부전에 사용되는 방식과 일치하는 기간 동안 계속된다.

[0101] 본 발명에 따르면, 본원에서 제공된 바와 같은 용도 및 방법은 다른 약물 또는 제약과의 동시 투여를 추가로 포함할 수 있다. 실제로 본 발명은 저하된 심장 생화학적 기능 (즉 SERCA2a 활성)을 선택적으로 수정한다. 이것은 분명히 기존의 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크 및 ADHF 임상적 증상을 완화하는데 기여하며, 이용 가능한 요법보다 원치 않는 부작용이 더 적다 (단지 상기 언급된 선택성 때문에). 하지만, 심인성 쇼크 전 단계 및 심인성 쇼크가 복잡한 임상 증후군이기 때문에 본 발명은 기존 및 미래의 약물 분류 및/또는 특이적 약물에 잠재적으로 연관될 수 있다: a) 약물 분류, 예컨대 ACE 억제자, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), 이뇨제, Ca 채널 차단제, 베타 차단제, 디기탈리스, NO 공여체, 혈관 확장제, SERCA2a 자극제, 네프릴리신 (NEP) 억제자, 미오신 필라멘트 활성화제, 재조합 릴랙신-2 매개체, 재조합 NP 단백질, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제, 안지오텐신 II 수용체의 베타-아레스틴 리간드; b) 특이적 약물: 하이드로클로로티지드, 푸로세미드, 베라파밀, 딜티아젬, 카르베딜롤, 메토프롤롤, 히드랄라진, 에플러레논, 스피로놀락톤, 리시노프릴, 라미프릴, 니트로글리세린, 질산염, 디곡신, 발사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 칸데사르탄, 로사르탄, 엔트레스토, 오메캄티브, 사쿠비트릴, 세레락신, 울라리티드, 레보시멘단, 시나시구아트. 상기 약물로 치료되고 규칙적인 임상 모니터링을 겪고 있는, 예를 들어 폐 혈압이 이식된 프로브로 지속적으로 모니터링되는 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크로 고통받고 있는 대상체는 본 발명에 따라 이스타록심의 주입에 의해 예방될 수 있는 ADHF 또는 심인성 쇼크의 에피소드를 예측하기 위해 보호될 수 있다.

[0102] 본 발명에서 개시된 이스타록심은 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크를 치료하기 위한 치료제로서 사용된

바와 같이 동일한 질환 및/또는 기저 HF의 치료에 사용되는 다른 치료제와 조합되거나 동시 투여될 수 있다. 예시의 다른 치료제는 이뇨제, 예를 들어 푸로세미드, 부메타니드, 및 토라세미드; 메톨라존, 알도스테론 안타고니스트, 예컨대 스피로놀락톤 또는 에플러레논; 티아지드 이뇨제, 예컨대 하이드로클로로티아지드, 메톨라존, 및 클로르탈리돈이다. 다른 작용제는 ACE 억제자, 예를 들어 리시노프릴 및 라미프릴이다. 또한 ARB, 예컨대 발사르탄, 칸데사르탄 및 로사르탄도 고려될 수 있다. 안지오텐신 수용체/네프릴리신 억제자 (ARNI), 예를 들어, 사쿠비트릴이 포함된다. 다른 작용제는 아이소소르비드 이질산염, 질산염, 예컨대 니트로글리세린, 암로디핀 및 펠로디핀과 선택적으로 조합되는, 베타-차단제, 예컨대 카르베딜롤 및 메토프롤롤 또는 혈관 확장제, 예를 들어, 히드랄라진; 비-디하이드로피리딘, 예컨대 딜티아젬 또는 베라파밀로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 화합물은, 필요하면, 디곡신과도 조합될 수 있다. 이바브라딘과 같은 다른 약물 및 다른 항응고제가 고려될 수 있다.

[0103] 본 발명의 화합물은 다른 치료제, 특히 심혈관 질환을 치료하는데 유용한 작용제와, 더 구체적으로는 ADHF를 통반한 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 조합 요법으로 조합될 수 있다. 조합된 활성 성분은 상이한 프로토콜에 따라 투여될 수 있으며, 의사에 의해 결정된다. 본 발명의 구체예에 따르면, 조합 요법은 추가의 치료적 활성 성분 또는 성분들의 동일한 시간 또는 상이한 시간 둘 다에 이스타록심을 투여함으로써 수행될 수 있다. 부수적인 투여의 경우에, 본 발명의 화합물 및 추가의 활성 성분 또는 성분들은 각각 각각의 약학적 조성물에서 또는 동일한 단일 투약 형태로 제제화될 수 있다. 전자의 경우에, 본 발명은, 특히 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 치료를 위해, 각각 본 발명의 화합물 및 추가의 활성 성분 또는 성분들을 함유하는 별개의 약학적 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은, 특히 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 치료를 위해, 동일한 투약 형태에 본 발명의 화합물 및 추가의 활성 성분 또는 성분들을 포함하는 약학적 단위 투약 형태 키트를 제공한다. 본 발명에 따르는 조합 요법은 본원에서 개시된 추가적인 활성제의 널리 공지된 치료 효과에 더하여 또는 이와 상승적으로 조합된 본원에서 개시된 이스타록심의 근수축-근이완 효과로 인한 심인성 쇼크 전 단계 또는 심인성 쇼크의 유리한 치료를 제공한다.

[0104] 상기 개시된 추가의 치료적 활성제와 선택적으로 조합된 본원에서 제공된 약학적으로 활성인 화합물 및 조성물: 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물 또는 수화물의 동등물을 필요로 하는 대상체에게 전달하기 위한 본원에서 제공된 바와 같이 용도 및 방법을 실시하는데 사용되는 화합물을 포함하는 나노입자, 지질나노입자, 소포 및 리포솜 막이 또한 제공된다. 대안의 구체예에서, 이들 조성물은, 예를 들어, 원하는 세포 유형, 예를 들어, 근세포 또는 심장 세포, 내피 세포, 등을 표적화하기 위한 생물학적 분자, 예컨대 세포 표면 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 특이적 분자를 표적화하도록 디자인된다. 이스타록심의 지효성 방출은 대사산물의 혈장 수준을 선택적으로 증가시키기에 충분한 화합물을 제공할 수 있으며 이스타록심의 혈장 수준을 매우 낮은 범위 내에서 유지한다.

[0105] 예를 들어, 미국 출원 번호 20070082042에서 기재된 바와 같이 본원에서 제공된 바와 같은 방법을 실시하는데 사용된 화합물을 포함하는 다중층 리포솜이 제공된다. 다중층 리포솜은 본원에서 제공된 바와 같이 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 조성물을 포획하기 위해 스쿠알렌, 스테롤, 세라미드, 중성 지질 또는 오일, 지방산 및 레시틴을 포함하는 유상 구성요소의 혼합물을 사용하여 약 200 내지 5000 nm의 입자 크기로 제조될 수 있다.

[0106] 리포솜은, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,534,899; 또는 미국 출원 번호 20070042031에 기재된 바와 같이 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 본 발명에 따르는 활성제 (또는 활성제의 조합)를 캡슐화함으로써 리포솜을 생산하는 방법을 포함하고, 방법은 제1 레저버에 수용액을 제공하는 단계; 제2 레저버에 유기 지질 용액을 제공하고, 제1 혼합 영역에서 수용액을 유기 지질 용액과 혼합하여 리포솜 용액을 생산하는 단계로서, 유기 지질 용액은 수용액과 혼합되어 활성제를 캡슐화하는 리포솜을 실질적으로 동시에 생산하는 단계; 및 즉각적으로 리포솜 용액을 완충 용액과 혼합하여 희석된 리포솜 용액을 생산하는 단계를 포함한다.

[0107] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 리포솜 조성물은, 예를 들어, 미국 출원 번호 20070110798에서 기재된 바와 같이 본원에서 제공된 방법을 실시하는데 사용된 이스타록심 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화합물 또는 수화물의 동등물의 원하는 세포 유형으로의 표적화 전달을 위해 치환된 암모늄 및/또는 다가음이온을 포함한다.

[0108] 예를 들어, 미국 출원 번호 20070077286에서 기재된 바와 같이, 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 본 발명에 따르는 화합물을 포함하는 나노입자가 활성제-함유 나노입자 (예를 들어, 2차 나노입자)의 형태로 제공된다. 한 구체예에서, 이가 또는 삼가 금속 염과 함께 작용하도록 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 지용성 활성제 또는 지방 용해된 수용성 활성제를 포함하는 나노입자가 제공된다.

[0109] 한 구체예에서, 고체 지질 현탁액은, 예를 들어, 미국 출원 번호 20050136121에서 기재된 바와 같이, 생체 내에서(*in vivo*), 시험관 내에서(*in vitro*) 또는 생체 외에서(*ex vivo*) 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 조성물을 제제화하고 상기 조성물을 포유류 세포에게 전달하는데 사용될 수 있다.

[0110] 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 조성물 및 제제는 리포솜 또는 나노리포솜의 사용에 의해 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하는 경우, 또는 그렇지 않으면 특정 장기로 우선적으로 유도되는 경우, 생체 내에서 표적 세포로의 활성제의 전달에 초점을 맞출 수 있다 [예를 들어, 미국 특허 번호 6,063,400; 6,007,839; Al-Muhammed, 1996, Microencapsul. 13:293-306; Chonn, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708; Ostro, 1989, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587. 참조]. Eur J Pharm Biopharm. 2011;79(2):285-93에서 개시된 이스타록심의 리포솜 제제가 또한 본 발명에서 제공된다.

[0111] 전달 비히클

[0112] 대안의 구체예에서, 임의의 전달 비히클은 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하기 위해, 예를 들어, 본원에서 제공된 화합물을 필요로 하는 대상체에게 전달하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 다가양이온, 양이온성 폴리머 및/또는 양이온성 펩타이드, 예컨대 폴리에틸렌이민 유도체를 포함하는 전달 비히클은, 예를 들어, 미국 출원 번호 20060083737에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0113] 구체예에서, 건조된 폴리펩타이드-계면활성제 복합체가, 예를 들어, 미국 출원 번호 20040151766에서 기재된 바와 같이 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 조성물을 제제화하는데 사용된다.

[0114] 한 구체예에서, 본원에서 제공된 용도 및 방법을 실시하는데 사용된 조성물은, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,306,783; 6,589,503에서 기재된 바와 같이 세포막 투과성 펩타이드 접합체를 가진 비히클을 사용하여 세포에 적용될 수 있다. 한 양태에서, 전달되는 조성물은 세포막 투과성 펩타이드에 접합된다. 한 구체예에서, 전달되는 조성물 및/또는 전달 비히클은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,846,743에 기재된 바와 같이 수송-매개 펩타이드에 접합되며, 고도로 염기성이고 폴리-포스포이노시티드에 결합하는 수송-매개 펩타이드를 기재하고 있다.

[0115] 한 구체예에서, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,109,034; 6,261,815; 5,874,268에서 기재된 바와 같이, 예를 들어, 임의의 전기천공 시스템을 사요아여 조성물을 세포에 전달하기 위한 주된 또는 부가적인 수단으로서 전자투과성이 사용된다.

[0116] 다음 실시예는 본 발명을 추가로 예시한다.

[0117] **실시예 1 - 심인성 쇼크 전 단계로 입원한 환자에서 24시간 이스타록심 주입을 이용한 치료: 무작위, 이중맹검, 플라세보 제어 병행군 연구**

[0118] 심인성 쇼크 전 단계를 가진 환자를 치료하는데 있어서 이스타록심의 안전성 및 효능을 평가하기 위해서, AHF를 갖고 급성 심근경색 없이 심인성 쇼크 전 단계 (pre-CS)를 나타내는 60명의 환자에 24시간 동안 이스타록심 1.0-1.5 mg/kg/min 또는 플라세보를 무작위로 투여하였다. Pre-CS는 관류 저하, 정맥 락테이트 >2 mmol/L 및/또는 기계적 또는 근수축성 지원 없이 90 mmHg 미만의 수축기 혈압 (SBP)으로 정의되었다. 포함 기준은 AHF-관련 SCAI B 단계 pre-CS, 18-85세, AHF로 현재 입원 중, 좌심실 박출 분율<40%, 지속적 저혈압 (75 내지 90 mmHg의 SBP), 75-150 bpm의 심박동수 및 BR을 증가시키기 위해 스크리닝 또는 계획된 사용 시점에 이후 6 h 동안 기계적 지원 또는 정맥내 요법이 필요 없음을 포함하였다.

[0119] B 단계 SCAI 분류에 따르면, 말초 관류 저하의 임상적 징후를 갖거나, 정맥 락테이트 >2 mmol/L 및/또는 기계적 지원 또는 정맥내 혈관 확장제, 이노트로프 또는 승압제로의 치료 중인 환자를 제외하였다. 다른 제외 기준은 경구 디곡신을 이용한 부수적인 또는 계획된 치료 (스크리닝시 디곡신의 혈장 농도가 0.5 ng/ml 미만이면 무작위로 추출될 수 있음); 지난 3개월 이내에 급성 관상동맥 증후군 또는 뇌졸중; 지난 1개월 이내에 또는 다음 1개월 이내에 계획된 관상동맥 우회로 이식 또는 경피적 관상동맥 개입; 지난 1개월 내에 생명을 위협하는 심실 부정맥 또는 이식 가능한 심장 제세동기 쇼크; 지난 3개월 내에 지속적 심실 빈맥 또는 방치된 부정맥; 38℃ 초과의 열; 30 ml/min/m2 미만의 추정 사구체 여과율 (eGFR); 5.3 초과 또는 3.5 mmol/L 미만의 혈청 내 칼륨; 지난 3개월 이내에 뇌졸중 또는 일시적인 허혈성 사고; 및 급성 호흡 장애 증후군이다.

[0120] 환자를 1:1의 비로 이스타록심 또는 플라세보를 받도록 상호 반응 기술을 사용하여 중앙에서 무작위로 추출하였다. 연구 약물 치료를 동결건조된 분말 (이스타록심 더하기 락토스)의 동일한 바이알을 함유하는 고유 번호로 넘버링된 키트로 공급하고, 5 ml 식염수를 바이알에 추가하여 복원하였다. 이스타록심을 24 h 동안 1.0 μ

g/kg/min의 지속적 주입으로 투여하였다. 주입 속도는 내성 문제 (예컨대 구역질)의 발달, 유의한 서맥 (bradycardia), 또는 원하는 BP 상승보다 높음에 기초하여 조사관의 재량에 따라 감소될 수 있다. 원래의 프로토콜은 1.5 μg/kg/min의 표적 및 최대 용량 주입을 나타내지만; 60명의 환자 중 26명이 모지뵌 후, 후원자 및 실무 위원회는 1.0 μg/kg/min으로 이스타록심의 용량을 제한하도록 프로토콜을 개정하였으며, 그 이후 모든 환자는 이스타록심의 1.0 μg/kg/min의 표적 및 최대 용량을 받았다.

[0121] 1차 효능 종점은 베이스라인, 연구 약물 주입 시작에서 6 h까지의 SBP의 변화를 나타내는 곡선 아래 면적 (SBP AUC)이다. 2차 종점은 24 h까지의 SBP AUC; SBP의 베이스라인으로부터의 변화 (특히 6 및 24 h에), 확장기 혈압 (DBP) 및 평균 동맥압 (MAP); 심박동수 (HR)의 베이스라인으로부터의 변화; 치료 실패 점수 (사망, 순환, 호흡, 또는 신장 기계적 지원 또는 정맥내 이노트로프 또는 승압제 치료, 및 SBP의 변화에 기초함); 사망 또는 순환, 호흡, 또는 신장 기계적 지원 또는 정맥내 이노트로프 또는 승압제 치료에 대한 요구로 정의된 치료 실패; SBP의 베이스라인으로부터의 증가 >5% 및/또는 >10 mmHg; EuroQol 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L)에 의해 측정된 삶의 질 변화; 심초음파 파라미터의 베이스라인에서 24 h까지의 변화; 트로포닌 및 N-말단 pro-B형 나트륨 이뇨펩타이드 (NT-proBNP)의 변화; 심부전 및 제30 일까지 임의의 원인에 대한 재입원; 제5 일까지 병원 내에서 악화되는 심부전; 및 입원 길이를 포함하였다. 병원 내에서 악화되는 심부전은 심부전 또는 기계적 환기, 신장, 또는 순환 지원에 대한 정맥내 요법의 강화를 요구한 이전의 평가 이후로 악화되는 심부전의 징후 및/또는 증상으로 정의되었다. 안전성 종점은 연구 전반에 걸쳐 평가되었고 부작용 발생률; 활력 징후 및 12-리드 심전도 (ECG) 파라미터의 변화; 지속적인 ECG 모니터링에 의해 검출된 심실 위 또는 심실 부정맥의 임상적으로 또는 혈류역학적으로 중요한 에피소드의 발생률; 표준 실험실 파라미터; 신장 기능 척도; 심장 트로포닌 I 또는 T; 및 제30 일까지의 사망률을 포함하였다. 연구는 표 1 및 도 1에서 요약된다.

[0122] *통계 분석*

[0123] 1차 효능 분석 집단은 연구 치료를 받고 (임의의 이스타록심 또는 플라세보가 환자에게 주입되고) 베이스라인 BP 평가 후 적어도 하나를 나타내는 대상체로 정의된 변형된 치료 목적 (mITT) 집단이었다. 지지적 효능 분석을 모든 무작위로 추출된 환자를 포함하는 ITT 집단, 및 제외 프로토콜을 위반하지 않으면서 연구 약물 주입을 받은 대상체를 포함하는 프로토콜에 따른 집단에서 실행하였다. 안전성 분석은 임의의 연구 약물 치료를 받은 모든 환자를 포함하였다. 모든 환자가 연구 치료를 무작위로 받고 베이스라인 BP 평가 후 적어도 하나를 나타내기 때문에, mITT, ITT, 및 안전성 집단은 동일하다. 시험이 진행된 후 투여 양생법이 변경되었기 때문에, 활성군의 환자는 최대 이스타록심 용량 (모두 <1.0 대 임의 >1.0 μg/kg/min)에 의해 분류되었고, 추가적인 쌍별 비교가 이루어졌다.

[0124] 지속적 변수에 대해 조정되지 않은 결과는 평균 및 표준 편차로 제공되는 한편 조정된 변화는 적어도 제곱 평균 변화 및 상응하는 표준 오차 (SE)로 제공된다. 빈도는 범주형 변수에 대해 제공된다. 6명 미만의 환자가 등록된 사이트를 통합하고 통합된 사이트에 의한 조정을 위해 하나의 사이트로서 처리된다. 빈도는 범주형 변수 및 이원 임상 종점에 대해 보고된다.

[0125] 주요 종점, 6시간까지의 SBP AUC를 사다리꼴 법칙에 의해 계산하였다. 처리군을 모델에서 베이스라인 값, 통합된 사이트, 및 치료를 이용한 ANCOVA를 사용하여 비교하였다. 크레아티닌 제거, 심박동수, MAP, 나트륨 이뇨 펩타이드, 및 트로포닌의 변화를 처리군 사이에서 모델에서 베이스라인 값, 치료, 통합된 연구 사이트, 시간, 및 시간 상호작용에 의한 치료를 이용한 혼합 모델 반복 척도를 사용하여 비교하였다. 베이스라인에서 96h 및 30일 가지의 EuroQol 시각적 아날로그 스케일의 변화, 및 24 및 30 h에서 심초음파 척도의 변화를 모델에서 베이스라인 값, 치료, 및 통합된 연구 사이트를 이용한 ANCOVA를 사용하여 각 시점에서 처리군 사이에서 비교하였다. 통합된 연구 센터에 의해 계층화된 반 엘터렌 테스트를 사용하여 치료 실패 점수 (24 h까지), 입원 길이, 집중 관리실 또는 관상동맥 관리실 (ICU/CCU)에 입원, 퇴원 후 살아있는 일수, 및 제30 일까지 급성 관리 없이 살아있는 일수에 관하여 군들을 비교하였다. 제30 일까지 임의로 재입원하거나, 또는 투여 후 4 내지 6 h 사이의 시점에 베이스라인으로부터 >5% 및 >10 mmHg의 SBP의 증가를 나타내는 치료 실패를 지속하는 대상체의 비율을 통합된 사이트를 제어하는 코크란-만텔-헨젤 (CMH0 테스트를 사용하여 비교하였다. 2면 $p<0.05$를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 곱하기 테스트에 대한 조정은 이루어지지 않았다. SAS 버전 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)을 분석에 사용하였다.

[0126] *결과*

[0127] 주요 종점은 주입 시작에서 6시간까지의 SBP의 변화를 나타내는 AUC이다. 도 2-4는 이 분석의 결과를 요약한다. 조정된 평균 6 h AUC는 이스타록심-처리된 환자에서 53.1 (SE 6.88) mmHg·h이고 플라세보 군에서는 30.9 (SE

6.76) mmHg · h이며 (p = 0.017), 이것은 72%의 증가이다 (도 2 참조). 더욱이, 조정된 평균 24 h SBP AUC는 이스타록심 군에서 291.2 (SE 27.5) mmHg · h이고 플라세보 군에서 208.7 (SE 27.0) mmHg · h이며 (p = 0.025), 이것은 40%의 증가이다 (데이터 미도시). 도 3A에서 나타난 바와 같이, 6 h에서 조정된 SBP 증가는 이스타록심-처리된 군에서 12.3 (SE 1.71) mmHg이고 플라세보 군에서 7.5 (SE 1.64) mmHg이다 (p = 0.045). 도 3B에서 나타난 바와 같이 24 h에서 상응하는 조정된 SBP의 변화는 이스타록심 군 대 플라세보에서 17.1 (SE 2.36) mmHg 및 15.1 (SE 2.25) mmHg이다 (p = 0.543). 추가적으로, DBP (도 3C 참조) 및 MAP (도 4A 참조)에서 증가가 나타나며, 후자 두 가지는 연구 약물 투여의 24 h 넘어서도 지속된다. eGFR 및 NT-proBNP에 대한 이스타록심 및 플라세보-처리된 환자 사이에서 실험실 값의 변화는 각각 도 4B 및 4C에서 나타나있다.

[0128] 연구의 처음 24 h 동안 심초음파 변화는 표 3에서 제공된다. 평가된 심초음파 척도 중에서도, 플라세보-처리된 환자와 비교하여 이스타록심-처리된 환자에서 24 h에 조정 후 심장 지수 (+0.16 + 0.1 vs. -0.06 + 0.1 L/min/m2; p = 0.016), 좌심방 영역 (-1.8 + 0.5 vs. 0.0 + 0.5 cm2; p = 0.008), 좌심실 수축말기 용적 (-8.7 + 4.2 vs. 3.3 + 4.2 ml; p = 0.034) 및 좌심실 확장말기 용적 (-6.5 + 4.9 vs. 5.6 + 4.8 ml; p = 0.061)를 포함하는 일부 척도에서 상당한 개선이 있었다.

표 3

표 3. 처음 24 h 중에 심초음파 변화

파라미터/시점	이스타록심 (n=29)		플라세보 (n=31)		p-값
	관찰치	베이스라인으로부터의 변화	관찰치	베이스라인으로부터의 변화	
심장 지수 (L/min/m²)					
베이스라인 (투여 전)	1.9 (0.57)		2.0 (0.63)		
24 h 후 처리	2.1 (0.60)	0.156 (0.065)	1.9 (0.61)	-0.057 (0.067)	0.016
심박출량 (L/min)					
베이스라인 (투여 전)	3.63 (1.12)		3.87 (1.30)		
24 h 후 처리	3.93 (1.19)	0.23 (0.13)	3.93 (1.35)	-0.02 (0.13)	0.141
E/A 비율					
베이스라인 (투여 전)	1.9 (1.27)		1.8 (0.84)		
24 h 후 처리	1.5 (1.06)	-0.380 (0.172)	1.8 (0.93)	0.049 (0.187)	0.090
E/Ea 비율					
베이스라인 (투여 전)	12.1 (5.44)		13.1 (5.45)		
24 h 후 처리	12.2 (6.09)	-0.615 (0.893)	11.2 (5.42)	-2.139 (0.929)	0.195
박출 시간 (ms)					
베이스라인 (투여 전)	223.5 (62.12)		231.8 (51.66)		
24 h 후 처리	219.0 (55.80)	-2.807 (6.197)	230.6 (59.33)	2.201 (6.288)	0.545
하대정맥 직경 (mm)					
베이스라인 (투여 전)	22.5 (4.56)		22.3 (5.73)		
24 h 후 처리	19.5 (5.49)	-2.503 (0.700)	20.0 (6.06)	-2.080 (0.695)	0.647
좌심방 면적 (cm²)					
베이스라인 (투여 전)	29.5 (6.62)		29.0 (8.19)		
24 h 후 처리	27.1 (6.27)	-1.817 (0.501)	29.0 (7.12)	0.004 (0.500)	0.008
좌심방 (ml)					
베이스라인 (투여 전)	105.9 (46.63)		118.0 (62.57)		
24 h 후 처리	95.2 (39.70)	-7.440 (1.876)	112.5 (61.40)	-3.170 (1.906)	0.095
좌심실 확장말기 용적 (ml)					
베이스라인 (투여 전)	202.0 (78.19)		202.3 (60.45)		
24 h 후 처리	194.3 (79.36)	-6.501 (4.864)	206.3 (65.94)	5.641 (4.755)	0.061
좌심실 수축말기 용적 (ml)					

[0129]

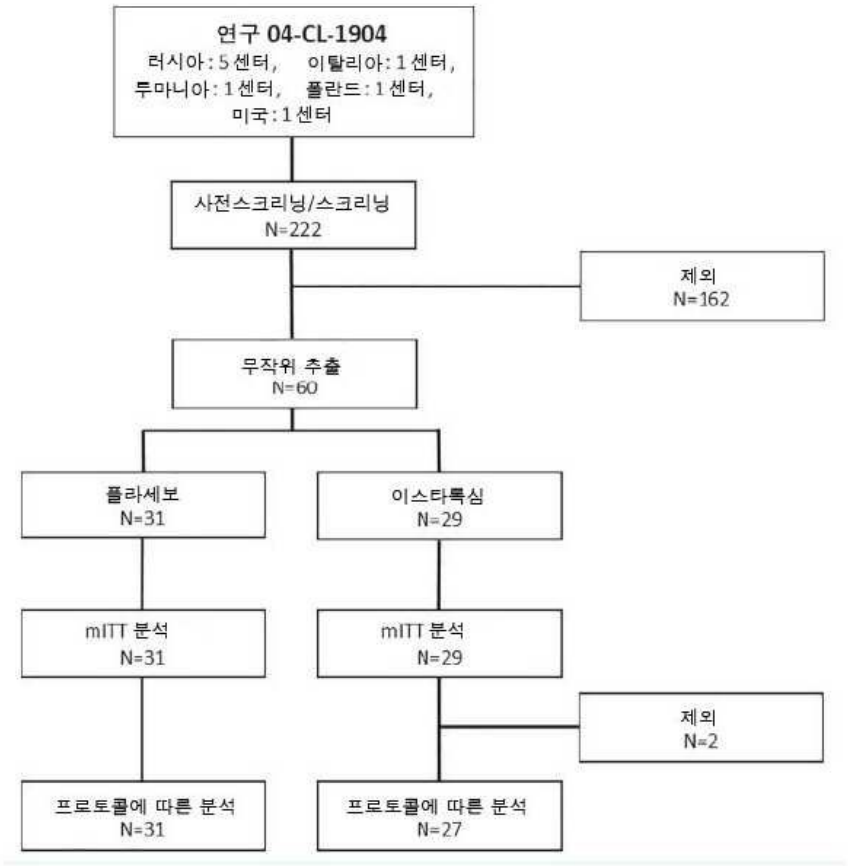
베이스라인 (투여 전)	146.6 (65.59)		151.2 (54.98)		
24 h 후 처리	135.7 (70.57)	-8.692 (4.202)	151.2 (59.83)	3.312 (4.186)	0.034
좌심실 박출 분율 (%)					
베이스라인 (투여 전)	26.6 (7.03)		25.7 (7.40)		
24 h 후 처리	29.5 (7.64)	2.678 (0.739)	27.6 (8.61)	1.383 (0.723)	0.184
좌심실 확장말기 직경 (mm)					
베이스라인 (투여 전)	62.5 (8.25)		65.7 (9.12)		
24 h 후 처리	61.3 (8.64)	-0.668 (0.438)	64.1 (9.30)	-0.807 (0.434)	0.811
좌심실 수축말기 직경 (mm)					
베이스라인 (투여 전)	54.4 (9.66)		54.9 (12.92)		
24 h 후 처리	52.8 (9.89)	-0.719 (1.457)	56.0 (9.68)	2.252 (1.464)	0.125
승모판 역류					
베이스라인 (투여 전)					
없음	0 (0%)		0 (0%)		
경증	8 (28%)		15 (48%)		
중간	21 (72%)		16 (52%)		
24 h 후 처리					
없음	1 (4%)		0 (0%)		
경증	11 (39%)		14 (47%)		
중간	16 (57%)		16 (53%)		
폐 동맥 수축 압력 (mmHg)					
베이스라인 (투여 전)	44.9 (14.97)		46.0 (18.38)		
24 h 후 처리	36.8 (14.58)	-7.084 (1.878)	39.4 (16.12)	-4.790 (1.798)	0.348
박출량 지수 ml/m^2)					
베이스라인 (투여 전)	24.4 (6.41)		23.7 (6.54)		
24 h 후 처리	28.3 (9.19)	4.001 (1.346)	24.8 (6.96)	0.930 (1.355)	0.088
삼첨판륜 수축기 이동 거리					
베이스라인 (투여 전)	15.1 (5.34)		13.7 (4.39)		
24 h 후 처리	15.9 (5.02)	0.0860 (0.493)	14.1 (3.83)	0.492 (0.484)	0.573

[0130]

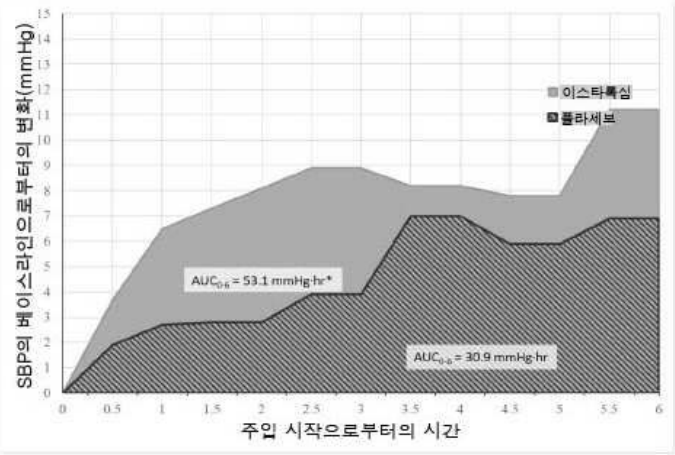
[0131] 위에서 나타난 바와 같이, 이스타록심 치료는 치료 시작에서 24 h까지 6 및 24 h에 두 AUC에 의해 SBP의 증가로 이어졌다. 중요하게는, 이 연구는 처음으로 임의의 비-아드레날린 효능성 약물을 받았고, 따라서 펄스에 대한 효과가 없는 CS 환자에서 BP에 대한 유익한 효과를 나타냈다. 심장 지수의 증가ㅏ 및 좌심실 및 좌심방 치수의 감소를 포함한 심초음파 척도의 일부 개선이 관찰되었다. 이들 결과는 이 환자 집단에서 이스타록심이 심장 기능을 개선하였다는 것을 시사한다. 심장 지수 및 BP 둘 다의 부수적인 증가는 독특하고 CS를 가진 환자에게 투여된 임의의 이전의 정맥내 약물에서는 관찰되지 않았다. 이 개선은 잠재적으로 CS를 가진 환자의 더 빠른 안정화 및 다른 생명을 구하는 요법의 더 빠른 시작을 가능하게 한다.

도면

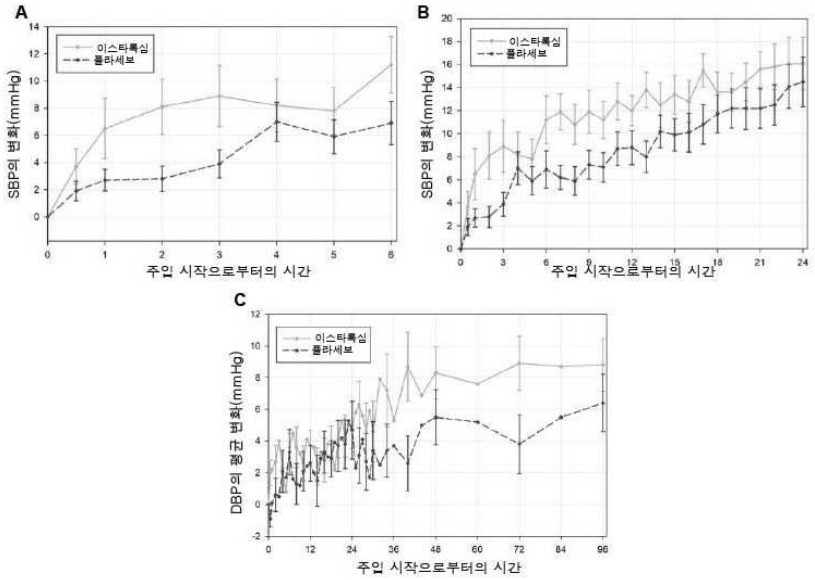
도면1


연구 04-CL-1904
러시아: 5 센터, 이탈리아: 1 센터,
루마니아: 1 센터, 폴란드: 1 센터,
미국: 1 센터
사전스크리닝/스크리닝
N=222
제외
N=162
무작위 추출
N=60
플라세보
N=31
이스타록심
N=29
mITT 분석
N=31
mITT 분석
N=29
제외
N=2
프로토콜에 따른 분석
N=31
프로토콜에 따른 분석
N=27

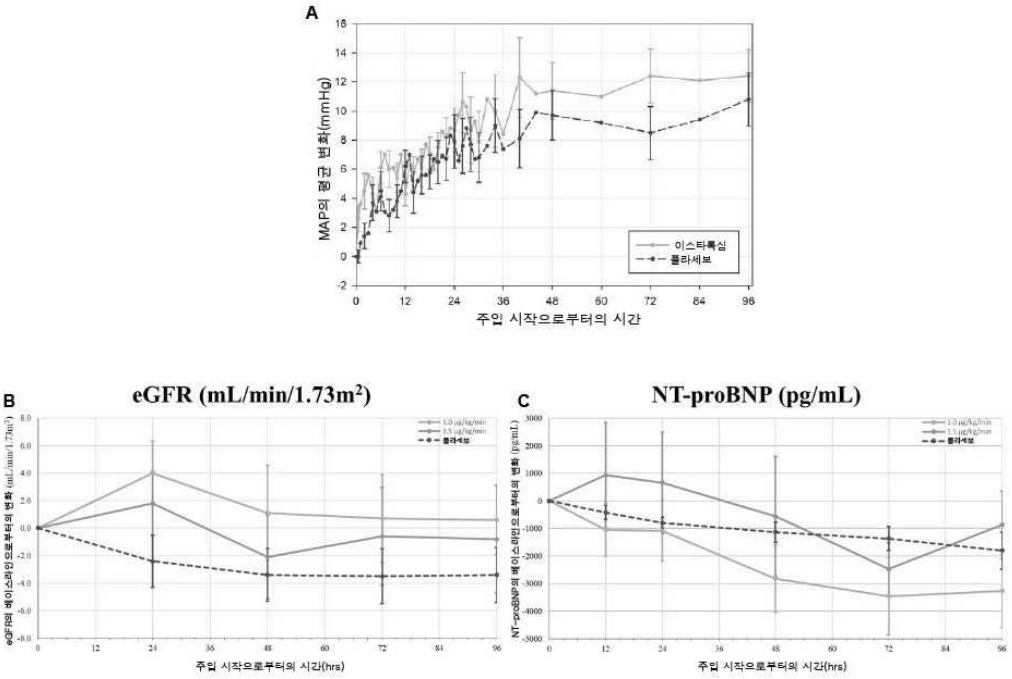
도면2


SBP의 베이스라인으로부터의 변화(mmHg)
주입 시작으로부터의 시간
이스타록심
플라세보
AUC0-6 = 53.1 mmHg·hr*
AUC0-6 = 30.9 mmHg·hr

도면3


A
이스타톡심
플라세보
SBP의 변화(mmHg)
주입 시작으로부터의 시간
B
이스타톡심
플라세보
SBP의 변화(mmHg)
주입 시작으로부터의 시간
C
이스타톡심
플라세보
DBP의 평균 변화(mmHg)
주입 시작으로부터의 시간

도면4


A
이스타톡심
플라세보
MAP의 평균 변화(mmHg)
주입 시작으로부터의 시간
B
eGFR (mL/min/1.73m²)
주입 시작으로부터의 시간(hrs)
C
NT-proBNP (pg/mL)
주입 시작으로부터의 시간(hrs)