



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119700926 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 28

(21) 申请号 202411722811.2

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2014.12.18

A61K 38/08 (2019.01)

(30) 优先权数据

A61P 9/02 (2006.01)

61/917,576 2013.12.18 US

A61K 38/095 (2019.01)

61/955,706 2014.03.19 US

A61K 31/137 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201480075899.1 2014.12.18

(71) 申请人 乔治华盛顿大学国会特许非营利公司

地址 美国

(72) 发明人 拉克米尔·乔拉

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司  
11332

专利代理师 刘明海 胡彬

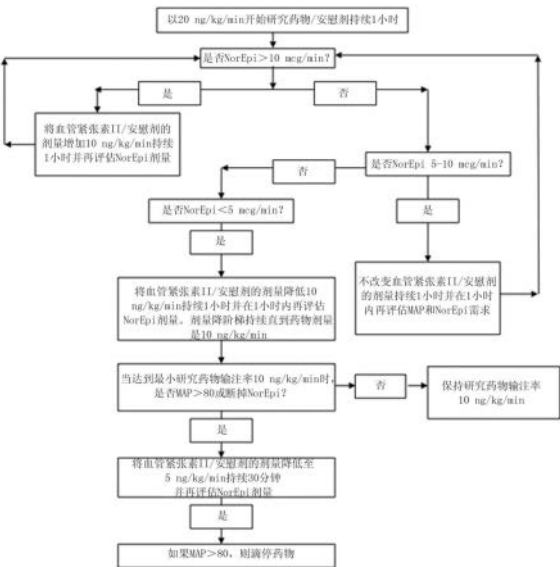
权利要求书3页 说明书20页  
序列表(电子公布) 附图4页

(54) 发明名称

血管紧张素II单独或以组合方式用于治疗低血压

(57) 摘要

本发明尤其涉及这样一种方法,其包括对具有高输出休克和经历用相当于至少约0.2mcg/kg/min去甲肾上腺素的剂量的儿茶酚胺治疗的受试者施用这样的剂量的血管紧张素II,其有效地将受试者的血压升高到约65mm Hg或以上的平均动脉压(MAP),并且其有效地降低保持约65mm Hg的MAP所需的儿茶酚胺的剂量至相当于约0.05-0.2mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少,或至相当于约0.05mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少。



1. 合成的人血管紧张素II在制备用于在经历用选自儿茶酚胺和加压素的血管加压药、以相当于高于5mcg/min去甲肾上腺素的速率治疗的受试者中治疗高输出休克的药物中的用途,其中:

所述治疗包括以0.25ng/kg/min至20ng/kg/min的血管紧张素II的速率施用包含血管紧张素II的所述药物,和降低施用所述血管加压药的速率;所述药物有效地将受试者的平均动脉压(MAP)升高和/或维持在高于80mm Hg。

2. 合成的人血管紧张素II在制备用于在经历用选自儿茶酚胺和加压素的血管加压药、以相当于高于10mcg/min去甲肾上腺素的速率治疗的受试者中治疗高输出休克的药物中的用途,其中:

所述治疗包括以0.25ng/kg/min至20ng/kg/min的血管紧张素II的初始速率施用包含血管紧张素II的所述药物,和降低施用所述血管加压药的速率;所述药物有效地将受试者的平均动脉压(MAP)升高和/或维持在高于80mm Hg。

3. 权利要求2所述的用途,其中所述治疗包括降低施用所述血管加压药的速率至相当于5mcg/min的去甲肾上腺素或更少,和降低施用所述药物的速率,同时保持所述受试者的MAP高于80mm Hg。

4. 权利要求2所述的用途,其中,降低施用所述血管加压药的速率包括将MAP维持在高于80mm Hg,同时将所述速率降低至相当于0.05mcg/kg/min至0.2mcg/kg/min或更少。

5. 合成的人血管紧张素II在制备用于在接受相当于至少0.2mcg/kg/min的去甲肾上腺素的速率的、选自儿茶酚胺和加压素的血管加压药的受试者中治疗低血压或休克的药物中的用途,其中:

所述治疗包括以0.25ng/kg/min至20ng/kg/min的血管紧张素II的速率施用包含血管紧张素II的所述药物,和降低施用所述血管加压药的速率;所述药物有效地在受试者中实现和/或维持65mm Hg或更高的平均动脉压(MAP)。

6. 权利要求5所述的用途,其中降低施用所述血管加压药的速率包括将MAP维持在65mm Hg或更高,同时将所述速率降低至相当于0.05mcg/kg/min-0.2mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少。

7. 权利要求5所述的用途,其中降低施用所述血管加压药的速率包括将MAP维持在65mm Hg或更高,同时将所述速率降低至相当于0.05mcg/kg/min去甲肾上腺素或更少。

8. 合成的人血管紧张素II在制备用于在接受相当于至少1mcg/kg/min的去甲肾上腺素的速率的、选自儿茶酚胺和加压素的血管加压药的受试者中治疗休克或低血压的药物中的用途,其中:

所述治疗包括以0.25ng/kg/min至20ng/kg/min的血管紧张素II的速率施用包含血管紧张素II的所述药物,和降低施用所述血管加压药的速率;所述药物有效地在所述受试者中实现和/或维持65mm Hg或更高的平均动脉压(MAP)。

9. 权利要求8所述的用途,其中降低施用所述血管加压药的速率包括将所述速率降低至相当于0.05mcg/kg/min-0.2mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少,同时将MAP保持在65mm Hg或更高。

10. 权利要求8所述的用途,其中降低施用所述血管加压药的速率包括将所述速率降低至相当于0.05mcg/kg/min去甲肾上腺素或更少,同时将MAP保持在65mm Hg或更高。

11. 权利要求1-10任一项所述的用途,其中,受试者是人。
12. 权利要求11所述的用途,其中降低施用所述血管加压药的速率包括将所述速率降低至相当于0.05mcg/kg/min-0.2mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少,同时将MAP保持在65mm Hg或更高。
13. 权利要求11所述的用途,其中降低施用所述血管加压药的速率包括将所述速率降低至相当于0.05mcg/kg/min去甲肾上腺素或更少,同时将MAP保持在65mm Hg或更高。
14. 权利要求11所述的用途,其中所述受试者耐儿茶酚胺。
15. 权利要求1所述的用途,其中  
所述血管加压药为儿茶酚胺,并且所述儿茶酚胺是去甲肾上腺素,或  
所述血管加压药为儿茶酚胺,并且所述儿茶酚胺是肾上腺素并且相当于0.1mcg/kg/min的去甲肾上腺素的剂量为0.1mcg/kg/min;或者  
所述血管加压药为儿茶酚胺,并且所述儿茶酚胺是多巴胺并且相当于0.1mcg/kg/min的去甲肾上腺素的剂量是15mcg/kg/min;或者  
所述血管加压药为儿茶酚胺,并且所述儿茶酚胺是苯肾上腺素并且相当于0.1mcg/kg/min的去甲肾上腺素的剂量是1.0mcg/kg/min。
16. 权利要求1-10任一项所述的用途,其中,对所述受试者的施用包括以0.25ng/kg/min至10ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素II。
17. 权利要求1-10任一项所述的用途,其中,对所述受试者的施用包括以0.25ng/kg/min至5ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素II。
18. 权利要求17所述的用途,其中,对所述受试者的施用包括以1ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素II。
19. 权利要求17所述的用途,其中,对所述受试者的施用包括以2ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素II。
20. 权利要求17所述的用途,其中,对所述受试者的施用包括以3ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素II。
21. 权利要求1-10任一项所述的用途,其中,对所述受试者的施用包括以2ng/kg/min至10ng/kg/min的初始速率施用血管紧张素II。
22. 权利要求1-10任一项所述的用途,其中,静脉内、肌内、皮下或通过吸入施用血管紧张素II和血管加压药。
23. 权利要求22所述的用途,其中,静脉内施用血管紧张素II和血管加压药。
24. 权利要求12-15任一项所述的用途,其中,受试者是人。
25. 权利要求5所述的用途,其中,所述治疗包括降低施用血管加压药的速率同时保持所述受试者的MAP在65mm Hg或更高,并且降低施用所述药物的速率同时保持所述受试者的MAP在65mm Hg或更高。
26. 权利要求25所述的用途,其中,所述治疗包括降低施用血管加压药的速率,然后降低施用所述药物的速率。
27. 权利要求25所述的用途,其中,所述治疗包括降低施用所述药物的速率,然后降低施用血管加压药的速率。
28. 权利要求25所述的用途,其中,所述治疗包括降低施用所述药物的速率,同时降低

施用血管加压药的速率。

29. 权利要求5所述的用途, 其中, 所述药物在2ng/kg/min至10ng/kg/min血管紧张素II的速率下有效地将所述受试者的MAP保持在65mmHg或更高。

30. 权利要求5所述的用途, 其中, 所述药物在至少20ng/kg/min血管紧张素II的速率下有效地将所述受试者的MAP保持在65mmHg或更高。

31. 权利要求5所述的用途, 其中, 所述药物在20ng/kg/min至40ng/kg/min血管紧张素II的速率下有效地将所述受试者的MAP保持在65mmHg或更高。

## 血管紧张素II单独或以组合方式用于治疗低血压

[0001] 本申请是申请日为2014年12月18日,申请号为201480075899.1,发明名称为“血管紧张素II单独或以组合方式用于治疗低血压”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求于2013年12月18日提交的美国临时申请61/917,576,和2014年3月19日提交的美国临时申请61/955,706的申请日的权益,这两者都通过引用以其整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含以ST.26格式电子提交并在此通过引用以其整体并入的序列表。于2024年11月25日创建的所述ST.26格式的序列表的副本被命名为BY24IM55095FFPC-CN序列表.xml并且大小为12770字节。

### 背景技术

[0005] 患有需要血管加压药的休克的危重患者处于死亡的高风险。高输出休克(也称为分布性休克)是休克的最常见形式,并且通常由败血症引起[1]。用血管加压药治疗休克时,两大类血管加压药都在重症监护医疗设备中:儿茶酚胺和加压素类肽[1]。目前,没有任何具体类型的血管加压药(例如去甲肾上腺素,加压素,多巴胺)相比于另一血管加压药已经被证实可以改善结果[2]。所有的血管加压药都具有局限性和潜在的副作用。用儿茶酚胺治疗患者的休克通常发展快速抗药反应,从而限制这些药物的效用,并且高剂量的儿茶酚胺能引起直接的心脏中毒[3]。最近在用去甲肾上腺素治疗的感染性休克患者的随机临床试验中已经证实了儿茶酚胺的潜在毒性[4]。在这项研究中,用艾司洛尔的 $\beta$ -肾上腺素能阻断显示出通过降低心率来提高这些患者的生存率。因此,非变力性(inotrope)或非变时性(chronotrope)的血管加压药可用于休克患者。这样的血管加压药是加压素,其最常用作儿茶酚胺的佐剂。已经证明加压素可以改善具有不太严重的感染性休克的患者的结果,但在高剂量时具有毒性(例如心脏和肠系膜缺血)并与氢化可的松相互作用[5]。在高输出休克中,患者垂危并且在无血管加压药的情况下不能维持平均动脉压。高输出休克被定义为心血管序贯器官功能评估(SOFA)得分大于或等于3或4以及心脏指数 $>2.4$ 升/分钟/BSA  $1.73m^2$ [10]。在高输出休克中,如果血压不能维持,这是一贯致命的。在无法维持他们的血压的患者中,在该背景中添加“营救”血管加压药可能是有用的。

[0006] 休克(包括高输出休克和其他类型的休克)患者的一个子群是耐儿茶酚胺的。也就是说,他们对相当于至少 $0.2mcg/kg/min$ 剂量的去甲肾上腺素的儿茶酚胺剂量的治疗没有响应(没有显示出血压适当增加)。

[0007] 血管紧张素II(有时在本文中称为ATII)是一种具有内分泌,自分泌,旁分泌和胞分泌激素作用的天然存在的肽激素。它是一种强效直接的血管收缩剂,收缩动脉和静脉两者并增加血压[6]。它具有大约30秒的循环半衰期,但同时组织中,其半衰期长达15-30分钟。ATII增加ADH和ACTH的分泌,并且可以通过对节后交感神经纤维的直接作用增强交感神经的作用。它也作用于肾上腺皮质,导致其释放醛固酮[6,7]。已报道高剂量的血管紧张素II引起不良的副作用,包括例如,肠系膜缺血和支气管痉挛。

## 附图说明

- [0008] 图1示出了研究药物滴定试验方案。
- [0009] 图2示出了患者流程图。
- [0010] 图3示出了同时使用血管紧张素II的去甲肾上腺素剂量的变化。
- [0011] 图4示出了血管紧张素 II 剂量滴定-昆泰(Quintiles)。

## 具体实施方式

[0012] 本发明尤其涉及本发明人的令人惊奇的发现,即当对具有低血压例如表现出分布性休克(高输出休克)的受试者施用非常低剂量的血管紧张素II时,可以将血压升高到正常水平(例如,约65mm Hg或更高的平均动脉压(MAP)),并且可以保持在这个水平上,甚至在没有或用低剂量的、通常作为护理标准对这样的受试者施用的其它药剂如加压素或儿茶酚胺(例如,去甲肾上腺素)的情况下。减少或消除施用儿茶酚胺(例如,去甲肾上腺素)的需求有时在本文中称为儿茶酚胺节约(去甲肾上腺素节约)效应。施用低剂量的血管紧张素II和儿茶酚胺如去甲肾上腺素减少了由这些药物所带来的不希望的副作用。高剂量的儿茶酚胺可能是有毒的,并且这些毒性作用的钝化已经与休克患者的改善的生存率相关联。休克时血压的维持对于生存是关键。除了升高血压外,在施用低剂量的血管紧张素II之后心率和血液动力学也得到改善或保持稳定。

[0013] 定义

[0014] 如本文中所使用的,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该(the)”包括多个指示物,除非上下文另有明确说明。例如,如上述所用的用“一种”儿茶酚胺治疗包括用一种或多种类型的儿茶酚胺治疗。

[0015] 如本文中所使用的术语“约”,是指在所指示的值的约10%之内,优选所指示的值加或减5%。

[0016] 术语“血管紧张素II”可以指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是在人类和其它物种如马,猪等中天然存在的八肽。异亮氨酸可以由缬氨酸置换以产生5-缬氨酸血管紧张素II,Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe[SEQ ID NO:2]。也可以使用其它血管紧张素II类似物,例如[Asn<sup>1</sup>-Phe<sup>4</sup>]-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],[Asn<sup>1</sup>-Ileu<sup>5</sup>-Ileu<sup>8</sup>]-血管紧张素II[SEQ ID NO:6],[Asn<sup>1</sup>-Ileu<sup>5</sup>-Ala<sup>8</sup>]-血管紧张素II[SEQ ID NO:7]和[Asn<sup>1</sup>-二碘代Tyr<sup>4</sup>-Ileu<sup>5</sup>]-血管紧张素II[SEQ ID NO:8]。可以合成血管紧张素II,例如,通过固相肽合成,以包含修饰,如C-末端酰胺化。也可加入C-末端乙酸基团。术语“血管紧张素II”,在无进一步具体说明的情况下,意在指任何这些不同的形式,以及它们的组合。

[0017] 如本文所用的术语“儿茶酚胺”,指的是多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、苯肾上腺素、麻黄碱及它们的前药、结构类似物或在人类中诱导类似的生理作用例如提高健康人类受试者的平均动脉压的衍生物。在某些实施方案中,儿茶酚胺可以是多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、麻黄碱或苯肾上腺素。

[0018] 如本文所用的术语“耐儿茶酚胺低血压”指的是需要大于15μg/kg/min的多巴胺,0.1μg/kg/min的去甲肾上腺素,或0.1μg/kg/min的肾上腺素作为血管加压药的患者。可以

分别以大于15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率施用多巴胺, 去甲肾上腺素和肾上腺素, 但升高的速率与增加的死亡率相关。

[0019] 贯穿本说明书, 单词“包括(comprise)”或变化形式如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”将被理解为暗示包括所述整数(或成分)或整数(或成分)组, 但不排除任何其它整数(或成分)或整数(或成分)组。

[0020] 术语“包括”用于表示“包括但不限于。”“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0021] 术语“平均动脉压”或“MAP”指的是单个心动周期内的平均动脉压。

[0022] 如本文所使用的, “受试者”或“患者”指任何动物(例如, 哺乳动物), 包括人, 非人灵长类动物, 啮齿类动物等, 其是特定治疗的接受者。典型地, 术语“受试者”和“患者”就人类受试者而言可互换使用。

[0023] 血管紧张素 II 治疗

[0024] 血管紧张素II是通过血管收缩和钠重吸收来调节血压的、由身体自然产生的肽激素。血管紧张素II施用的血液动力学影响已成为众多临床研究的主题, 显示对全身和肾血流量的显著影响(Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, (2009) 33(4):p.270-74)。血管紧张素II是通过血管平滑肌张力和细胞外液体内平衡的调节来调节血压的、由肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)产生的一种激素。血管紧张素II通过诱导血管收缩和钠潴留介导其对脉管系统的作用。除了其全身作用, 血管紧张素II对肾脏的出球微动脉有明显的作用, 在血流量减少时保持肾小球过滤。血管紧张素II还通过刺激近端小管中的 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换和诱导醛固酮和加压素的释放调节肾脏中的钠重吸收(Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, 2009. 33(4):p.270-4.)。

[0025] 在本文公开的组合物和方法中使用的血管紧张素II的序列可以与上述血管紧张素II的序列同源。在某些方面, 本发明包括与SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 和/或8至少80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%或100%相同的分离的、合成的或重组的氨基酸序列。任何这种变体序列可以用于代替如前面的段落中所描述的血管紧张素II。

[0026] 在一些方面中, 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酰胺或它们的药学上可接受的盐, 优选在现行良好的生产条件(cGMP)下生产的。在一些方面, 该组合物可包括不同百分比的不同形式的血管紧张素II, 例如, 六肽和九肽血管紧张素的混合物。包括血管紧张素II的组合物可以适合于肠胃外施用, 例如, 适于注射或静脉内输注。

[0027] 类似地, 血管紧张素II治疗剂可以用作上述肽的任何合适的盐, 脱保护形式, 乙酰化形式, 脱乙酰形式和/或前药形式, 包括美国专利号7666408(通过引用并入本文)所公开的肽或肽合物的聚乙二醇化形式。术语“前药”指的是能够在生理条件下产生或释放上述肽的任何前体化合物。这种前药可以是为了形成本发明的肽选择性地裂解的较大的肽。例如, 在一些方面, 前药可以是可以通过某些内源或外源酶的作用导致血管紧张素II的血管紧张素I或其同系物。进一步的前药包括具有受保护的氨基酸的肽, 例如在一个或多个羧酸和/或氨基处具有保护基团。用于氨基基团的合适的保护基是苄氧羰基, 叔丁氧羰基(BOC), 芴甲氧羰基(FMOC), 甲酰基和乙酰基或酰基。用于羧酸基团的合适的保护基是酯, 如苄基酯或叔丁基酯。本发明还考虑具有氨基酸置换, 缺失, 添加的血管紧张素II和/或前体肽的应用,

所述置换和添加包括标准D和L氨基酸和修饰的氨基酸,如,例如,酰胺化氨基酸和乙酰化氨基酸,其中基础肽序列的治疗活性保持在药理学上有用的水平。

#### [0028] 适应症

[0029] 本发明的方法可用于治疗表现出多种类型的休克,诸如,例如,高输出休克,感染性休克或心脏骤停导致的休克或心源性休克的受试者。可以用所示的低剂量血管紧张素II治疗的其它病症包括急性肾损伤(AKI)、肝肾综合症(HRS)和静脉曲张出血。

#### [0030] 治疗上有有效的物质的剂量

[0031] 在一般情况下,血管紧张素II增加血压,且低血压患者可能需要更大的剂量以表现出类似于在正常患者中所观察到的升压反应。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目标血压的速率施用。例如,可以将患者连接到提供MAP的连续的、周期性的或不定期测量值的监控器。

[0032] 对哺乳动物施用以治疗低血压和休克的药物的精确量依赖于本领域技术人员已知的许多因素,如,待施用的药剂,患者的一般状况,待治疗的病症,所需的使用持续时间,哺乳动物的类型,施用方法等。

[0033] 血管紧张素II的剂量可以是以约0.25ng/kg/min至约100ng/kg/min的速率施用,例如从大约10ng/kg/min至约50ng/kg/min,约20ng/kg/min至约40ng/kg/min,约0.25ng/kg/min至约20ng/kg/min的,约0.25ng/kg/min至约10ng/kg/min,约0.25ng/kg/min至约5ng/kg/min,约1.25ng/kg/min至约20ng/kg/min,约1.25ng/kg/min至约10ng/kg/min,或约1.25ng/kg/min至约5ng/kg/min。在本发明的实施方案中,剂量为约0.25ng/kg/min,约0.5ng/kg/min,约1ng/kg/min,约1.25ng/kg/min,约1.5ng/kg/min,约2ng/kg/min,约2.5ng/kg/min,约3ng/kg/min,约3.5ng/kg/min,约4ng/kg/min,约4.5ng/kg/min,约5ng/kg/min,约5.5ng/kg/min,约6ng/kg/min,约7.5ng/kg/min或约10ng/kg/min。

[0034] 图4和实施例表明,仅仅施用了1或2.5ng/kg/min血管紧张素II的需要高剂量的儿茶酚胺(在例示的情况下,去甲肾上腺素)的高输出休克受试者显示血压升高并维持它,即使在不存在或具有非常低的剂量的去甲肾上腺素的情况下。在图4中示出的研究中,需要高剂量的去甲肾上腺素(>0.2mcg/kg/min)的受试者响应低剂量血管紧张素II,使得去甲肾上腺素被中断,以及血管紧张素II的作用将这些患者从低血压转化到高血压。

[0035] 剂量施用可以持续约0.25小时至约120小时,例如,约1小时至约7小时,2小时至约6小时,或约3小时至约5小时。

[0036] 在急性症状发作后,可以在例如,1小时,2小时,4小时,6小时,12小时,24小时,48小时或72小时内启动治疗方案。

#### [0037] 制剂

[0038] 用于施用药物的合适的制剂(药物组合物)将依赖于施用方式。例如,适于肠胃外施用的制剂可包括无菌水性制剂,优选与接受者的血液等渗。此水性制剂可以根据已知的方法使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。以这种传统方式生产的制剂的示例是水性制剂,Remestyp(特利加压素)。该制剂也可以是在稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液中的溶液,其是示例性可接受的稀释剂。无菌的固定油可以用作溶剂或悬浮介质。也可以使用温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯,和脂肪酸,如油酸。大多数本文描述的药剂是可商购的并且可以容



易地从商业来源获得。

#### [0039] 赋形剂

[0040] 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、增溶剂以及本领域中公知的其他材料。术语“药学上可接受的载体”是指可与本发明的治疗上有效的物质(如血管紧张素II)一起对患者施用,并且不破坏治疗上有效的物质的药理活性的无毒载体。术语“药学上可接受的”是指不干扰(多种)活性成分的生物活性的有效性的无毒材料。载体的特征将取决于施用途径。术语“赋形剂”指的是制剂或组合物中的不是药物活性成分的添加剂。

[0041] 本领域的技术人员将理解,任何一种赋形剂的选择可能影响任何其它赋形剂的选择。例如,一种特定赋形剂的选择可能排除使用一种或多种另外的赋形剂,因为赋形剂的组合会产生不良影响。本领域的技术人员将能够凭经验确定何种赋形剂(如果有的话)待包含在本发明的组合物中。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、张力调节剂、稳定剂、防护剂和粘度调节剂。在一些方面,在本发明的组合物中包括药学上可接受的载体可能是有益的。

#### [0042] 增溶剂

[0043] 在一些方面,在本发明的组合物中包括增溶剂可能是有益。增溶剂可以用于增加制剂或组合物的任何组分,包括治疗上有效的物质(例如,血管紧张素II)或赋形剂的溶解度。本文所述的增溶剂不旨在构成一个穷尽的清单,仅作为可以在本发明的组合物中使用的示例性增溶剂提供。在某些方面中,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、聚乙烯吡咯烷酮以及任何药学上可接受的盐和/或它们的组合。

#### [0044] pH调节剂

[0045] 在一些方面,通过在本发明的组合物中包括pH调节剂以调节组合物的pH可能是有益的。改变制剂或组合物的pH可能对例如治疗上有效的物质的稳定性或溶解性具有有益的影响,或可以用于制备适于肠胃外施用的制剂或组合物。pH调节剂在本领域是公知的。因此,本文所述的pH调节剂并不旨在构成一个穷尽的清单,仅作为可以在本发明的组合物中使用的示例性pH调节剂。pH调节剂可以包括,例如,酸和碱。在一些方面,pH调节剂包括,但不限于,乙酸、盐酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸钠以及它们的组合。

[0046] 本发明的组合物的pH可以是对制剂或组合物提供所需性质的任何pH。期望的性质可以包括,例如,治疗上有效的物质(例如,血管紧张素II)稳定性,相比于在其他pH下的组合物增加的治疗上有效的物质保留,以及改善的过滤效率。在某些方面,本发明的组合物的pH可为约3.0至约9.0,例如从约5.0至约7.0。在具体的方面,本发明的组合物的pH可以是 $5.5 \pm 0.1$ 、 $5.6 \pm 0.1$ 、 $5.7 \pm 0.1$ 、 $5.8 \pm 0.1$ 、 $5.9 \pm 0.1$ 、 $6.0 \pm 0.1$ 、 $6.1 \pm 0.1$ 、 $6.2 \pm 0.1$ 、 $6.3 \pm 0.1$ 、 $6.4 \pm 0.1$ 或 $6.5 \pm 0.1$ 。

#### [0047] 缓冲剂

[0048] 在一些方面中,通过在组合物中包含一种或多种缓冲剂来缓冲pH可能是有益的。在某些方面中,缓冲剂可以具有例如约5.5、约6.0或约6.5的pKa。本领域的技术人员将认识到,合适的缓冲剂可以基于其pKa和其它性能而被选择包含在本发明的组合物中。缓冲剂是本领域中公知的。因此,本文所描述的缓冲剂并不旨在构成一个穷尽的清单,仅作为在本

发明的组合物中使用的示例性缓冲剂提供。在某些方面中,缓冲剂可包括以下物质中的一种或多种:Tris、Tris HCl、磷酸钾、磷酸钠、柠檬酸钠、抗坏血酸钠、磷酸钠和钾的组合、Tris/Tris HCl、碳酸氢钠、精氨酸磷酸盐、精氨酸盐酸盐、组氨酸盐酸盐、二甲基胍酸盐、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,和任何药学上可接受的盐和/或它们的组合。

#### [0049] 表面活性剂

[0050] 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,在一般情况下,降低液体组合物的表面张力。这可能会提供有益的性能,如使过滤更容易。表面活性剂也可作为乳化剂和/或增溶剂。表面活性剂是本领域中公知的。因此,本文所述的表面活性剂并不旨在构成一个穷尽的清单,仅仅作为可以在本发明的组合物中使用的示例性表面活性剂提供。表面活性剂可以包括,但不限于,山梨糖醇酯,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,普朗尼克)、环氧乙烷和聚环氧乙烷(例如,Triton X-100)、皂甙、磷脂(例如,卵磷脂)以及它们的组合。

#### [0051] 张力调节剂

[0052] 在一些方面,在本发明的组合物中包括张力调节剂可能是有益的。施用例如通过肠胃外施用组合物给患者时,液体组合物的张力是一个重要的考虑因素。因此,张力调节剂可用于帮助制剂或组合物适于施用。张力调节剂是本领域中公知的。因此,本文所述的张力调节剂并不旨在构成一个穷尽的清单,仅仅作为可以在本发明的组合物中使用的示例性张力调节剂提供。张力调节剂可以是离子型或非离子型的,包括但不限于,无机盐、氨基酸、碳水化合物、糖、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。示例性氨基酸是甘氨酸。示例性糖可包括糖醇如甘油、丙二醇、葡萄糖、蔗糖、乳糖和甘露糖醇。

#### [0053] 稳定剂

[0054] 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组合物中的治疗上有效的物质的稳定性。这可以通过例如减少治疗上有效的物质的降解或预防治疗上有效的物质的聚集而发生。不希望受理论的束缚,用于增强稳定性的机制可以包括从溶剂隔离治疗上有效的物质或抑制蒽环类化合物的自由基氧化。稳定剂是本领域中公知的。因此,本文描述的稳定剂并不旨在构成一个穷尽的清单,仅仅作为可以在本发明的组合物中使用的示例性稳定剂提供。稳定剂可以包括,但不限于,乳化剂和表面活性剂。

#### [0055] 施用模式

[0056] 可以通过任何方便的途径,例如静脉内(使用推注或通过稳定的输注)、肌肉内、皮下或吸入施用血管紧张素II或儿茶酚胺。血管紧张素II和儿茶酚胺可以一起或独立地施用。

[0057] 本发明的组合物可以各种常规方式施用。在某些方面,本发明的组合物适于肠胃外施用。这些组合物可例如腹腔内、静脉内、肾内(intrarenally)或鞘内施用。在一些方面中,本发明的组合物是静脉内注射的。本领域的技术人员将理解,施用本发明的治疗上有效的物质制剂或组合物的方法将取决于各种因素,如被治疗的患者的年龄、体重和身体状况

以及所治疗的疾病或病症。因此,熟练的工作者能够视情况而定地选择对患者最佳的方法。

[0058] 除非本文另有定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有通常由本领域中的普通技术人员所理解的含义。一般来说,本文中所描述的涉及化学、分子生物学、细胞和癌症生物学、免疫学、微生物学、药理学以及蛋白质和核酸化学的命名法和技术是本领域中公知和常用的那些。

[0059] 与血管紧张素 II 的施用有关的方法

[0060] 本发明的一个方面是这样一种方法,其包括对具有高输出休克(例如,耐儿茶酚胺高输出休克)和经历用相当于至少约0.2mcg/kg/min去甲肾上腺素的剂量的儿茶酚胺治疗的受试者施用这样的剂量的血管紧张素II,其有效地将受试者的血压升高到约65mm Hg或以上的平均动脉压(MAP),并且其有效地降低保持约65mm Hg的MAP所需的儿茶酚胺的剂量至相当于约0.05-0.2mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少。

[0061] 本发明的另一个方面是这样一种方法,其包括对具有高输出休克(例如,耐儿茶酚胺高输出休克)和经历用相当于至少约5mcg/min去甲肾上腺素的剂量的儿茶酚胺治疗的受试者施用这样的剂量的血管紧张素II,其有效地将受试者的血压升高到约80mm Hg以上的平均动脉压(MAP),并且其有效地降低保持约80mm Hg以上的MAP所需的儿茶酚胺的剂量至相当于低于约5-10mcg/min的去甲肾上腺素。在某些这样的实施方案中,血管紧张素II的剂量是至少约20ng/kg/min。

[0062] 在各种实施方案中,血管紧张素II的剂量有效地降低保持约65mm Hg的MAP所需的儿茶酚胺的剂量至相当于约0.05mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少。

[0063] 在本发明的实施方案中,

[0064] a. 儿茶酚胺是去甲肾上腺素,或

[0065] b. 儿茶酚胺是肾上腺素并且相当于0.1mcg/kg/min的去甲肾上腺素的剂量为0.1mcg/kg/min;或者

[0066] c. 儿茶酚胺是多巴胺并且相当于0.1mcg/kg/min的去甲肾上腺素的剂量是15mcg/kg/min;或者

[0067] d. 儿茶酚胺是苯肾上腺素并且相当于0.1mcg/kg/min的去甲肾上腺素的剂量是1.0mcg/kg/min。

[0068] 在本发明的实施方案中,血管紧张素II的剂量为约0.25ng/kg/min至约10ng/kg/min,约0.25ng/kg/min至约5ng/kg/min;约1ng/kg/min;约2ng/kg/min或约3ng/kg/min。

[0069] 本发明的另一个方面是这样一种方法,其包括对具有高输出休克(例如,耐儿茶酚胺高输出休克)和经历用相当于至少约0.2mcg/kg/min去甲肾上腺素的剂量的儿茶酚胺治疗的受试者施用这样的剂量的血管紧张素II,其有效地将受试者的血压升高到约65mm Hg或以上的平均动脉压(MAP),并且其有效地降低保持约0.05mcg/kg/min或更少的去甲肾上腺素的MAP所需的儿茶酚胺的剂量,其还包括

[0070] 通过滴定关于固定剂量的去甲肾上腺素的血管紧张素的量,鉴别受试者(选择受试者)为属于充分响应血管紧张素II的受试者的子集,从而约0.25ng/kg/min至约5ng/kg/min的血管紧张素II剂量有效地降低保持约65mm Hg或以上的平均动脉压(MAP)所需的去甲肾上腺素的量至约0.05mcg/kg/min肾上腺素或更少;和

[0071] 以上述确定的剂量持续对受试者施用血管紧张素II。

[0072] 在本发明的各种方法中,可以静脉内、肌内、皮下或通过吸入施用血管紧张素II和儿茶酚胺;并且它们可以一起施用或独立地施用。

[0073] 本发明的另一个方面是这样一种方法,其包括对具有休克(例如,感染性休克或其他原因例如心脏骤停导致的休克或心源性休克)和经历用相当于至少约0.2mcg/kg/min去甲肾上腺素的剂量的儿茶酚胺治疗的受试者施用这样的剂量的血管紧张素II,其有效地将受试者的血压升高到约65mm Hg或以上的MAP,其有效地降低保持约65mm Hg的MAP所需的儿茶酚胺的剂量至相当于约0.05-0.2mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少,或至相当于约0.05mcg/kg/min的去甲肾上腺素或更少。

[0074] 在本发明的优选的方法中,受试者是人。

[0075] 在某些实施方案中,联合地施用血管紧张素II和儿茶酚胺。如本文中所使用的,短语“联合施用”是指两种药剂的任何形式的施用,使得施用第二药剂的同时预先施用的药剂仍然在体内有效(例如,两种药剂在受试者中同时起作用,其可包括两种药剂的协同作用)。例如,这两种药剂可以在同一制剂或单独的制剂中施用,同时或依次。在某些实施方案中,不同的药剂可以在彼此的1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此,接受这种治疗的个体可受益于两种药剂的组合效果。

[0076] 在本发明的各种方法中,在施用血管紧张素II时或之前受试者正在经历用儿茶酚胺(例如,肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、苯肾上腺素、麻黄素)或用加压素的护理标准治疗。以相当于至少0.2mcg/kg/min的儿茶酚胺、去甲肾上腺素的剂量施用这些药剂。典型的等效剂量为:

	<u>药物</u>	<u>剂量</u>	<u>去甲肾上腺素等效量</u>
	肾上腺素	0.1mcg/kg/min	0.1mcg/kg/min
	去甲肾上腺素	0.1mcg/kg/min	0.1mcg/kg/min
[0077]	多巴胺	15mcg/kg/min	0.1mcg/kg/min
	苯肾上腺素	1.0mcg/kg/min	0.1mcg/kg/min
	加压素	0.04 U /min	0.1mcg/kg/min

[0078] 在一些实施方案中,患者是耐儿茶酚胺的。也就是说,患者对以相当于至少约0.2mcg/kg/min去甲肾上腺素剂量的剂量施用的儿茶酚胺没有响应(不显示血压升高)。

[0079] 本领域的技术人员将容易理解的是,本发明非常适合于实现目标和获得上述目的和优点,以及其中固有的那些。本文所描述的实施方案并不旨在作为对本发明范围的限制。通过以下实施例进一步说明本描述,其不应被解释为以任何方式限制。在前述的和下面的实施例中,所有的温度都以未校正的摄氏度陈述;而且,除非另有说明,所有的份数和百分数均以重量计。

[0080] 实施例

[0081] 实施例I-治疗高输出休克的静脉内血管紧张素II

[0082] A. 方法

[0083] 研究患者

[0084] 患者年龄大于21岁,并认为具有高输出休克,其被定义为心血管序贯器官功能评估(SOFA)得分为4以及心脏指数 $>2.4$ 升/分钟/BSA  $1.73\text{m}^2$ [10]。患者也具有留置动脉管路和导尿管作为标准治疗的一部分。此外,发现每个受试者是充分容量复苏的且在临床上被评估为不具有容量反应性(即,大剂量流体(fluid bolus)将不能增加心脏指数15%)。护理标准是用20-30cc/kg的晶体复苏作为初始复苏。排除标准包括具有急性冠脉综合征、已知血管痉挛或哮喘史的患者,目前经历支气管痉挛的任何患者或具有活动性出血预期需要输血 $>4$ 个单位的浓缩红细胞,血红蛋白 $<7\text{g/dL}$ 或会禁忌抽出连续血液样品的患者。

#### [0085] 治疗分配

[0086] 一旦在研究中入选,即对患者随机分配以下随机程序(计算机化的随机数),以接受血管紧张素II乙酸盐输注(Clinalfa, Bachem AG, Hauptstrasse 144, 4416 Bubendorf 布本多夫, 瑞士)或安慰剂输注(以下分别简称为研究药物和安慰剂)。研究人员、临床支持人员、患者及家属并不知道研究期间的治疗分配。

#### [0087] 药物输注

[0088] 入选患者随机地接受生理盐水中的研究药物输注,经计算以对应于 $20\text{ng/kg/min}$ 的初始浓度的滴速进行,加上用于高输出休克的护理标准治疗。在不透明的玻璃纸袋中制备研究药物,其内容对于研究人员,护士或直接护理患者的其他任何人是未知的。花费总共6小时施用该研究药物,每小时调整剂量(和相应的滴速)。基于维持平均动脉压(MAP)达到或高于 $65\text{mmHg}$ 所需的护理标准疗法(在所有情况下,去甲肾上腺素输注加上加压素,肾上腺素和/或苯肾上腺素输注)的伴随要求,按照预先指定的试验方案确定研究药物剂量调整,这是我们的机构的标准做法。该研究药物滴定方案经设计为阐明实现 $65\text{mmHg}$ 的上述标准MAP目标所需的ATII剂量(连同 $5-10\text{mcg/min}$ 之间的去甲肾上腺素剂量)。剂量滴定方案示于图1。ATII滴定的最大允许剂量为 $40\text{ng/kg/min}$ ,最小为 $5\text{ng/kg/min}$ 。在6个小时结束时,通过每10分钟减半直到研究药物输注剂量低于 $5\text{ng/kg/min}$ ,之后停止滴定来滴停(titrate off)研究药物输注。

#### [0089] 终点

[0090] 主要终点是ATII输注对保持 $65\text{mmHg}$ 的MAP所需的去甲肾上腺素的固定剂量(standing dose)的影响。次要终点包括ATII输注对尿排出量、血清乳酸盐,心输出量和30天死亡率的影响。

#### [0091] 统计分析

[0092] 分析少数患者人群,与这种性质的类似研究一致。确定20名患者的群体(每组中10名患者)以产生用于确定ATII是否会以本文概述的剂量影响去甲肾上腺素的剂量的基础。分配独立的数据和安全监测器(DSM)并审查所有的不良事件。

[0093] 还评估了人口统计学和临床变量的分布。视情况而定,用卡方、Fisher精确检验、学生t和Mann-Whitney检验评估具有某些变量的患者的比例之间的差异。研究药物输注对去甲肾上腺素的固定剂量的影响的主要终点使用广义估计方程分析来计算,并表示为去甲肾上腺素的平均剂量( $\text{mcg/min}$ )和每小时间隔的研究药物输注(以 $\text{ng/kg/min}$ 计)。

[0094] 广义估计方程用于建模随时间对研究药物的响应,用研究药物开始前1小时开始的护理标准血管加压药每小时读数,直到研究药物开始后8小时,使用SAS Genmod程序(版本9.3, Cary, NC)。将相关结构定义为自回归来解释较接近在一起的时间点之间的可能较高

的相关性。在这个模型中,药物的主效应检查相对于时间平均化的对每种药物的平均响应。时间的主效应检查相对于药物平均化的每个时间点上的平均响应,并且药物乘以时间相互作用检查随时间的变化是否在药物之间不同。

[0095] 所有的值都记录为平均值±标准偏差,除非另有规定。所有其他统计分析使用SPSS18,芝加哥,IL,美国完成。

#### [0096] B. 结果

[0097] 图2中报道了患者进入研究的流程。20名患者经历随机选择并且20名患者全部入选并完成了研究(图1)。两组的基线特性示于表1中。所有研究受试者的平均年龄为 $62.9 \pm 15.8$ 岁。在这些患者中,75%为男性,45%为白人且40%为非裔美国人。基线SOFA和APACHE II评分分别为 $15.9 \pm 3.0$ 和 $30.6 \pm 8.9$ 。20名患者中的19名接受剂量为 $0.02 \sim 0.08 \text{U/min}$ 的伴随加压素。研究期间未调整加压素剂量。

[0098] ATII导致所有患者的去甲肾上腺素剂量降低(图3)。安慰剂人群的第1小时平均去甲肾上腺素剂量为 $27.6 \pm 29.3 \text{mcg/min}$ ,相对于ATII人群的 $7.4 \pm 12.4 \text{mcg/min}$  ( $p=0.06$ )。安慰剂人群的第2小时去甲肾上腺素剂量为 $28.6 \pm 30.2 \text{mcg/min}$ ,相对于ATII人群的 $7.3 \pm 11.9 \text{mcg/min}$  ( $p=0.06$ )。整个研究期间,在第7小时的滴停之前(输注后一小时),平均ATII剂量从第零小时的 $20 \text{ng/kg/min}$ 减少到第6小时的 $5 \text{ng/kg/min}$ 。尽管ATII的滴定减少,然而在ATII人群中去甲肾上腺素剂量仍保持大幅低于安慰剂人群,尽管仅在第1和2小时该效应接近统计学显著性。一旦ATII输注停止,平均去甲肾上腺素伴随地反弹。

[0099] 使用将时间定义为连续变量的广义估计方程模型,以获得相互影响的全局测试,治疗的主效应(研究药物对安慰剂)不显著( $p=0.13$ ),时间效应也不显著( $p=0.30$ ),治疗乘以时间相互作用也不显著( $p=.76$ )。当时间被定义为类变量,第1小时定义为参照组,以检查特定的时间点,药物效应( $p=.14$ )和时间效应(在时间0, $p=.18$ ,在时间1, $p=.51$ )都保持不显著。药物乘以时间相互作用的乘积显示出在1-小时和2-小时的显著性的趋势水平( $p=0.06$ )。

[0100] 所有患者最常经历的不良事件是代谢性疾病,在ATII组中的四名患者中发生碱毒症,而在安慰剂组中为零( $p=0.09$ )。认为可归因于ATII的最常见的不良事件是高血压,

[0101] 其发生在接受ATII的20%的患者中( $p=0.58$ )。在这两种患者中,按照试验方案,停止研究药物输注,以实现MAP目标。表2列出了不良事件

[0102] 尿排出量、心输出量、中心静脉压和平均动脉压示于表3。两组的30天死亡率对于ATII人群和安慰剂人群相似(50%对60%, $p=1.00$ )。

[0103] 表1-人口统计学和临床基线数据

[0104]

	全部人群	SD	ATII	SD	安慰剂	SD	P 值 <sup>†</sup>
年龄	62.85	15.81	68.40	17.46	57.30	12.44	0.12
男性 (n)	15		6		9		0.30
种族 (n)							
白种人	9		6		3		0.37
黑人	8		3		5		0.65
其他	3		1		2		1.00
疾病严重度							
基线 SOFA	15.90	2.97	14.9	2.81	16.90	2.92	0.14
APACHE	30.60	8.86	27.2	9.67	34.00	6.83	0.09
既往病史							
IHD	2		1		1		1.00
CHF	2		2		0		0.47
COPD	2		2		0		0.47
DM	7		4		3		1.00
CKD	7		3		4		1.00
HD	1		0		1		1.00
肝病	9		5		4		1.00
癌症	6		1		5		0.14
IS	6		1		5		0.14
类固醇	3		1		2		1.00
高血压	9		4		5		1.00
CVA	5		4		1		0.30
AKI	17		9		8		1.00
Labs							
WBC	17.38		19.0	16.0	15.72	12.3	0.61

	Hgb	9.45	9.16	2.14	9.73	2.45	0.59
	肌酸酐	2.33	1.89	1.03	2.76	1.34	0.12
	pH	7.33	7.34	0.11	7.32	0.12	0.63
[0105]	乳酸盐	5.83	4.59	3.11	7.06	5.16	0.21
	基线血管加压药剂量 <sup>Y</sup>						
	去甲肾上腺素	25.05	17.03	19.80	11.67	30.30	20.37
	加压素	0.04	0.02	0.03	0.02	0.05	0.02

[0106] 结果表示为平均值和SD或数值。<sup>1</sup>采用学生t检验计算连续变量P值。使用Fisher精确检验计算离散变量的P值。<sup>2</sup>安慰剂组中的一名患者对比ATII组中没有患者在开始ATII之前接受苯肾上腺素输注。安慰剂组中的一名患者对比ATII组中没有患者接受肾上腺素。SOFA,序贯器官功能评估;APACHE,急性生理学慢性健康评估II;IHD=缺血性心脏疾病。CHF=充血性心脏衰竭。COPD=慢性阻塞性肺疾病。DM=糖尿病。CKD=慢性肾脏病。HD=血液透析。IS=免疫功能低下的状态。CVA=脑血管意外。AKI=急性肾损伤;Hgb,血红蛋白;NA,表示不分析、不适用或不可用。

[0107] 表2不良事件



器官系统	总共	ATII	安慰剂	P 值
代谢性疾病	16	11	5	
酸毒症		2	3	1.00
碱毒症		4	0	0.09
血液或淋巴疾病	7	3	4	
呼吸系统疾病	6	3	3	
呼吸衰竭恶化		1	3	0.58
哮喘		1	0	1.00
[0108] 心脏疾病	12	7	5	
高血压 <sup>◇</sup>		2	0	0.58
低血压		2	1	1.00
房颤		2	0	0.47
肾疾病 <sup>Y</sup>	7	6	1	
尿排出量减少		3	1	0.58
AKI 恶化		0	2	0.47
其他疾病 <sup>‡</sup>	8	5	3	
MOSF 恶化		2	3	1.00

[0109] <sup>◇</sup>因高血压在两名患者中停止ATII输注。

[0110] <sup>Y</sup>20名患者中的17名表现出预先存在的AKI,其中8名患者接受安慰剂且9名患者接受ATII。在不具有预先存在的AKI的三名患者中,一名患者发展AKI并接受ATII。

[0111] <sup>‡</sup>包括恶化的多器官系统衰竭,发热,下肢水肿和大腿血肿。

[0112] AKI=急性肾损伤。MOSF=多器官系统衰竭。使用Fisher精确检验计算P值。

[0113] 尿排出量、心输出量、中心静脉压和平均动脉压示于表3。两组的30天死亡率对于ATII人群和安慰剂人群相似(50%对60%, $p=1.00$ )。

[0114]

表3 次要指标											
	Hr -2	Hr -1	Hr 0	Hr 1	Hr 2	Hr 3	Hr 4	Hr 5	Hr 6	Hr 7	Hr 8
尿排出量											
ATII	41.7(51.7)	28.6(32.4)	45.9(96.5)	31.1(58.0)	33.7(67.1)	42.6(59.8)	35.9(50.0)	34.4(57.2)	36.1(38.3)	27.2(33.3)	23.8(27.3)
安慰剂	29.5(69.8)	12.4(23.2)	23.5(41.8)	17.5(25.7)	17.0(32.0)	16.3(24.6)	17.0(34.7)	16.8(30.4)	14.8(26.3)	18.0(27.3)	23.0(34.4)
心输出量											
ATII	7.0(2.7)	6.0(3.1)	6.6(2.6)	6.3(2.5)	6.2(2.5)	5.9(2.7)	6.5(2.4)	6.1(2.6)	6.7(3.3)	6.3(2.9)	7.5(3.1)
安慰剂	6.3(1.2)	6.9(2.5)	6.5(1.7)	6.9(1.8)	6.4(1.7)	6.8(3.0)	7.3(2.2)	6.8(1.5)	7.3(1.8)	6.9(2.5)	7.0(2.3)
CVP											
ATII	12.7(5.5)	12.9(7.0)	14.1(8.9)	14.8(7.3)	14.6(7.4)	14.8(8.8)	11.7(3.9)	12.1(4.8)	10.0(2.9)	12.6(4.8)	11.8(3.8)
安慰剂	16.0(3.0)	9.7(2.1)	12.6(7.8)	15.7(9.3)	17.3(9.0)	15.7(7.3)	16.4(8.6)	16.3(6.7)	14.2(6.5)	14.4(7.1)	13.2(5.6)
MAP											
ATII	71.2(13.6)	72.3(11.2)	68.8(7.0)	74.8(8.4)	69.8(8.6)	73.1(12.5)	75.3(14.2)	68.9(8.1)	73.0(10.5)	72.3(11.9)	73.6(11.5)
安慰剂	71.2(9.2)	71.8(6.5)	73.0(12.6)	72.8(9.5)	67.8(6.6)	70.1(6.4)	71.3(7.8)	73.0(4.7)	75.9(9.4)	74.0(10.6)	74.5(13.2)
乳酸盐											
ATII	4.6(3.1)			5.2(4.1)							
安慰剂	7.1(5.2)			5.7(3.9)							

图标：尿排出量 (cc), 心输出量 ( L/min ),CVP = 中心静脉压 ; 所有变量-平均值 (s.d.),\* 表示 p<0.05.

[0115] 进一步的研究表明,被施用仅仅1.25或2.5ng/kg/min血管紧张素II的受试者显示血压上升并维持它,即使在不存在或具有非常低的剂量的儿茶酚胺,如去甲肾上腺素的情

况下。对高输出休克患者的护理标准是用儿茶酚胺和/或加压素维持平均动脉压为65mm Hg。无法维持哺乳动物的血压一段延长的时间一律是致命的。在图4所示的研究中,护理标准是施用去甲肾上腺素。20%的患者响应非常低剂量的血管紧张素II (1.25-2.5ng/kg/min),使得MAP显著上升。按照标准试验方案,减少儿茶酚胺剂量,因为在高输出休克患者中推进MAP超过正常是非标准的。即使完全断掉儿茶酚胺,低剂量的血管紧张素II依然导致MAP>85mm Hg。

[0116] ATII经证明在1-40ng/kg/min剂量范围内是有效的升压药。更具体地,当与护理标准血管加压药物联合使用时,2-10ng/kg/min的起始剂量可以是高输出休克治疗中的适当的起始剂量。

[0117] 虽然研究中的所有患者对ATII输注都有响应,然而观察到显著的异质性。在接受ATII的10名患者中,其中两名具有适度的响应,而两名对ATII非常敏感,这是一个意外的发现。在这两个高度敏感的患者中,按照试验方案滴停去甲肾上腺素输注,并且ATII剂量处于其最低允许剂量5ng/kg/min,尽管去甲肾上腺素滴停,然而患者仍然保持MAP>90mm Hg的高血压。由于高血压不是我们的护理标准的一部分,研究人员停止输注,并断掉ATII。在这两种情况下,迅速重新建立对去甲肾上腺素的需求。

[0118] ATII似乎与其他血管加压药(即儿茶酚胺和加压素)具有协同作用。似乎对于需要去甲肾上腺素和心动过速的患者,ATII特别有用。对于具有严重的低血压的患者,具有不同的作用机制的较低剂量的多种血管加压药可能更有效,并且比大剂量的一种类型的血管加压药(即儿茶酚胺)的毒性低。

[0119] 本研究的多个优势有以下几种。首先,这项研究是具有适当的安慰剂对照组的随机的双盲对照试验。其次,这是实用的设计,因为研究者的意图是招收接受高输出休克护理标准治疗的患者。因此,所有的患者已经接受了先验的适当的监测和治疗干预(包括中心静脉导管,膀胱导管,动脉管路和心输出量监测装置)。在入选本研究之前,对于任何专门的程序设备没有额外的需求。第三,尽管容量治疗,所有入选的患者具有存档的对高剂量血管加压药治疗的需要,如由心脏指数进入标准所证明的。这与在开始血管加压药治疗前解决低血压患者中的容量响应的现行做法保持一致。最后,作为研究方案的一部分,使用数据安全监视器,其具有揭盲数据和评估不良事件以及停止研究的能力,这两者都不发生。

[0120] 接受去甲肾上腺素的感染性休克患者中的ATII输注的开始导致去甲肾上腺素剂量的明显减少。ATII改善具有高输出休克和多种血管加压药的患者的高血压。ATII作为治疗高输出休克的升压剂是有效的。初始剂量可以在2-10ng/kg/min之间。最后,ATII经证明是良好耐受的。

[0121] 本发明的另一个方面尤其涉及包括与一种或多种另外的肽和/或化合物联合的血管紧张素II的制剂(组合物,药物组合物),以及例如,如在多种类型的休克,诸如,例如高输出休克,感染性休克或来自其他形式的休克如心脏骤停或心源性休克的休克中存在的,在需要增加血压(具有低血压)的受试者的治疗中使用那些制剂的方法。上述制剂也可以用于治疗其他疾病,包括急性肾损伤,肝肾综合征(HRS)或静脉曲张出血。

[0122] 具体实施方案包括,例如,血管紧张素II与其它血管加压肽或其类似物或衍生物联合;和血管紧张素II与其它血管加压肽或其类似物或衍生物以及儿茶酚胺联合。另外的实施方案包括任何前述的肽或组合进一步与化合物亚甲蓝联合,化合物亚甲蓝在本文中也

称为3,7-双(二甲氨基)-吩噻嗪-5-鎓氯化物或MB。

[0123] 本发明人已经出乎意料地发现,血管紧张素II与其他血管加压药联合,如与加压素和/或加压素类似物和/或与儿茶酚胺联合使用允许使用比目前作为护理标准施用低得多的剂量的加压素和/或加压素类似物和/或儿茶酚胺,从而降低这些药剂的副作用并提高效率。亚甲蓝也表现出与任何这些药剂的协同作用。即,低剂量的两种或多种这些药剂(与血管紧张素II联合)的组合比这些药剂中的一种的传统的大剂量更有效。

[0124] 本发明的一个方面是包含血管紧张素II或其类似物和至少一种额外的血管加压药和/或亚甲蓝的组合物。这样的组合在本文中有时称为“本发明的多组分组合物”。

[0125] 在本发明的实施方案中,多组分组合物包括下列药剂组合:

[0126] 血管紧张素II+加压素

[0127] 血管紧张素II+加压素+去甲肾上腺素

[0128] 血管紧张素II+加压素+任何儿茶酚胺,

[0129] 亚甲蓝(MB)+血管紧张素II

[0130] MB+血管紧张素II+加压素

[0131] MB+血管紧张素II+加压素+去甲肾上腺素

[0132] MB+血管紧张素II+加压素+任何儿茶酚胺

[0133] 血管紧张素II+特利加压素

[0134] 血管紧张素II+特利加压素+去甲肾上腺素

[0135] 血管紧张素II+特利加压素+任何儿茶酚胺

[0136] 亚甲蓝(MB)+血管紧张素II

[0137] MB+血管紧张素II+特利加压素

[0138] MB+血管紧张素II+特利加压素+去甲肾上腺素

[0139] MB+血管紧张素II+特利加压素+任何儿茶酚胺

[0140] 本发明的另一个方面是包含上述多组分组合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0141] 本发明的另一个方面是在一个或多个容器中包含血管紧张素II和至少一种额外的血管加压药和/或亚甲蓝的试剂盒。

[0142] 本发明的另一个方面是一种方法(例如,用于治疗有需要例如需要血压上升如休克的受试者的方法),包括对受试者施用治疗有效量的多组分组合物,其包含血管紧张素II和至少一种额外的血管加压药和/或亚甲基蓝,或用含有该组合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0143] 正如上面所讨论的,药剂诸如上述药剂可以共同施用,其指两种(或更多种)药剂的任何施用形式,使得第二药剂(或其他(多种)药剂)被施用的同时先前施用的药剂仍然在体内有效(例如,所述两种(或更多种)药剂在患者体内同时有效)。例如,两种(或更多种)药剂可以同时或依序地以同一制剂或单独的制剂施用。在某些实施方案中,不同的药剂可以在彼此的1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此,接受这种治疗的个体可受益于这两种或更多种药剂的组合效果。两种,三种或四种上述药剂可共同施用。

[0144] 用于施用两种或更多种所示药剂的组合物可以采取任何的各种各样的形

式。例如,多种药剂中的两种可以包装在一起并一起施用。在另一个实施方案中,组合物中的一种或多种药剂彼此分开包装,所以它可以独立于其他地施用,例如以单独的静脉输液管。以这种方式,例如,可以单独地控制各个药剂的剂量。在一个实施方案中,例如当患者已经具有心脏骤停的紧急情况时,可以在医院外例如在救护车中对受试者施用例如血管紧张素II,加压素和儿茶酚胺的组合。之后,当患者到达医院后,可以施用药剂的更精确的剂量和组合。

[0145] 上文讨论了血管紧张素II。通过如本文其它地方所讨论的方法可以确定(当与儿茶酚胺,加压素和/或亚甲蓝组合使用时滴定)在多组分施用的情况下对受试者施用的血管紧张素II的剂量。通常,在多组分施用的情况下对受试者施用的血管紧张素II的剂量是约1或1.25ng/kg至约20ng/kg,约1或1.25ng/kg/min至约10ng/kg/min,约1或1.25ng/kg/min至约5ng/kg/min,约0.25ng/kg/min至约20ng/kg/min,约0.25ng/kg/min至约10ng/kg/min,或约0.25ng/kg/min至约5ng/kg/min。在本发明的实施方案中,剂量为约0.25ng/kg/min,约0.5ng/kg/min,约1ng/kg/min,约1.25ng/kg/min,约1.5ng/kg/min,约2ng/kg/min,约2.5ng/kg/min,约3ng/kg/min,约3.5ng/kg/min,约4ng/kg/min,约4.5ng/kg/min,约5ng/kg/min,约5.5ng/kg/min,约6ng/kg/min,约7.5ng/kg/min或约10ng/kg/min。

[0146] 正如上面所讨论的,可以在本发明的方法中使用的儿茶酚胺包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺或苯肾上腺素或麻黄碱。通过如本文其它地方所讨论的方法可以确定(当与血管紧张素II,加压素和/或亚甲蓝组合使用时滴定)在多组分施用的情况下对受试者施用的儿茶酚胺的剂量。通常,在多组分施用的情况下对受试者施用的儿茶酚胺的剂量相当于约0.01mcg/kg/min至约0.1mcg/kg/min(例如,约0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09或0.1mcg/kg/min)的去甲肾上腺素剂量。上文总结了儿茶酚胺的等效剂量。

[0147] 加压素或其任何各种合适的类似物或衍生物可以用于本发明的方法;合适的类似物或衍生物对于技术人员将是明显的。这些合适的类似物或衍生物是:特利加压素、精氨酸加压素、去氨加压素、苯赖加压素、赖氨酸加压素和鸟氨酸加压素。一种合适的类似物特利加压素是加压素的合成的三甘氨酸赖氨酸衍生物,其是一种无活性的前药。它具有升压和抗利尿作用。在静脉(IV)注射之后,在3甘氨酸部分的酶裂解之后释放赖氨酸加压素。通过如本文其它地方所讨论的方法可以确定(当与血管紧张素II、儿茶酚胺和/或亚甲蓝组合使用时滴定)在多组分施用的情况下对受试者施用的加压素或其类似物的剂量。通常,在多组分施用的情况下对受试者施用的加压素的剂量是约0.01U/分钟至约0.04U/分钟(例如,约0.01,约0.02,约0.03或约0.04U/min)。通常,在多组分施用的情况下对受试者施用的特利加压素的剂量是约0.1mg到约1mg,例如约0.1,0.3,0.7或1mg,持续约4-6小时。

[0148] 也可以在本发明的多组分施用方法中对受试者施用亚甲蓝(MB)。亚甲蓝是参与一氧化氮介导的血管舒张的第二信使鸟苷酸环化酶的选择性抑制剂,因此可增强血管加压的作用。作为实验性制药药物,亚甲蓝的国际非专有名称(INN)是亚甲蓝(methylthioninium chloride)。通过如本文其它地方所讨论的方法可以确定(当与血管紧张素II、儿茶酚胺和/或亚甲蓝组合使用时滴定)在多组分施用的情况下对受试者施用的亚甲蓝的剂量。通常,在多组分施用的情况下对受试者施用的亚甲蓝的剂量是约0.01至约3mg/kg,每2-8小时。

[0149] 用低剂量的如上所述的两种或更多种这些药剂(包括血管紧张素II)治疗比这些

药剂中的一种的传统的大剂量更有效。例如,用于施用儿茶酚胺本身的护理标准是在约0.01至约0.3mcg/kg/min的范围内,和用于施用加压素的护理标准是在约0.01至约0.08U/min的范围内。通过组合两种或更多种这些组分,相对于常规护理标准,这些中的任一种减少了至少约20%至约25%,这代表了显著优势。

[0150] 本发明人在本文展示了较小剂量的多种血管收缩剂比大剂量的一种血管加压药更有效地起作用。不希望受任何特定机制的束缚,有人提议这种协同作用至少部分地是由于这样的观察报告,其中加压素和血管紧张素II不同于儿茶酚胺地影响不同的血管床,所以通过攻击不同的目标,这些药剂协同地作用。例如,相比于儿茶酚胺,加压素趋向于引起更多的肠系膜血管收缩,因此,如果患者出现肠系膜缺血,通常停止加压素/加压素类似物。在如肝肾综合征的疾病中,疾病问题是肠系膜血管舒张,并且使用加压素和/加压素类似物来抵消该特定区域血管舒张。

[0151] 本发明的一个实施方案是一种试剂盒,其包含血管紧张素II以及药剂加压素或其类似物(例如特利加压素),和/或儿茶酚胺和/或亚甲蓝中的一种或多种。试剂盒中的药剂可以存在于单独的容器(例如小瓶)中,或两种或更多种药剂可以一起存在于单一容器中。在一个实施方案中,每个容器包含单位剂量的药剂。在其他实施方案中,多剂量单位存在于每个容器中。所述药剂可以是液体形式或它们可以是固体(例如粉末状或冻干形式),其可以在对患者施用前用盐水或类似的稀释溶液重构。例如,在一个实施方案中,以下药剂以固体形式在单个小瓶中存在:约0.25mg至约1mg的儿茶酚胺肾上腺素;约10U至约40U的加压素;和大约0.01微克至约100微克的血管紧张素II。然后,这些成分在使用前悬浮在合适体积的稀释液中。合适的稀释剂和合适量的其它药剂组合对于技术人员将是明显的。

[0152] 本发明的试剂盒可包括用于实施方法,例如重构药剂的固体形式或稀释液体形式的方法的用法说明。本发明的试剂盒的其它任选组成部分包括用于重构药剂的固体形式或稀释药剂的液体形式的合适的缓冲剂或其它稀释剂;或包装材料。试剂盒的试剂可以在这样的容器中,在该容器中试剂是稳定的,例如,以冷冻干燥的形式或粉末形式或在稳定的液体中。

[0153] 本发明的组合物或药物组合物可用于治疗多种疾病或病况中的任一种。这些包括,例如休克,包括感染性休克、心脏骤停导致的休克或心源性休克或高输出休克。其他适应症包括急性肾损伤、肝肾综合征(HRS)和静脉曲张出血。

[0154] 急性肾损伤

[0155] 炎症/败血症患者可能发展急性肾损伤(AKI),部分归因于导致肾小球内低血压的肾小球出球微动脉的血管舒张和GFR丧失。药剂如血管紧张素II和加压素的肠胃外使用导致出球微动脉血管收缩,从而减轻这种效应。

[0156] 肝肾综合征(HRS)

[0157] HRS是这样一种疾病,其中肠系膜血管舒张是如此严重以致血液优先流向肠道并远离肾脏。HRS通常出现在肝硬化患者中。血管紧张素II单独地或与加压素和/或儿茶酚胺联合引起血管收缩和肾功能的随之改善。此外,肝硬化患者通常由于一氧化氮水平增加而具有血管舒张,因此可以用亚甲蓝联合血管紧张素II和加压素(例如特利加压素)和/或儿茶酚胺进行治疗。

[0158] 静脉曲张出血

[0159] 通常由于肝硬化而门静脉高压的患者易于从他们的食管静脉曲张出血。期望的是调配降低门静脉压的药物。用本发明的组合物治疗导致出血降低,所以需要更少的输血或停止出血的程序,并且降低了由所述病况引起的死亡。

[0160] 参考文献

[0161] 1.Vincent JL,De Backer D:Circulatory shock.N Engl J Med 2013,369(18):1726-1734.

[0162] 2.Myburgh JA,Higgins A,Jovanovska A,Lipman J,Ramakrishnan N,Santamaria J,CAT Study investigators:A comparison of epinephrine and norepinephrine incritically ill patients.Intensive Care Med 2008,34(12):2226-2234.

[0163] 3.Rona G:Catecholamine cardiotoxicity.J Mol Cell Cardiol 1985,17(4):291-306.4.Morelli A,Ertmer C,Westphal M,Rehberg S,Kampmeier T,Ligges S,Orecchioni A,D'Egidio A,D'Ippoliti F,Raffone C,Venditti M,Guarracino F,Girardis M,Tritapepe L,Pietropaoli P,Mebazaa A,Singer M:Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial.JAMA 2013,310(16):1683-1691.

[0164] 5.Russell JA,Walley KR,Singer J,Gordon AC,Hebert PC,Cooper DJ,Holmes CL,Mehta S,Granton JT,Storms MM,Cook DJ,Presneill JJ,Ayers D,VASST Investigators:Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock.N Engl J Med 2008,358(9):877-887.

[0165] 6.Basso N,Terragno NA:History about the discovery of the renin-angiotensin system.Hypertension 2001,38(6):1246-1249.

[0166] 7.Struthers AD,MacDonald TM:Review of aldosterone-and angiotensin II-induced target organ damage and prevention.Cardiovasc Res 2004,61(4):663-670.8.Jackson T,Corke C,Agar J:Enalapril overdose treated with angiotensin infusion.Lancet 1993,341(8846):703.

[0167] 9.Trilli LE,Johnson KA:Lisinopril overdose and management with intravenous angiotensin II.Ann Pharmacother 1994,28(10):1165-1168.

[0168] 10.Vincent JL,Moreno R,Takala J,Willatts S,De Mendonca A,Bruining H,Reinhart CK,Suter PM,Thijs LG:The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.Intensive Care Med 1996,22(7):707-710.

[0169] 11.Newby DE,Lee MR,Gray AJ,Boon NA:Enalapril overdose and the corrective effect of intravenous angiotensin II.Br J Clin Pharmacol 1995,40(1):103-104.

[0170] 12.Wray GM,Coakley JH:Severe septic shock unresponsive to noradrenaline.Lancet 1995,346(8990):1604.

[0171] 13.Whiteley SM,Dade JP:Treatment of hypotension in septic

shock.Lancet 1996,347(9001):622.

[0172] 14.Ryding J,Heslet L,Hartvig T,Jonsson V:Reversal of 'refractory septic shock' by infusion of amrinone and angiotensin II in an anthracycline-treated patient.Chest 1995,107(1):201-203.

[0173] 15.Thomas VL,Nielsen MS:Administration of angiotensin II in refractory septic shock.Crit Care Med 1991,19(8):1084-1086.

[0174] 16.Yunge M,Petros A:Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline.Arch Dis Child 2000,82(5):388-389.

[0175] 17.Correa TD,Jeger V,Pereira AJ,Takala J,Djafarzadeh S,Jakob SM:Angiotensin II in Septic Shock:Effects on Tissue Perfusion,Organ Function,and Mitochondrial Respiration in a Porcine Model of Fecal Peritonitis.Crit Care Med 2014.Aug;42(8):e550-9

[0176] 18.Wan L,Langenberg C,Bellomo R,May CN:Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis.Crit Care 2009,13(6):R190.

[0177] 19.Goldsmith SR,Hasking GJ:Effect of a pressor infusion of angiotensin II on sympathetic activity and heart rate in normal humans.Circ Res 1991,68(1):263-268.

[0178] 根据前面所述,本领域技术人员可以容易地确定本发明的基本特征而不脱离其精神和范围,可以进行本发明的更改和修改以使其适应各种用途和条件,并利用本发明至其最大限度。前述优选的具体实施方案应被解释为仅仅是说明性的,而不以任何方式限制本发明的范围。那些本领域的技术人员将认识到或能够使用不超过常规实验确定在此描述的化合物和使用的方法的许多等同物。这些等同物被认为在本发明的范围内,并且由下面的权利要求所覆盖。那些本领域的技术人员也将认识到,本文描述的实施方案的所有组合都在本发明的范围之内。

[0179] 上面引用的所有申请、专利和出版物的全部公开内容,包括2013年12月18日提交的美国临时申请号61/917576,和2014年3月19日提交的美国临时申请号61/955706的美国临时申请,包括附图,在此通过引用以其整体并入,特别是关于对它们所引用的公开内容。



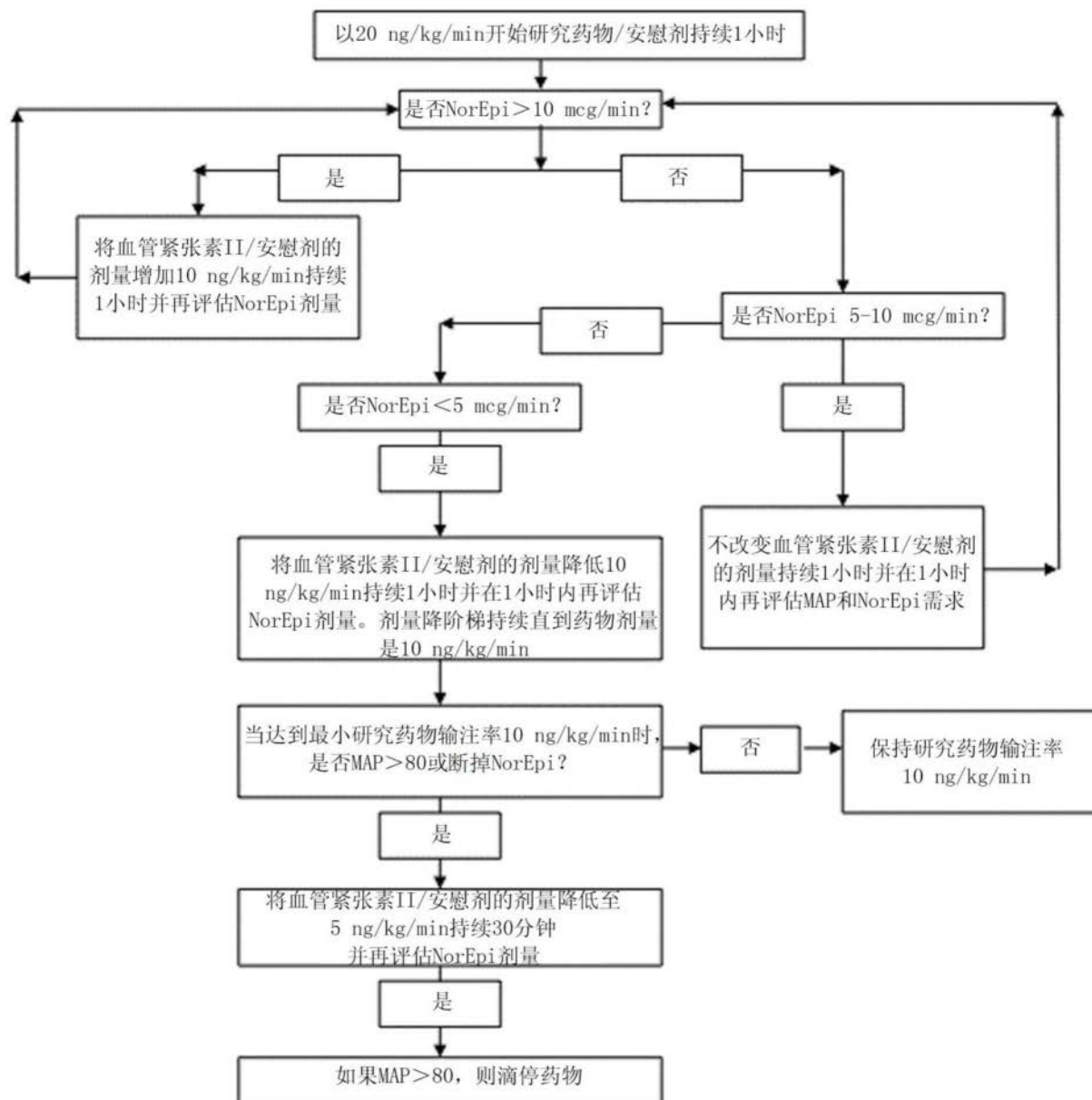


图1

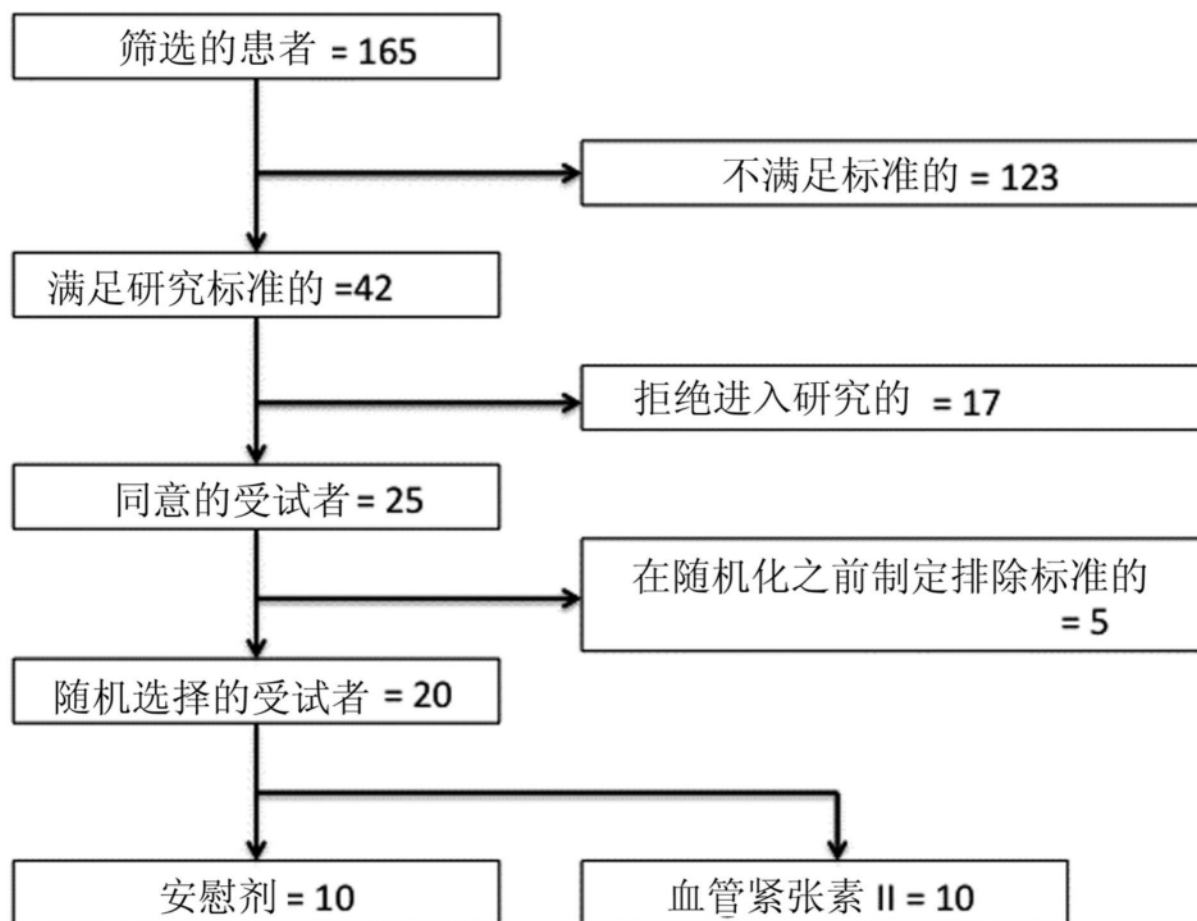


图2

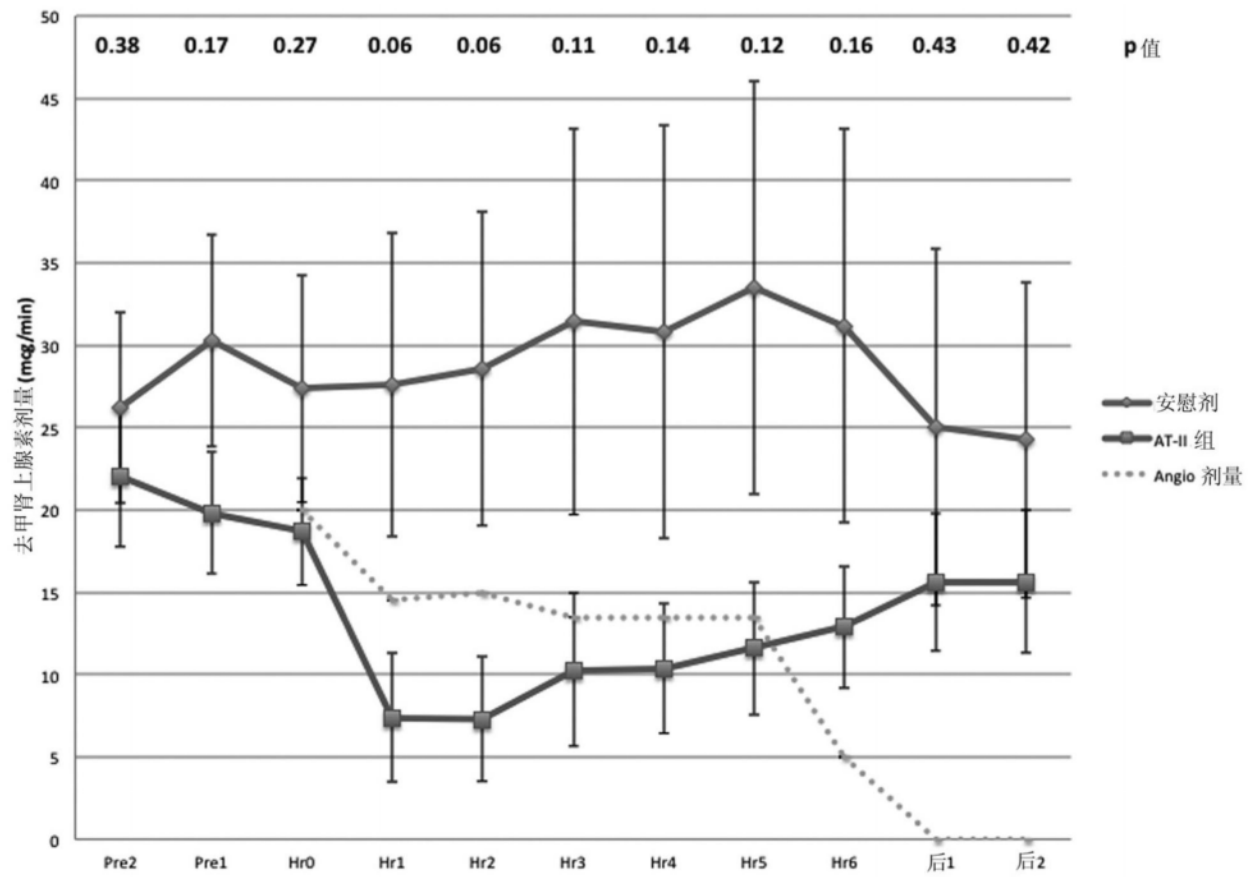


图3

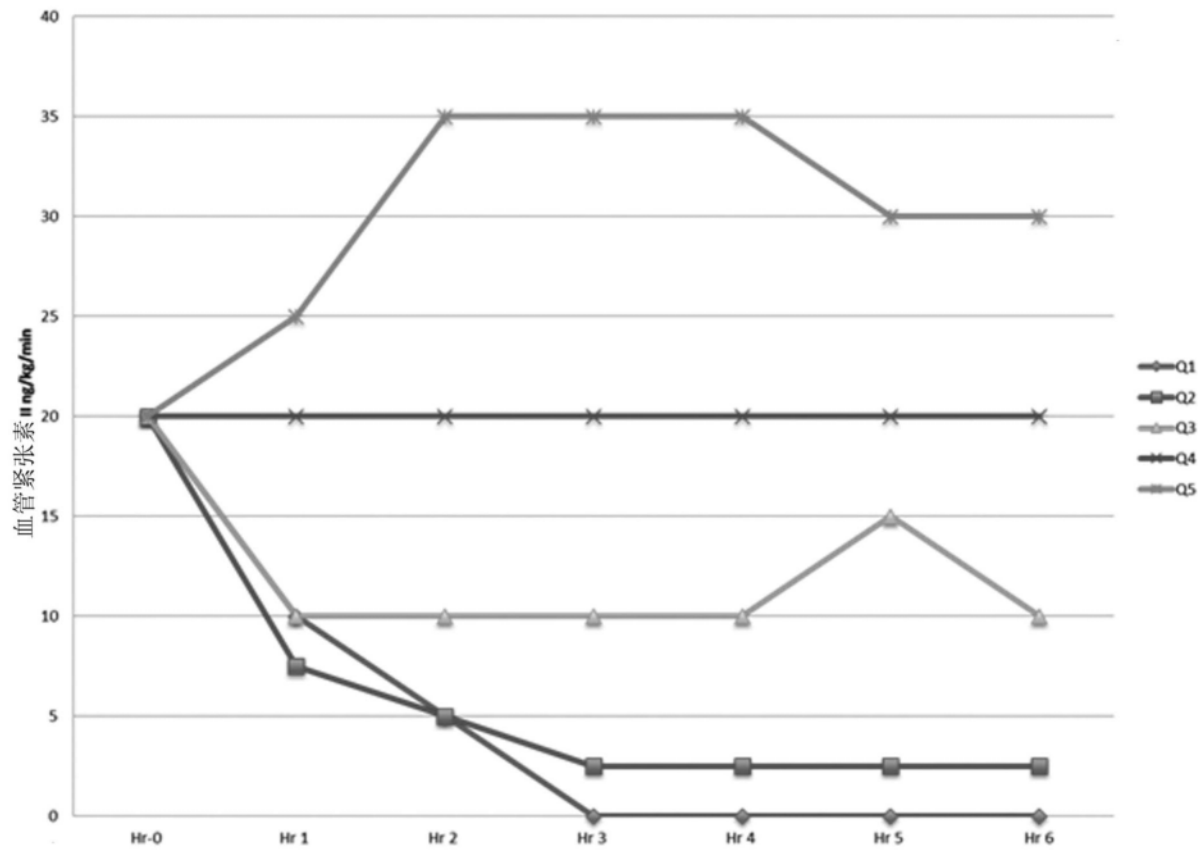


图4