(43) Дата публикации заявки 2020.11.30

(51) Int. Cl. *A61K 38/22* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки 2015.07.08

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТОНИИ

- (31) 62/022,054
- (32) 2014.07.08
- (33) US
- (62) 201692534; 2015.07.08
- **(71)** Заявитель:
 - ЛА ХОЙЯ ФАРМА, ЛЛК (US)
- (72) Изобретатель:

Тидмарш Джордж (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению ангиотензина II в терапевтическом способе для лечения гипотонии, особенно, устойчивой к катехоламину гипотонии.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТОНИИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка притязает на приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/022,054, поданной 8 июля 2014 года, которая включена в данное описание во всей ее полноте в качестве ссылки.

Уровень техники

Гипотония, если не проводить ее лечения, является опасным для жизни заболеванием, возникновение которого обусловлено различными состояниями, такими как травмы, септический шок или реакции на лекарства. Первая линия лечения представляет собой внутривенное введение жидкостей и, если при этом не удается устранить гипотонию, применяются вазопрессоры. Вазопрессором первой ЛИНИИ является инфузия катехоламинов. Катехоламины представляют собой амины, полученные из аминокислоты тирозина и включают эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин), фенилэфрин и дофамин, которые действуют как гормоны и как нейротрансмиттеры, повышающие артериальное давление. Хотя в большинстве эффективны своем катехоламины при лечении гипотонии, некоторые пациенты не реагируют на адекватные дозы и определяются как не восприимчивые к катехоламинам. Среди этих пациентов часто наблюдается высокая смертность при отсутствии приемлемых альтернатив.

Применение высоких доз катехоламинов больными с тяжелой формой гипотонии приводит к неблагоприятному исходу. Например, у стационарных больных 90-дневная смертность составляет 50-93% для пациентов, нуждающихся в норэпинефрине в качестве вазопрессора в дозах, превышающих 0,1 мкг/кг/мин, при этом 94% пациентов, нуждающихся в норэпинефрине в дозах выше 100 мкг/мин, умирают.

Таким образом, необходимы альтернативные методы регулирования артериального давления у пациентов с гипотонией, не восприимчивых к катехоламинам.

Сущность изобретения

II представляет собой пептидный Ангиотензин гормон естественным образом вырабатываемый организмом, который регулирует кровяное давление через вазоконстрикцию реабсорбцию натрия. Гемодинамические эффекты введения ангиотензина II, демонстрирующего значимое влияние на системный и почечный кровотоки, были предметом многочисленных клинических исследований. Изобретение, раскрытое в настоящем документе, описывает способы лечения гипотонии путем введения ангиотензина II пациенту с последующим измерением среднего артериального пациента, и капельного введения пациенту катехоламина и/или ангиотензина II в соответствии с изменением у него кровяного давления.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии, например, устойчивой катехоламинам гипотонии, у нуждающегося в этом пациента, включающим введение пациенту композиции, содержащей ангиотензин II. Термин "устойчивая к катехоламину гипотония", используемый в данном описании, относится к пациентам, которые нуждаются в более чем 15 мкг/кг/мин дофамина, 0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина, или 0,1 мкг/кг/мин эпинефрина в качестве вазопрессора. Дофамин, норэпинефрин и эпинефрин могут вводиться со скоростью выше чем мкг/кг/мин, 0,1 мкг/кг/мин, или 0,1 MKT/KT/MNH, соответственно, но увеличенная скорость коррелируют повышенной смертностью.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии у пациента-человека, получающим катехоламин и имеющим начальное среднее артериальное давление, содержащим: введение пациенту композиции, содержащей ангиотензин II; после определенного периода времени, измерение среднего артериального давления пациента; и, если измеренное среднее артериальное давление равно или выше 75 мм рт.ст., снижение скорости введения катехоламина пациенту. В некоторых таких вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление ниже 75 мм рт.ст., способ содержит увеличение скорости введения ангиотензина II.

Термин "среднее артериальное давление" или "САД" относится κ среднему артериальному давлению в течение одного сердечного цикла.

Термин "катехоламин", как используется в настоящем описании, относится к дофамину, норэпинефрину, фенилэфрину и эпинефрину и их пролекарствам, структурным аналогам или производным, которые вызывают у людей подобные физиологические реакции, например, повышение среднего артериального давления у здоровых людей. В некоторых вариантах осуществления катехоламин может представлять собой дофамин, норэпинефрин или эпинефрин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии у пациента-человека, получающего катехоламин И имеющего начальное среднее артериальное давление, содержащим: введение пациенту композиции, содержащей ангиотензин II; после определенного периода времени, измерение среднего артериального давления пациента; и если, например, среднее артериальное давление равно или выше порогового значения (например, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 или 85 мм рт.ст.), снижение скорости введения катехоламина пациенту. В таких вариантах осуществления, если измеренное некоторых среднее артериальное давление ниже порогового значения, способ содержит увеличение скорости введения ангиотензина II.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии у пациента-человека, получающего катехоламин И имеющего начальное среднее артериальное давление, содержащим: введение пациенту композиции, содержащей ангиотензин II; после определенного периода времени, измерение среднего артериального давления пациента; и если измеренное среднее артериальное давление по меньшей мере на 10 mm рт.ст. превышает исходное среднее артериальное давление, уменьшение скорости введения катехоламина пациенту. В некоторых таких вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление превышает исходное среднее артериальное давление менее чем на

10 мм рт.ст., способ содержит увеличение скорости введения ангиотензина II.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии у пациента-человека, получающего имеющего катехоламин N начальное среднее артериальное давление, содержащим: введение пациенту композиции, содержащей ангиотензин II; после определенного периода времени, измерение среднего артериального давления если измеренное среднее артериальное давление пациента; и превышает (например, по меньшей мере превышает на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 мм рт.ст.) начальное среднее артериальное давление, уменьшение скорости введения катехоламина пациенту. В некоторых таких вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление равно или меньше исходного среднего артериального давления, способ содержит увеличение скорости введения ангиотензина II.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, контексте настоящего изобретения анти-гипотензивные ЧТО лекарственные средства можно вводить любым подходящим способом, но обычно их вводят путем непрерывной инфузии. Соответственно, или уменьшать скорость введения можно увеличивать путем изменения скорости потока внутривенной капельницы, изменения концентрации агента во внутривенной капельнице и т.д. Тем не менее, то, каким образом изменяется скорость введения, будет зависеть от способа введения лекарственного средства. Если лекарственное средство вводят трансмукозально ИЛИ трансдермально, скорость может быть увеличена, например, путем замены на пластырь с более высокой скоростью высвобождения или замены трансдермальной композиции. Если лекарственное средство вводят перорально, скорость может быть увеличена, например, путем перехода к форме с более высокой дозой, введения применения лекарственных дополнительных доз или маоф контролируемым высвобождением с более высокой скоростью высвобождения. Если лекарственное средство вводят

ингаляции, скорость может быть увеличена, например, путем введения дополнительных болюсов, более концентрированного болюса или болюса с более высокой скоростью высвобождения. Другие способы введения (с помощью помпы для подкожной инъекции, суппозиториев и т.д.) можно регулировать аналогичными способами, при этом уменьшать скорость введения можно путем выполнения противоположных действий, что приведет к увеличению скорости введения лекарственного средства.

Ангиотензин II может быть особенно полезным для пациентов, нуждающихся в потенциально опасных дозах вазопрессоров. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии, в которых, перед введением композиции пациент получает в качестве вазопрессора дофамин, добутамин, норэпинефрин, эпинефрин, фенилэфрин, терлипрессин, вазопрессин или мидодрин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии, в котором до начала лечения ангиотензином II состояние сердечно-сосудистой системы пациента по шкале динамической оценки органной недостаточности ("шкала SOFA") оценивается, равным 1 или более. Например, состояние сердечно-сосудистой системы пациента может иметь по шкале SOFA 1, 2, 3 или 4 балла. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состояние сердечно-сосудистой системы пациента имеет по шкале SOFA 2, 3, или 4 балла. В других вариантах осуществления настоящего изобретения состояние сердечно-сосудистой системы пациента имеет по шкале SOFA 3 или 4 балла. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения настоящего изобретения до начала лечения ангиотензином II состояние сердечно-сосудистой системы пациента имеет по шкале SOFA 4 балла.

В некоторых вариантах осуществления до начала введения ангиотензина II пациент получает по меньшей мере 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5 мкг/кг/мин

норэпинефрина. Например, до введения композиции пациент может получать по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина. В других вариантах осуществления до начала введения композиции пациент может получать по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 мкг/мин норэпинефрина.

В качестве альтернативы, гипотонию можно лечить с помощью эпинефрина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по меньшей мере 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5 мкг/кг/мин эпинефрина. Например, до введения композиции пациент может получать по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин эпинефрина. В других вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по меньшей мере, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 мкг/мин эпинефрина.

В качестве альтернативы, гипотонию можно лечить с помощью дофамина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мкг/кг/мин дофамина. Например, до начала введения композиции пациент может получать по меньшей мере 5 мкг/кг/мин дофамина. В других вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по

меньшей мере 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460. 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 470, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400 или 2500 мкг/мин дофамина.

В случае капельного введения ангиотензина ΙI или катехоламина может осуществляться контроль среднего артериального давления пациента. Например, среднее артериальное давление пациента можно контролировать с помощью постоянного внутриартериального катетера или другими подходящими способами. некоторых вариантах осуществления ДО начала введения композиции измеряют начальное среднее артериальное давление, композицию, и через определенный интервал времени дополнительно измеряют среднее артериальное давление. Интервал времени может составлять, например, примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 или 240 минут или примерно 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 часов или более. В предпочтительном варианте интервал времени составляет менее двух часов, наиболее предпочтительно примерно один час или меньше.

В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление соответствует или превышает заданное значение, то скорость введения катехоламина уменьшают.

Заданное значение может быть равно, например, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80 мм рт.ст. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления если измеренное среднее артериальное давление равно или выше 75 мм рт.ст., то скорость введения катехоламина уменьшают.

других вариантах осуществления, если разница между измеренным средним артериальным давлением и начальным средним артериальным давлением достигает ИЛИ превышает заданное значение, то скорость введения катехоламина уменьшают. Заданное значение может быть равно, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или рт.ст. В некоторых предпочтительных осуществления, если измеренное среднее артериальное давление по меньшей мере на 10 мм рт.ст. превышает исходное среднее артериальное давление, скорость введения катехоламина пациенту уменьшают.

Среднее артериальное давление может быть измерено более одного раза; например, среднее артериальное давление может быть измерено 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз или даже может измеряться непрерывно или по существу непрерывно. введения катехоламина Скорость (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) может быть уменьшена в ответ на каждое измерение в зависимости от того, соответствует или превышает измеренное среднее артериальное давление заданное значение. Аналогичным образом, скорость введения катехоламина (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) после измерения может быть увеличена, если измеренное среднее артериальное давление меньше заданного значения. Аналогичным образом, скорость введения катехоламина (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) может быть уменьшена после каждого измерения, если разница между измеренным средним артериальным давлением и начальным средним артериальным давлением меньше заданного значения. Аналогично, введения катехоламина (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) может быть увеличена после каждого

измерения, если разница между измеренным средним артериальным давлением и начальным средним артериальным давлением меньше заданного значения.

В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление пациента равно или превышает 75 скорость TOвведения пациенту катехоламина уменьшают. В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление пациента равно или превышает 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 или 85 мм рт.ст., то скорость введения пациенту катехоламина уменьшают. В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление по меньшей мере 10 мм рт.ст. превышает исходное среднее артериальное давление, скорость введения пациенту катехоламина уменьшают. В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мм рт.ст. выше исходного среднего артериального давления, то скорость введения пациенту катехоламина уменьшают. некоторых вариантах осуществления скорость введения катехоламина уменьшают по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более. Так, например, скорость введения норэпинефринауменьшают по меньшей мере на 15%. В других вариантах осуществления скорость введения катехоламина уменьшают по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления скорость введения катехоламина уменьшают до 0 мкг/кг/мин.

Катехоламины можно вводить капельно, при этом контролируя САД пациента, причем капельное введение можно осуществлять в течение от нескольких минут до нескольких часов. Таким образом, скорость введения катехоламина может быть снижена по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 26%. 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 50%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более в течение примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 или 240 минут или в течение примерно 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 часов или более.

Ангиотензин II является эффективным для увеличения САД пациента при концентрациях выше 1 нг/кг/мин. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ангиотензин II вводят со скоростью, превышающей или равной 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нг/кг/мин. Например, в некоторых вариантах осуществления ангиотензин II вводят со скоростью 5 нг/кг/мин. В других вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения гипотонии, в которых ангиотензин II вводят со скоростью

20 нг/кг/мин. В других вариантах осуществления ангиотензин II вводят со скоростью 40 нг/кг/ин.

Для достижения цели лечения разные пациенты нуждаются в более высоких или более низких скоростях введения ангиотензина II. Скорость введения может быть оптимизирована для разных пациентов путем введения ангиотензина II при начальной скорости и увеличения или уменьшения этой скорости введения. В некоторых случаях, пациенту может быть введен начальный болюс ангиотензина II с последующим введением ангиотензина II с более низкой скоростью. В качестве альтернативы пациенту может быть введен ангиотензин II с низкой скоростью с последующим постепенным ее увеличением. Таким образом, В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно содержит увеличение скорости введения ангиотензина, а в других вариантах осуществления способ дополнительно содержит уменьшение скорости введения ангиотензина. Например, ангиотензин II может вводиться с начальной скоростью, равной примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 нг/кг/мин, и скорость может быть увеличена до конечной скорости примерно 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 8,2, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 нг/кг/мин. В качестве альтернативы, ангиотензин может вводиться с начальной

скоростью, равной примерно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 нг/кг/мин, и скорость может быть уменьшена до конечной скорости, равной примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 1,4, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нг/кг/мин. Ангиотензин II можно вводить капельно, при этом контролируя САД пациента, причем капельное введение можно осуществлять в течение от нескольких минут до нескольких часов. Таким образом, скорость введения ангиотензина ΙI увеличивать или уменьшать в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 или 240 минут или в течение примерно 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19.5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 часов или более.

Ангиотензин II можно вводить до тех пор, пока существует необходимость в поддержании САД выше заданного значения. В качестве альтернативы, ангиотензин может вводиться до тех пор, пока САД пациента не будет поддерживаться при более низкой дозе катехоламина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композицию вводят до тех пор, пока среднее

артериальное давление пациента не будет поддерживаться на уровне 70 мм рт.ст. или выше дозой норэпинефринаменее чем 0,1 мкг/кг/мин, эпинефрина менее чем 0,1 мкг/кг/мин или дофамина менее чем 15 мкг/кг/мин. В других вариантах осуществления изобретения КОМПОЗИЦИЮ вводят непрерывно В течение определенного периода времени, выбранного из менее чем 6 часов; от 6 часов до 24 часов; или, по меньшей мере 24 часов. В других вариантах осуществления изобретения композицию непрерывно в течение по меньшей мере 1-6 дней, например, 1-11 дней.

В способах, раскрытых в данном описании, можно использовать любую подходящую форму или аналог ангиотензина II, который обеспечивает желаемый эффект увеличения САД у людей. В некоторых вариантах осуществления ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8. Предпочтительно, ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления ангиотензин II выбран из 5-L-валин-ангиотензина II; 1-L-аспарагин-5-L-валин-ангиотензина II; 1-L-аспарагин-5-L-изолейцин-ангиотензина II; или 1-L-аспарагин-5-L-изолейцин-ангиотензина II, предпочтительно 5-L-изолейцин-ангиотензина II. Ангиотензин II может быть приготовлен в виде фармацевтически приемлемой соли, например, в виде ацетатной соли.

Композиция может быть приготовлена с различными концентрациями ангиотензина II. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает ангиотензин II в концентрации, равной примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мкг/мл. В других вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает ангиотензин II в концентрации, равной примерно 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24,0, 24,5 или 25,0 мг/мл. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает ангиотензин II в концентрации, равной примерно 2,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция содержит наполнитель, такой как маннит.

В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для парентерального введения, такого как инъекция или внутривенная инфузия, предпочтительно внутривенная инфузия.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сепсис. У пациента может быть септический шок, дистрибутивный шок или кардиогенный шок.

В некоторых вариантах осуществления пациент является млекопитающим, таким как примат, овца, свинья, собака или грызун, предпочтительно пациент является человеком.

Скорость введения ангиотензина II можно регулировать вручную и/или автоматически в ответ на измерения среднего артериального давления пациента, получаемые во время лечения периодически или эпизодически, например, с целью поддержания среднего артериального давления на этом уровне или в пределах заданного диапазона (например, 80-110 мм рт.ст.).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу оценки ответа пациента (например, человека) с гипотонией на лечение ангиотензином II, включающему введение пациенту начальной дозы композиции, содержащей ангиотензин II (которая может представлять собой терапевтическую дозу или субтерапевтическую дозу, например, дозу менее 1 нг/кг/мин или примерно 1 нг/кг/мин), и тестирование пациента на изменение

терапевтического параметра (например, артериального давления). Например, терапевтический параметр пациента может быть оценен перед введением начальной дозы и повторно после введения начальной дозы (например, по меньшей мере через полчаса, предпочтительно по меньшей мере через один час и/или не более чем через 8 часов, предпочтительно не более чем через 6 часов, например, от 1 до 6 часов после введения начальной дозы). Сравнение оценки терапевтического параметра после введения начальной дозы с оценкой перед введением начальной дозы будет указывать на повышение или снижение параметра в результате терапии ангиотензином II. Как правило, повышение артериального давления пациента свидетельствует о положительной реакции на лечение ангиотензином II. В некоторых вариантах осуществления, когда у пациента наблюдается положительный ответ на лечение, способ дополнительно содержит введение дополнительной ангиотензина ΙI пациенту. Если у пациента наблюдается отрицательный ответ (например, снижение артериального давления пациента), пациенту, как правило, не вводят дополнительные дозы ангиотензина II. Если у пациента не наблюдается никакой ответ незначительный способ ИЛИ наблюдается OTBET, может дополнительно содержать введение более высокой, по сравнению с начальной, дозы композиции и дальнейшее тестирование пациента появление ответа более высокую дозу. В на качестве на альтернативы, если у пациента не наблюдается никакой ответ или наблюдается незначительный ответ, пациент может не принимать никаких дополнительных терапевтических доз ангиотензина.

Терапевтическое вещество ангиотензин II

представляет собой Ангиотензин ΙI пептидный гормон вырабатываемый естественным образом в организме, регулирует кровяное давление через вазоконстрикцию реабсорбцию натрия. Гемодинамические эффекты, наблюдаемые при ангиотензина II, были предметом многочисленных введении клинических исследований, демонстрирующих значительное влияние на системный и почечный кровотоки (Harrison-Bernard, LM, renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, (2009) 33 (4): стр. 270-74). Ангиотензин II представляет собой гормон,

продуцируемый ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), которая изменяет артериальное давление путем регуляции сосудистого тонуса гладких мышц и гомеостаза внеклеточной жидкости. Ангиотензин ΙI действует опосредованно сосудистую сеть путем индуцирования вазоконстрикции и задержки натрия и поэтому является целевым объектом многих методов лечения гипертонии. Дополнительно к системным эффектам, ангиотензин II оказывает выраженный эффект на эфферентные артериолы почек, поддерживая клубочковую фильтрацию уменьшении потока крови. Ангиотензин II также регулирует реабсорбцию натрия в почках, стимулируя Na+/H+ обменники в проксимальных канальцах и вызывая высвобождение альдостерона и (Harrison-Bernard, Л.М., The renal вазопрессина angiotensin system. Adv Physiol Educ, 2009. 33(4): ctp. 270-4).

Терапевтическое вещество ангиотензин II, которое может быть использовано в композициях и способах по настоящему изобретению может представлять собой Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-1), также называемый 5-изолейцин-Pro-Phe (SEO ID NO: ангиотензином II. SEQ ID NO: 1 представляет собой окта-пептид, естественным образом присутствующий в организме человека и таких как непарнокопытные, свиньи и других видов, Изолейцин может быть замещен валином с образованием 5-валинангиотензина II, Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe (SEQ ID NO: 2). Также могут быть использованы другие аналоги ангиотензина такие как [Asn¹-Phe⁴]-ангиотензин II (SEQ ID 3), гексапептидный Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (SEQ ID NO: 4), нонапептидный Asn-Arg-Val-Tyr-Tyr-Val-His-Pro-Phe (SEQ ID NO: 5), $[Asn^1-Ile^5-Ile^8]$ -ангиотензин II (SEQ ID NO: 6), $[Asn^1-Ile^5-Ile^5]$ Ala 8]-ангиотензин II (SEQ ID NO: 7), и [ASN 1 -diiodoTyr 4 -Ile 5]ангиотензин II (SEQ ID NO: 8). Для введения модификаций, таких как С-концевое амидирование, ангиотензин ΙΙ может быть синтезирован, например, методом твердофазного синтеза пептидов. Термин "ангиотензин II", в общем случае, предназначен для обозначения любой из этих различных форм, а также NX комбинаций.

II, используемого Последовательность ангиотензина композициях и способах, раскрытых в настоящем описании, может гомологичной последовательностям ангиотензина II, описанным выше. В некоторых аспектах настоящее изобретение включает в себя выделенную, синтетическую или рекомбинантную аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере, на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична 85%, последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и/или 8. варианты указанных последовательностей могут Любые использованы вместо ангиотензина II, как описано в предыдущем параграфе.

В некоторых аспектах композиция, содержащая ангиотензин II, который может быть выбран из 5-валин-ангиотензина II, амида 5-валин-ангиотензина II, 5-L-изолейцин-ангиотензина II и амида 5-L-изолейцин-ангиотензина II или их фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно изготавливается в соответствии действующими правилами надлежащей производственной практики (cGMP). В некоторых аспектах композиция может содержать различные формы ангиотензина II в различных процентных долях, например, смесь гексапептидного и нонапептидного ангиотензина. Композиция, содержащая ангиотензин II может быть пригодной для введения, например, парентерального ДЛЯ инъекции ИЛИ внутривенной инфузии.

Аналогично, терапевтическое вещество ангиотензин II может быть использовано в виде любой подходящей соли, незащищенной формы, ацетилированной формы, деацетилированной формы и/или в вышеуказанных пептидов, форме пролекарства включая пегилированные формы пептидов или конъюгаты, как описано в США 2011/0081371 (включена в публикации патента ссылки). Термин "пролекарство" относится к любому соединениюпредшественнику, которое способно генерировать или высвобождать вышеупомянутый пептид в физиологических условиях. В качестве таких пролекарств могут выступать более крупные пептиды, которые селективно расщепляются с образованием пептида по изобретению. Например, в некоторых аспектах, пролекарство может представлять собой ангиотензиноген, ангиотензин I или

гомологи, из которых может образоваться ангиотензин II под действием определенных эндогенных или экзогенных ферментов. этого, пролекарства включают пептиды с защищенными аминокислотами, например, имеющими защитные группы на одной или более карбоксильных и/или аминогруппах. Подходящими защитными группами для аминогрупп являются бензилоксикарбонильная, третбутоксикарбонильная (BOC), фторфенилметилоксикарбонильная (FMOC), формильная, ацетильная или ацильная группа. Подходящие защитные группы для карбоксильной группы представляют собой сложные эфиры, такие как бензиловые эфиры или трет-бутиловые эфиры. Настоящее изобретение также относится к применению II и/или пептидов-предшественников, имеющих ангиотензина аминокислотные замены, делеции, добавления, причем замены и добавления включают стандартные D и L аминокислоты модифицированные аминокислоты, такие как, например, амидированные и ацетилированные аминокислоты, причем терапевтическая активность базовой последовательности пептида сохраняется на фармакологически полезном уровне.

Дозы терапевтически эффективного вещества

общем случае, ангиотензин II повышает артериальное давление, и для проявления прессорных реакций, аналогичных наблюдаемым у здоровых пациентов, гипотензивным пациентам могут потребоваться более высокие дозы. Композицию, содержащую терапевтическое вещество ангиотензин (например, ангиотензин II), можно вводить со скоростью, достаточной для увеличения артериального давления по меньшей мере примерно на 10-15 мм CT.CT., и, необязательно, меньшей ПО мере вводимое терапевтическое вещество ангиотензин может изменяться в ответ на изменение других физиологических параметров, таких как сосудистое сопротивление, почечный почечное кровоток, фильтрационные фракции, среднее артериальное давление и т.д. СКОРОСТЬ введения терапевтического вещества Например, ангиотензин может составлять вначале от примерно 2 нг/кг/мин до примерно 20 нг/кг/мин и увеличиваться с учетом среднего артериального давления ("САД"). В некоторых аспектах скорость

введения может быть увеличена так, чтобы САД не превышало примерно 70 мм рт.ст., примерно 80 мм рт.ст., примерно 90 мм рт.ст., примерно 100 мм рт.ст., примерно 110 мм рт.ст. и т.д. Например, пациент может быть подсоединен к монитору, который осуществляет непрерывное, периодическое или случайное измерение САД в течение некоторого времени или всего курса лечения. Скорость введения может регулироваться вручную (например, врачом или медсестрой) или автоматически (например, с помощью способного медицинского прибора, регулировать композиции в ответ на значения САД, полученные от монитора) для поддержания САД пациента в пределах требуемого диапазона (например, 80-110 мм рт.ст.) или ниже желаемого порогового значения, например, как указано выше.

Композицию, содержащую терапевтическое вещество ангиотензин можно вводить в течение периода времени, выбранного из по меньшей мере 8 часов; по меньшей мере 24 часов; и от 8 часов до 24 часов. Композицию, содержащую терапевтическое вещество ангиотензин, можно вводить непрерывно в течение по меньшей мере 2-6 дней, например 2-11 дней, непрерывно в течение 2-6 дней, в течение 8 часов в день в период времени по меньшей мере 2-6 дней, например, 2-11 дней. При длительной инфузии может быть полезным период завершения (от нескольких часов до нескольких дней).

Композиция, содержащая терапевтическое вещество ангиотензин, может дополнительно содержать один или дополнительных фармацевтических агентов. Например, ангиотензин ΙI альбумином. может вводиться вместе С Количество вводимого фармацевтического агента может дополнительного варьировать в зависимости от кумулятивного терапевтического включающего терапевтическое эффекта лечения, вещество ангиотензин и дополнительный фармацевтический агент. Например, количество вводимого альбумина может составлять альбумина на килограмм массы тела, вводимого внутривенно в 20 а затем \circ T ДО 40 Г В день. первый день, Другие дополнительные фармацевтические агенты могут представлять собой любой один или более из мидодрина, октреотида, соматостатина,

аналога вазопрессина, орнипрессина терлипрессина, пентоксифиллина, ацетилцистеина, норэпинефрина, мизопростола и т.д. В некоторых аспектах другие натрийуретические пептиды также могут быть использованы в комбинации с терапевтическим веществом ангиотензином для лечения нарушения экскреции натрия, С описанными связанного выше заболеваниями. Например, натрийуретические пептиды могут включать любой тип предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP), натрийуретического пептида С-типа (CNP) и/или натрийуретического пептида дендроаспис и т.д. В комбинации с терапевтическим веществом ангиотензин может быть использовано диуретических соединений для несколько индукции Например в комбинации с терапевтическим веществом ангиотензин для лечения пациента может быть использовано любое одно или более ксантинов, таких как кофеин, теофиллин, теобромин; тиазидов, таких как бендрофлуметиазид, гидрохлоротиазид; калийсберегающих диуретиков, таких как амилорид, спиронолактон, триамтерен, канреноата калия; осмотических диуретиков, таких как глюкоза (особенно при неконтролируемом диабете), маннит; петлевых диуретиков, таких как буметанид, этакриновая кислота, фуросемид, торасемид; ингибиторов карбоангидразы, ацетазоламид, дорзоламид; антагонистов Na-H обменников, таких как дофамин; акваретиков, таких как золотарник, можжевельник; антагонистов аргинин-вазопрессинового рецептора 2, таких как амфотерицин В, лития цитрат; окисляющие соли, такие как CaCl₂, NH₄Cl; этанола, воды И т.Д. Перечень дополнительных фармацевтических агентов, описанных выше, является иллюстративным и может включать любые другие фармацевтические агенты, которые могут быть полезны для лечения гипотонии и связанных с ней состояний.

Вспомогательные вещества

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичному носителю, который

можно вводить пациенту вместе с терапевтически эффективным (например, ангиотензином II) по настоящему веществом изобретению и который не оказывает негативного влияния на фармакологическую активность терапевтически эффективного Термин "фармацевтически приемлемый" означает вещества. нетоксичное вещество, которое не подавляет эффективность биологической активности активного ингредиента (ов). Характеристики носителя будут зависеть от способа введения. Термин "вспомогательное вещество" относится к дополнительному веществу в лекарственном препарате или композиции, которое не является фармацевтически активным ингредиентом.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что выбор любого одного вспомогательного вещества может влиять на выбор любого другого вспомогательного вещества. Например, выбор конкретного вспомогательного вещества препятствовать использованию одного или более дополнительных вспомогательных веществ, поскольку сочетание вспомогательных веществ будет вызывать нежелательные эффекты. Специалист в данной области техники будет в состоянии эмпирически определить, какие вспомогательные вещества, если необходимо, следует включить в композиции по настоящему изобретению. Вспомогательные вещества по настоящему изобретению могут включать, без ограничения, со-растворители, солюбилизирующие агенты, буферы, регулирующие рН агенты, наполнители, поверхностно-активные вещества, инкапсулирующие агенты, регулирующие тоничность агенты, стабилизирующие агенты, защитные средства и модификаторы вязкости. В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению фармацевтически приемлемого носителя.

Солюбилизирующие агенты

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению солюбилизирующего агента. Солюбилизирующие агенты могут быть полезны для увеличения растворимости любого из компонентов состава или композиции, включающей терапевтически эффективное вещество (например, ангиотензин II) или вспомогательное вещество. Солюбилизирующие

агенты, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставляются исключительно в качестве примера солюбилизирующих агентов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. некоторых аспектах солюбилизирующие агенты включают, без спирт, трет-бутиловый ограничения, этиловый спирт, полиэтиленгликоль, глицерин, метилпарабен, пропилпарабен, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и любые ИX фармацевтически приемлемые соли и/или их комбинации.

Регулирующие рН агенты

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по изобретению регулирующего рН агента ДЛЯ регулировки рН композиций. Изменение рН состава или композиции может оказать благотворное влияние, например, на стабильность или растворимость терапевтически эффективного вещества может быть полезным при приеме состава или композиции, подходящей для парентерального введения. Регулирующие рН агенты хорошо известны в данной области техники. Соответственно, регулирующие рН агенты, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера регулирующих рН агентов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. Регулирующие рН агенты могут включать в себя, кислоты и основания. В некоторых регулирующий рН агент включает, без ограничения, уксусную кислоту, соляную кислоту, фосфорную кислоту, гидроксид натрия, карбонат натрия и их комбинации.

Значение рН композиций по настоящему изобретению может быть любым значением рН, которое обеспечивает требуемые свойства состава или композиции. Желательные свойства могут включать, например, стабильность терапевтически эффективного вещества (например, ангиотензина II), более длительное время удержания терапевтически эффективного вещества по сравнению с композициями с другими значениями рН, а также улучшенную эффективность фильтрации. В некоторых аспектах значение рН композиций по настоящему изобретению может составлять от

примерно 3,0 до примерно 9,0, например, от примерно 5,0 до примерно 7,0. В конкретных аспектах значение рН композиций по настоящему изобретению может составлять 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 или 6,5 \pm 0,1.

Буферы

некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции одного или более буферов для буферизации рН. В некоторых аспектах буфер может иметь значение рКа, равное, например, примерно 5,5, примерно 6,0 или примерно Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что соответствующий буфер может быть выбран для включения в композиции по настоящему изобретению на основе значения его рКа и других свойств. Буферы хорошо известны в данной области техники. Соответственно, буферы, описанные в настоящей заявке, составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера буферов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. некоторых аспектах буфер может включать один или более из следующего: Трис, Трис-HCl, калий фосфатный, натрий фосфатный, натрий цитратный, натрий аскорбатный, комбинацию натрий и калий Трис/Трис HCl, натрий бикарбонатный, фосфатного, фосфатный, аргинин гидрохлоридный, гистидин гидрохлоридный, какодилатный, сукцинатный, 2-(N-морфолино) этансульфоновой кислоты (MES), малеатный, бис-трис, фосфатный, карбонатный и любые фармацевтически приемлемые соли и/или их комбинации.

Поверхностно-активные вещества

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению поверхностно-активного вещества. Как правило, поверхностно-активные вещества уменьшают поверхностное натяжение жидкой композиции. Это может обеспечить полезные свойства, такие как более легкая фильтрации. Поверхностно-активные вещества могут действовать как эмульгирующие агенты и/или солюбилизирующие агенты. Поверхностно-активные вещества хорошо известны в данной области

поверхностно-активные техники. Соответственно, вещества, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. Поверхностно-активные МОГУТ быть добавлены, включают, вещества, которые сложные эфиры сорбита, такие как полисорбаты ограничения, (например, полисорбат 20 и полисорбат 80), липополисахариды, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400 и ПЭГ 3000), полоксамеры (например, плюроники), этилен оксиды и полиэтилен (например, тритон X-100), сапонины, фосфолипиды (например, лецитин) и их комбинации.

Регулирующие тоничность агенты

некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению регулирующего тоничность агента. Тоничность жидкой композиции является важным фактором введении композиции пациенту, например, парентерального введения. Таким образом, регулирующие тоничность агенты ОНЖОМ использовать ДЛЯ упрощения приготовления состава или композиции, подходящей для введения. Регулирующие тоничность агенты хорошо известны в данной области регулирующие техники. Соответственно, тоничность агенты, настоящей заявке, не составляют исчерпывающий описанные в перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера регулирующих тоничность агентов, которые могут использованы В КОМПОЗИЦИЯХ ПО настоящему изобретению. Регулирующие тоничность агенты могут быть ионными или неионными и включают, без ограничения, неорганические соли, аминокислоты, углеводы, сахара, сахарные спирты и углеводы. Приводимые в качестве примера неорганические соли могут включать дичопх хлорид калия, сульфат натрия и сульфат натрия, калия. Приводимая в качестве примера аминокислота представляет собой глицин. Приводимые в качестве примера сахара включают сахарные такие глицерин, пропилен гликоль, как, ГЛЮКОЗУ, сахарозу, лактозу или маннит.

Стабилизирующие агенты

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению стабилизирующего агента. Стабилизирующие агенты помогают увеличить стабильность терапевтически эффективного вещества в композициях ПО настоящему изобретению. Это может происходить, например, путем предотвращения уменьшения деградации ИЛИ терапевтически эффективного вещества. Не ограничиваясь рамками какой-либо теории, механизмы увеличения стабильности могут включать секвестрацию терапевтически эффективного вещества из растворителя или ингибирование свободнорадикального окисления антрациклинового соединения. Стабилизирующие агенты в данной техники. Соответственно, известны области стабилизирующие агенты, описанные в настоящей заявке, составляют исчерпывающий перечень, НО предоставлены исключительно в качестве примера стабилизирующих агентов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. Стабилизирующие агенты могут включать, без ограничения, эмульгаторы и поверхностно-активные вещества.

Пути доставки

Композиции по настоящему изобретению могут быть введены множеством обычных способов. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению пригодны для парентерального введения. Эти композиции могут быть введены, например, внутрибрюшинно, внутривенно, внутрипочечно или интратекально. В некоторых композиции ПО настоящему изобретению внутривенно. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что способ введения терапевтически эффективного состава или композиции вещества по настоящему изобретению будет зависеть от таких факторов, как возраст, вес и физическое состояние пациента, подлежащего лечению, а также от заболевания или состояния, подлежащего лечению. Таким образом, для каждого конкретного случая специалист сможет выбрать способ введения, оптимальный для пациента.

Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в данной заявке, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области

техники. Как правило, номенклатура и способы, относящиеся к химии, молекулярной биологии, клеточной биологии и биологии рака, иммунологии, микробиологии, фармакологии и химии белка и нуклеиновых кислот, описанные в настоящей заявке, хорошо известны специалистам и широко применяются в данной области техники.

В данном описании слово "содержать" или варианты, такие "содержащий" следует понимать, как "содержит" или как включающее указанное целое число (или компоненты) или группы целых чисел (или компонентов), без исключения какого-либо другого целого числа (или компонента) или группы целых чисел компонентов). Форма единственного числа подразумевает множественное число, если контекстом в явном виде не подразумевается иное. Термин "включающий" используется для обозначения "включающий, без ограничения". "Включающий" и "включающий, без ограничения" используются как синонимы. Термины "пациент" и "индивидуум" используются как синонимы и относятся к любому животному, являющемуся или не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как человек, приматы, сельскохозяйственные животные (например, коровы, свиньи), домашние животные (например, собаки, кошки) и грызуны (например, мыши, кролики и крысы).

"Примерно" и "приблизительно", как правило, означают приемлемую степень погрешности для измеряемой величины с учетом карактера или точности измерений. Как правило, приведенная в качестве примера степень ошибки находится в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10%, а более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. В качестве альтернативы и в частности в биологических системах, термины "примерно" и "приблизительно" могут означать значения в пределах некоторого порядка величины, предпочтительно в пределах 5-кратного и более, предпочтительно в пределах 2-кратного заданного значения. Численные величины, приведенные в данном документе, являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что термин "примерно" или "приблизительно", когда не указан, может быть выведен логически.

Включение в виде ссылки

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящей заявке, включены в данное описание в виде ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и индивидуально указаны как включенные в виде ссылки. В случае конфликта преимущество будет иметь настоящее описание изобретения, в том числе определения. Хотя конкретные аспекты пациента не обсуждались, вышеуказанное описание является иллюстративным и неограничивающим. Многие вариации станут очевидными специалисту в данной области при рассмотрении этого описания и приведенной ниже формулы изобретения. Полный объем изобретения должен определяться формулой изобретения, полностью включая их эквиваленты, и описанием, включая такие изменения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, включающей ангиотензин II, для лечения гипотонии у пациента-человека, получающего катехоламин и имеющего начальное среднее артериальное давление равное или около 75 мм Hg.

По доверенности