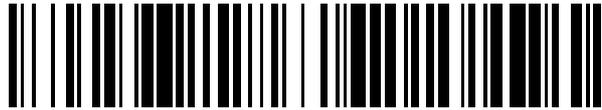


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 749**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08	(2009.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/135	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)
A61P 9/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/US2014/071186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15095535**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14872684 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2986308**

54 Título: **Angiotensina II en combinación para el tratamiento de hipotensión**

30 Prioridad:

18.12.2013 US 201361917576 P
19.03.2014 US 201461955706 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

73 Titular/es:

**THE GEORGE WASHINGTON UNIVERSITY, A
CONGRESSIONALLY CHARTERED NOT-FOR-
PROFIT CORPORATION (100.0%)
Rice Hall, Suite 601, 2121 I Street, NW
Washington, DC 20052, US**

72 Inventor/es:

CHAWLA, LAKHMIR

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 771 749 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Angiotensina II en combinación para el tratamiento de hipotensión

5 **Lista de secuencias**

La presente solicitud contiene una lista de secuencias que se ha entregado electrónicamente en formato ASCII. Dicha copia ASCII, creada el 18 de diciembre de 2014, se llama 123585_375383_SL.txt y tiene un tamaño de 2,166 bytes.

10

Información de antecedentes

Los pacientes críticamente enfermos con choque que requieren vasopresores están en alto riesgo de muerte. El choque de alto gasto (también conocido como choque distributivo) es la forma más común del choque, y con frecuencia se ocasiona mediante septicemia [1]. Cuando se trata el choque con vasopresores, dos clases principales de vasopresores están en el arsenal terapéutico de los intensivistas: catecolaminas y péptidos de tipo vasopresina [1]. Actualmente, ningún tipo específico de vasopresor (*por ejemplo* norepinefrina, vasopresina, dopamina) en comparación con otro vasopresor se ha mostrado que mejora el resultado [2]. Todos los vasopresores tienen limitaciones y efectos secundarios potenciales. Los pacientes tratados con catecolaminas para el choque con frecuencia desarrollan taquifilaxia limitando de ese modo la utilidad de estos agentes, y altas dosis de catecolaminas pueden provocar cardiotoxicidad directa [3]. El potencial tóxico de catecolaminas se ha demostrado recientemente en un ensayo clínico aleatorizado de pacientes con choque séptico tratados con norepinefrina [4]. En este estudio, se mostró que el beta-bloqueo con esmolol mejora la supervivencia en estos pacientes disminuyendo la frecuencia cardíaca. Por tanto, los vasopresores que no son inotrópicos o cronotrópicos pueden ser útiles en pacientes con choque. Un vasopresor de este tipo es vasopresina, que se usa de la manera más común como un adyuvante con catecolaminas. Se ha mostrado que la vasopresina mejora los resultados en pacientes con choque séptico menos grave, pero tiene toxicidad (*por ejemplo* isquemia cardíaca y mesentérica) en altas dosis e interacciona con hidrocortisona [5]. En choque de alto gasto, los pacientes están críticamente enfermos y la presión arterial media no puede mantenerse sin vasopresores. El choque de alto gasto se define como una puntuación de la evaluación secuencial de la función del órgano, *Sequential Organ Function Assessment*, (SOFA) cardiovascular superior a o igual a 3 o 4 así como un índice cardíaco de > 2,4 litros/min/BSA 1,73 m² [10]. En el choque de alto gasto, si no puede mantenerse la presión sanguínea, esto es uniformemente mortal. En pacientes que no pueden mantener su presión sanguínea, la adición de un vasopresor de “rescate” en estas circunstancias podría ser útil.

35

Un subconjunto de pacientes con choque (incluyendo choque de alto gasto y otros tipos de choque) son resistentes a catecolaminas. Es decir, ellos son insensibles (no muestran un aumento apropiado en la presión sanguínea) en respuesta al tratamiento con una dosis de una catecolamina equivalente a una dosis de al menos 0,2 mcg/kg/min de norepinefrina.

40

La angiotensina II (a veces denominada en el presente documento como ATII) es una hormona peptídica que se produce de manera natural con efectos hormonales endocrinos, autocrinos, paracrinos e intracrinos. Es un potente vasoconstrictor directo, que constriñe tanto arterias como venas y aumenta la presión sanguínea [6]. Tiene una semivida en circulación de aproximadamente 30 segundos, pero mientras que en tejido, su semivida puede ser tan larga como 15-30 minutos. ATII aumenta la secreción de ADH y ACTH, y puede potenciar efectos simpáticos mediante acción directa sobre fibras simpáticas postgangliónicas. También actúa sobre la corteza suprarrenal, haciendo que libere aldosterona [6,7]. Se ha informado que altas dosis de angiotensina II inducen efectos secundarios adversos, incluyendo por ejemplo isquemia mesentérica y broncoespasmo.

50

El documento US 2011/0144026 A1 proporciona un método de tratamiento de la baja presión sanguínea que incluye administrar una dosis terapéuticamente eficaz de angiotensina II al paciente.

El ensayo clínico “NCT01393782 on 2013_03_14” propone un estudio de búsqueda de dosis para determinar la viabilidad de la angiotensina II para aumentar la presión arterial media en el choque de alto gasto.

55

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el protocolo de titulación de fármaco de estudio.

60

La figura 2 muestra el diagrama de flujo del paciente.

La figura 3 muestra cambios de dosis de norepinefrina con angiotensina II concurrente.

La figura 4 muestra titulación de dosis de angiotensina II – Quintiles.

65

Descripción de la invención

Esta invención se refiere, entre otros, al hallazgo sorprendente por los presentes inventores de que en respuesta a una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 administrada a sujetos que tienen hipotensión, *por ejemplo*, que muestran choque distributivo (choque de alto gasto), la presión sanguínea puede elevarse hasta un nivel normal (*por ejemplo*, una presión arterial media (MAP) por encima de 65 mm de Hg) y puede mantenerse en este nivel, incluso con bajas dosis de otros agentes tal como vasopresina o catecolaminas (*por ejemplo*, norepinefrina) que se administran generalmente a tales sujetos como estándar de cuidado. La reducción o eliminación de una necesidad de administrar una catecolamina (*por ejemplo*, norepinefrina) se denomina a veces en el presente documento un efecto de ahorro de catecolamina (ahorro de norepinefrina). La administración de bajas dosis de angiotensina II y de una catecolamina tal como norepinefrina reduce efectos secundarios indeseables provocados por estos fármacos. Las altas dosis de catecolaminas pueden ser tóxicas y la reducción de estos efectos tóxicos se ha asociado con una mejora de la supervivencia en paciente con choque. El mantenimiento de la presión sanguínea durante el choque es crítico para la supervivencia. Además de elevar la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la hemodinámica se mejoran o permanecen estables tras la administración de las bajas dosis de angiotensina II.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares “un,” “uno, una” y “el, la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, tratamiento con “una” catecolamina tal como se ha usado anteriormente incluye el tratamiento con uno o más tipos de catecolamina.

El término “aproximadamente” tal como se usa en el presente documento, significa dentro de aproximadamente el 10% del valor indicado, preferentemente más o menos el 5% del valor indicado.

El término “angiotensina II” puede referirse a Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 1] también denominada 5-isoleucina angiotensina II. SEQ ID NO: 1 es un octa-péptido presente de manera natural en seres humanos y otras especies, tales como equinos, cerdos, *etc.* La isoleucina puede estar sustituida por valina para dar como resultado 5-valina angiotensina II, Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 2]. Otros análogos de angiotensina II tal como [Asn¹-Phe⁴]-angiotensina II [SEQ ID NO: 3], hexapéptido Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 4], nonapéptido Asn-Arg-Val-Tyr-Tyr-Val-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 5], [Asn¹-Ileu⁵-Ileu⁸]-angiotensina II [SEQ ID NO: 6], [Asn¹-Ileu⁵-Ala⁸]-angiotensina II [SEQ ID NO: 7] y [Asn¹-diiodoTyr⁴-Ileu⁵]-angiotensina II [SEQ ID NO: 8] también pueden usarse. La angiotensina II puede sintetizarse, por ejemplo, mediante síntesis de péptidos en fase sólida para incorporar modificaciones, tal como amidación en el extremo C-terminal. También pueden añadirse grupos acetato C-terminales. El término “angiotensina II”, sin más especificidad, pretende hacer referencia a cualquiera de estas diversas formas, así como combinaciones de las mismas.

El término “catecolamina”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a dopamina, norepinefrina, epinefrina, fenilefrina, efedrina y sus profármacos, análogos estructurales o derivados que inducen efectos fisiológicos similares en seres humanos, por ejemplo, aumentan la presión arterial media en sujetos humanos sanos. En ciertas realizaciones, la catecolamina puede ser dopamina, norepinefrina, epinefrina, efedrina o fenilefrina.

El término “hipotensión resistente a catecolamina” tal como se usa en el presente documento se refiere a pacientes que requieren más de 15 µg/kg/min de dopamina, 0,1 µg/kg/min de norepinefrina o 0,1 µg/kg/min de epinefrina como vasopresor. La dopamina, norepinefrina y epinefrina pueden administrarse en tasas más altas de 15 µg/kg/min, 0,1 µg/kg/min o 0,1 µg/kg/min, respectivamente, pero tasas elevadas están correlacionadas con un aumento de la mortalidad.

A través de esta memoria descriptiva, la palabra “comprender” o variaciones tales como “comprende” o “que comprende” se entenderán que implican la inclusión de un número entero indicado (o componentes) o grupo de números enteros (o componentes), pero no la exclusión de cualquier otro número entero (o componentes) o grupos de números enteros (o componentes).

El término “que incluye” se usa para querer decir “que incluye pero sin limitarse a.” “Que incluye” y “que incluye pero sin limitarse a” se usan de manera intercambiable.

El término “presión arterial media” o “MAP” se refiere a la presión arterial promedio durante un único ciclo cardíaco.

Tal como se usa en el presente documento, un “sujeto” o “paciente” se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), que incluye ser humano, primate no humano, roedor, *etc.*, que va a ser el receptor de un tratamiento particular. Normalmente, los términos “sujeto” y “paciente” se usan de manera intercambiable en el presente documento en referencia a un sujeto humano.

Agentes terapéuticos de angiotensina II

Angiotensina II es una hormona peptídica producida de manera natural por el cuerpo que regula la presión sanguínea por medio de la vasoconstricción y reabsorción de sodio. Los efectos hemodinámicos de la administración de angiotensina II ha sido el objeto de numerosos estudios clínicos, que demuestran los efectos significativos sobre el flujo sanguíneo sistémico y renal (Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, (2009) 33(4): pág. 270-74). Angiotensina II es una hormona producida por el sistema de renina angiotensina aldosterona (RAAS) que modula la presión sanguínea por medio de la regulación del tono del músculo liso vascular y homeostasis de fluido extracelular. Angiotensina II media sus efectos sobre la vasculatura mediante inducción de la vasoconstricción y retención de sodio. Además de sus efectos sistémicos, angiotensina II tiene un efecto pronunciado sobre las arteriolas eferentes del riñón, manteniendo la filtración glomerular cuando el flujo sanguíneo disminuye. Angiotensina II también regula la reabsorción de sodio en el riñón mediante estimulación de intercambiadores de Na⁺/H⁺ en el túbulo proximal e induciendo la liberación de aldosterona y vasopresina (Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv Physiol Educ, 2009. 33(4): pág. 270-4.).

La secuencia de angiotensina II usada en las composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento puede ser homóloga a las secuencias de angiotensina II descritas anteriormente. En ciertos aspectos, la invención incluye secuencias de aminoácidos asiladas, sintéticas o recombinantes que son idénticas al menos en un 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100% a SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y/u 8. Cualquier secuencia variante de este tipo puede usarse en lugar de una angiotensina II tal como se ha descrito en el párrafo anterior.

En algunos aspectos, la angiotensina II puede seleccionarse de 5-valina angiotensina II, 5-valina angiotensina II amida, 5-L-isoleucina angiotensina II y 5-L-isoleucina angiotensina II amida, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, preferentemente preparada en buenas condiciones de preparación actuales (cGMP). En algunos aspectos, la composición para uso puede incluir diferentes formas de angiotensina II en diferentes porcentajes, por ejemplo, una mezcla de hexapéptido y nonapéptido de angiotensina. La composición para uso en el tratamiento de un sujeto que tiene choque de alto gasto y que está en tratamiento con una catecolamina o vasopresina que comprende angiotensina II puede ser adecuada para la administración parenteral, por ejemplo, para inyección o infusión intravenosa.

De manera similar, un agente terapéutico de angiotensina II puede usarse como cualquier sal adecuada, forma desprotegida, forma acetilada, forma desacetilada y/o forma profármaco de los péptidos mencionados anteriormente, incluyendo formas pegiladas de los péptidos o conjugados tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 7.666.408. El término "profármaco" se refiere a cualquier compuesto precursor que puede generar o liberar el péptido mencionado anteriormente en condiciones fisiológicas. Tales profármacos pueden ser péptidos más grandes que se escinden de manera selectiva con el fin de formar el péptido de la invención. Por ejemplo, en algunos aspectos, el profármaco puede ser angiotensina I o sus homólogos que pueden dar como resultado angiotensina II mediante la acción de ciertas enzimas endógenas o exógenas. Los profármacos adicionales incluyen péptidos con aminoácidos protegidos, por ejemplo, que tienen grupos protectores en uno o más grupos de ácido carboxílico y/o amino. Los grupos protectores adecuados para grupos amino son el grupo bencioxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo (BOC), fluorenilmetiloxycarbonilo (FMOC), formilo y acetilo o acilo. Los grupos protectores adecuados para el grupo ácido carboxílico son ésteres tal como ésteres bencílicos o ésteres t-butílicos. La presente invención también contempla el uso de angiotensina II y/o péptidos precursores que tienen sustituciones, deleciones, adiciones de aminoácidos, incluyendo las sustituciones y adiciones los aminoácidos D y L estándares y aminoácidos modificados, tal como, por ejemplo, aminoácidos amidados y acetilados, en el que la actividad terapéutica de la secuencia peptídica base se mantiene a un nivel farmacológicamente útil.

Indicaciones

Los compuestos para uso de la invención pueden usarse para tratar un sujeto que muestra una variedad de tipos de choque, tal como, *por ejemplo*, choque de alto gasto, choque séptico o choque a partir de paro cardíaco o choque cardiogénico. Otros estados que pueden tratarse con las bajas dosis de angiotensina II indicadas incluyen lesión aguda de riñón (AKI), síndrome hepatorenal (HRS) y hemorragia por varices.

Dosis de la sustancia terapéuticamente eficaz

En general, la angiotensina II aumenta la presión sanguínea, y los pacientes que son hipotensos pueden requerir dosis más grandes para mostrar respuestas similares a las observadas en pacientes normales. La composición que incluye el agente terapéutico de angiotensina (por ejemplo, angiotensina II) puede administrarse en una tasa suficiente para lograr una presión sanguínea diana. Por ejemplo, un paciente puede acoplarse a un monitor que proporciona mediciones continuas, periódicas u ocasionales de MAP.

La cantidad precisa de un fármaco que va a administrarse a un mamífero para el tratamiento de hipotensión y choque depende de numerosos factores conocidos por el experto en la técnica, tales como el agente que va a

administrarse, el estado general del paciente, el estado que a tratarse, la duración deseada de uso, el tipo de mamífero, el método de administración, etc.

5 La dosis de angiotensina II puede administrarse en una tasa de 2 - 10 ng/kg/min. Se da a conocer
 10 adicionalmente que la dosis puede ser desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 100
 ng/kg/min, *por ejemplo*, desde aproximadamente 10 ng/kg/min hasta aproximadamente 50 ng/kg/min, desde
 aproximadamente 20 ng/kg/min hasta aproximadamente 40 ng/kg/min, desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min
 hasta aproximadamente 20 ng/kg/min, desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 10
 15 ng/kg/min, desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 5 ng/kg/min, desde
 aproximadamente 1,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 20 ng/kg/min, de aproximadamente 1,25 ng/kg/min
 hasta aproximadamente 10 ng/kg/min o desde aproximadamente 1,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 5
 ng/kg/min. En realizaciones de la invención, la dosis es 20 ng/kg/min. Se da a conocer que la dosis que va a
 administrarse puede ser de aproximadamente 0,25 ng/kg/min, aproximadamente 0,5 ng/kg/min,
 aproximadamente 1 ng/kg/min, aproximadamente 1,25 ng/kg/min, aproximadamente 1,5 ng/kg/min. Son
 20 realizaciones de la invención 2 ng/kg/min, aproximadamente 2,5 ng/kg/min, aproximadamente 3 ng/kg/min,
 aproximadamente 3,5 ng/kg/min, aproximadamente 4 ng/kg/min, aproximadamente 4,5 ng/kg/min,
 aproximadamente 5 ng/kg/min, aproximadamente 5,5 ng/kg/min, aproximadamente 6 ng/kg/min,
 aproximadamente 7,5 ng/kg/min o 10 ng/kg/min.

20 La figura 4 y los ejemplos indican que sujetos con choque de alto gasto que requieren altas dosis de
 catecolamina (en el caso dado como ejemplo, norepinefrina) a los que se administra tal poco como 1 ng/kg/min
 (no de acuerdo con la invención) o 2,5 ng/kg/min de angiotensina II muestran un aumento de la presión
 sanguínea y la mantienen, incluso en ausencia de, o con muy baja dosis de, norepinefrina. En el estudio ilustrado
 25 en la figura 4, los sujetos que requieren altas dosis de norepinefrina (> 0,2 mcg/kg/min) respondieron a dosis baja
 de angiotensina II, de manera que se suspendió la norepinefrina y el efecto de angiotensina II convirtió estos
 pacientes de hipotensos a hipertensos.

La administración de dosis puede durar desde aproximadamente 0,25 horas hasta aproximadamente 120 horas,
 30 *por ejemplo*, desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 7 horas, 2 horas hasta aproximadamente 6
 horas, o aproximadamente 3 horas hasta aproximadamente 5 horas.

El régimen terapéutico puede iniciarse dentro de, *por ejemplo*, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24
 horas, 48 horas o 72 horas, después de la aparición de síntomas agudos.

35 Formulaciones

Las formulaciones adecuadas (composiciones farmacéuticas) para la administración de un fármaco dependerán
 del modo de administración. Por ejemplo, las formulaciones adaptadas para la administración parenteral pueden
 40 comprender una preparación acuosa estéril, preferentemente isotónica con la sangre del receptor. Esta
 preparación acuosa puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o
 humectantes y agentes de suspensión adecuados. Es ilustrativa de una preparación producida de un modo
 convencional de este tipo la formulación acuosa, Remestyp (terlipresina). La preparación también puede ser una
 solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente, por ejemplo como una solución en 1,3-
 45 butanodiol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica, que son diluyentes aceptables a
 modo de ejemplo. Pueden emplearse aceites fijados, estériles como disolvente o medio de suspensión. También
 pueden usarse aceites fijados blandos, incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos, y ácidos grasos, tal como
 ácido oleico. La mayoría de los agentes descritos en el presente documento están comercialmente disponibles y
 pueden obtenerse fácilmente de fuentes comerciales.

50 Excipientes

Las composiciones farmacéuticas para uso de la presente invención pueden contener también diluyentes,
 cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizadores y otros materiales bien conocidos en la técnica. El
 término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo no tóxico que puede administrarse a un
 55 paciente, junto con una sustancia terapéuticamente eficaz (tal como angiotensina II) de esta invención, y que no
 destruye la actividad farmacológica de la sustancia terapéuticamente eficaz. El término "farmacéuticamente
 aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del (de los)
 principio(s) activo(s). Las características del vehículo dependerán de la vía de administración. El término
 "excipiente" se refiere a un aditivo en una formulación o composición que no es un principio farmacéuticamente
 60 activo.

Un experto en la técnica apreciaría que la elección de un excipiente cualquiera puede influir en la elección de
 cualquier otro excipiente. Por ejemplo, la elección de un excipiente particular puede impedir el uso de uno o más
 65 excipientes adicionales ya que la combinación de excipientes produciría efectos indeseables. Un experto en la
 técnica podría determinar de manera empírica qué excipientes, si los hubiera, incluir en las composiciones de la
 invención. Los excipientes de la composición para uso de la invención pueden incluir, pero no se limitan a, co-

disolventes, agentes de solubilización, tampones, agentes de ajuste de pH, agentes espesantes, tensioactivos, agentes de encapsulación, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes estabilizadores, agentes protectores y agentes modificadores de la viscosidad. En algunos aspectos, puede ser beneficioso incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable en las composiciones de la invención.

5

Agentes de solubilización

En algunos aspectos, puede ser beneficioso incluir un agente de solubilización en las composiciones para uso de la invención. Los agentes de solubilización pueden ser útiles para aumentar la solubilidad de cualquiera de los componentes de la formulación o composición, que incluye una sustancia terapéuticamente eficaz (por ejemplo, angiotensina II) o un excipiente. Los agentes de solubilización descritos en el presente documento no están destinados a constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan meramente como agentes de solubilización a modo de ejemplo que pueden usarse en las composiciones de la invención. En ciertos aspectos, los agentes de solubilización incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, alcohol terc-butílico, polietilenglicol, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y cualquier sal farmacéuticamente aceptable y/o combinaciones de los mismos.

10

15

Agentes de ajuste del pH

En algunos aspectos, puede ser beneficioso ajustar el pH de las composiciones incluyendo un agente de ajuste del pH en las composiciones para el uso de la invención. Modificar el pH de una formulación o composición puede tener efectos beneficiosos sobre, por ejemplo, la estabilidad o solubilidad de una sustancia terapéuticamente eficaz o puede ser útil en la preparación de una formulación o composición adecuada para administración parenteral. Los agentes de ajuste de pH se conocen bien en la técnica. Por consiguiente, los agentes de ajuste de pH descritos en el presente documento no están destinados a constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan meramente como agentes de ajuste de pH a modo de ejemplo que pueden usarse en las composiciones de la invención. Los agentes de ajuste de pH pueden incluir, por ejemplo, ácidos y bases. En algunos aspectos, un agente de ajuste de pH incluye, pero no se limita, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, carbonato de sodio y combinaciones de los mismos.

20

25

30

El pH de las composiciones para uso de la invención puede ser cualquier pH que proporciona propiedades deseables para la formulación o composición. Las propiedades deseables pueden incluir, por ejemplo, estabilidad de sustancia terapéuticamente eficaz (por ejemplo, angiotensina II), aumento de retención de sustancia terapéuticamente eficaz en comparación con composiciones con otros pH, y aumento de eficacia de filtración. En algunos aspectos, el pH de las composiciones de la invención puede ser de desde aproximadamente 3,0 hasta aproximadamente 9,0, por ejemplo, desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 7,0. En aspectos particulares, el pH de las composiciones de la invención puede ser 5,5±0,1, 5,6±0,1, 5,7±0,1, 5,8±0,1, 5,9±0,1, 6,0±0,1, 6,1±0,1, 6,2±0,1, 6,3±0,1, 6,4±0,1, o 6,5±0,1.

35

40

Tampones

En algunos aspectos, puede ser beneficioso tamponar el pH incluyendo uno o más tampones en las composiciones. En ciertos aspectos, un tampón puede tener un pKa de, por ejemplo, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6,0, o aproximadamente 6,5. Un experto en la técnica apreciaría que un tampón apropiado puede seleccionarse para la inclusión en la composición para uso de la invención basándose en su pKa y otras propiedades. Los tampones se conocen bien en la técnica. Por consiguiente, los tampones descritos en el presente documento no están destinados a constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan meramente como tampones a modo de ejemplo que pueden usarse en la composición para uso de la invención. En ciertos aspectos, un tampón puede incluir uno o más de lo siguiente: Tris, Tris HCl, fosfato de potasio, fosfato de sodio, citrato de sodio, ascorbato de sodio, combinaciones de fosfato de sodio y de potasio, Tris/Tris HCl, bicarbonato de sodio, fosfato de arginina, clorhidrato de arginina, clorhidrato de histidina, cacodilato, succinato, ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), maleato, bis-tris, fosfato, carbonato y cualquier sal farmacéuticamente aceptable y/o combinaciones de los mismos.

45

50

55

Tensioactivos

En algunos aspectos, puede ser beneficioso incluir un tensioactivo en la composición para uso de la invención. Los tensioactivos, en general, reducen la tensión superficial de una composición líquida. Esto puede proporcionar propiedades beneficiosas tal como un aumento de la facilidad de filtración. Los tensioactivos también pueden actuar como agentes emulsionantes y/o agentes de solubilización. Los tensioactivos se conocen bien en la técnica. Por consiguiente, los tensioactivos descritos en el presente documento no están destinados a constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan meramente como tensioactivos a modo de ejemplo que pueden usarse en la composición para uso de la invención. Los tensioactivos que pueden incluirse incluyen, pero no se limitan a, ésteres de sorbitano tal como polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80), lipopolisacáridos, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400 y PEG 3000), poloxámeros (es decir, plurónicos), óxidos de etileno y poli(óxidos de etileno) (por ejemplo, Triton X-100), saponinas, fosfolípidos (por ejemplo,

60

65

lecitina), y combinaciones de los mismos.

Agentes de ajuste de la tonicidad

- 5 En algunos aspectos, puede ser beneficioso incluir un agente de ajuste de la tonicidad en la composición para uso de la invención. La tonicidad de una composición líquida es una importante consideración cuando se administra la composición a un paciente, por ejemplo, mediante administración parenteral. Los agentes de ajuste de la tonicidad, por tanto, pueden usarse para ayudar a preparar una formulación o composición adecuada para la administración. Los agentes de ajuste de la tonicidad se conocen bien en la técnica. Por consiguiente, los
- 10 agentes de ajuste de la tonicidad descritos en el presente documento no están destinados a constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan meramente como agentes de ajuste de la tonicidad a modo de ejemplo que pueden usarse en la composición para uso de la invención. Los agentes de ajuste de la tonicidad pueden ser iónicos o no iónicos e incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, aminoácidos, hidratos de carbono, azúcares, alcoholes de azúcar e hidratos de carbono. Las sales inorgánicas a modo de ejemplo pueden incluir
- 15 cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio y sulfato de potasio. Un aminoácido a modo de ejemplo es glicina. Los azúcares a modo de ejemplo pueden incluir alcoholes de azúcar tales como glicerol, propilenglicol, glucosa, sacarosa, lactosa y manitol.

Agentes de estabilización

- 20 En algunos aspectos, puede ser beneficioso incluir un agente de estabilización en la composición para uso de la invención. Los agentes de estabilización ayudan a aumentar la estabilidad de una sustancia terapéuticamente eficaz en la composición para uso de la invención. Esto puede producirse, por ejemplo mediante reducción de la degradación o prevención de la agregación de una sustancia terapéuticamente eficaz. Sin querer estar unido a ninguna teoría, los mecanismos para potenciar la estabilidad pueden incluir el secuestro de la sustancia terapéuticamente eficaz de un disolvente o inhibir la oxidación por radicales libres del compuesto de antraciclina. Los agentes de estabilización se conocen bien en la técnica. Por consiguiente, los agentes de estabilización descritos en el presente documento no están destinados a constituir una lista exhaustiva, sino que se proporcionan meramente como agentes de estabilización a modo de ejemplo que pueden usarse en la
- 25 composición para uso de la invención. Los agentes de estabilización pueden incluir, pero no se limitan a, emulsionantes y tensioactivos.

Modos de administración

- 35 La administración de angiotensina II o una catecolamina puede ser mediante cualquier vía conveniente, *por ejemplo* intravenosa (usando o bien un bolo o bien mediante una infusión continua), intramuscular, subcutánea o inhalación. La angiotensina II y la catecolamina pueden administrarse juntas o de manera independiente.

- 40 La composición para uso de la invención puede administrarse en una variedad de rutas convencionales. En algunos aspectos, la composición para uso de la invención es adecuada para la administración parenteral. Esta composición para uso puede administrarse, por ejemplo, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intrarrenal o por vía intratecal. En algunos aspectos, la composición para uso de la invención se inyecta por vía intravenosa. Un experto en la técnica apreciaría que un método de administración de una formulación o composición de sustancia terapéuticamente eficaz para uso de la invención dependería de factores tal como la
- 45 edad, el peso y el estado físico del paciente que está tratándose y la enfermedad o estado que está tratándose. El trabajador experto sería capaz, por tanto, de seleccionar un método de administración óptimo para un paciente en base individualizada.

- 50 A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados en esta solicitud tendrán los significados que se entienden comúnmente por los expertos en la técnica. Generalmente, la nomenclatura y técnicas en relación a la química, biología molecular, biología celular y del cáncer, inmunología, microbiología, farmacología y química de proteínas y de ácidos nucleicos, descritos en el presente documento, son aquéllas bien conocidas y comúnmente usadas en la técnica.

Métodos relacionados con la administración de la angiotensina II

- Un aspecto de la invención es una composición para uso administrada a un sujeto que tiene choque de alto gasto (*por ejemplo*, choque de alto gasto resistente a catecolamina) y que experimenta tratamiento con una catecolamina en una dosis equivalente a al menos aproximadamente 0,2 mcg/kg/min de norepinefrina, una dosis
- 60 de angiotensina II que es eficaz para elevar la presión sanguínea del sujeto hasta una presión arterial media (MAP) de por encima de 65 mm de Hg, y que es eficaz para reducir la dosis de la catecolamina requerida para mantener una MAP de por encima de 65 mm de Hg hasta el equivalente de aproximadamente 0,05-0,2 mcg/kg/min de norepinefrina o inferior.

- 65 Otro aspecto de la divulgación es un método que comprende administrar a un sujeto que tiene choque de alto gasto (*por ejemplo*, choque de alto gasto resistente a catecolamina) y que experimenta tratamiento con una

catecolamina en una dosis equivalente a al menos aproximadamente 5 mcg/min de norepinefrina, una dosis de angiotensina II que es eficaz para elevar la presión sanguínea del sujeto hasta una presión arterial media (MAP) por encima de aproximadamente 80 mm de Hg, y que es eficaz para reducir la dosis de la catecolamina requerida para mantener una MAP por encima de aproximadamente 80 mm de Hg hasta el equivalente de

5 menos de aproximadamente 5-10 mcg/min de norepinefrina. En ciertas realizaciones de este tipo, la dosis de angiotensina II es al menos aproximadamente 20 ng/kg/min.

En diversas realizaciones, la dosis de angiotensina II es eficaz para reducir la dosis de la catecolamina requerida para mantener una MAP de por encima de 65 mm de Hg hasta el equivalente de aproximadamente 0,05 mcg/kg/min de norepinefrina o inferior.

10

En realizaciones de la invención,

a. la catecolamina es norepinefrina, o

15

b. la catecolamina es epinefrina y la dosis equivalente a 0,1 mcg/kg/min de norepinefrina es 0,1 mcg/kg/min; o

c. la catecolamina es dopamina y la dosis equivalente a 0,1 mcg/kg/min de norepinefrina es 15 mcg/kg/min; o

20

d. la catecolamina es fenilefrina y la dosis equivalente a 0,1 mcg/kg/min de norepinefrina es 1,0 mcg/kg/min.

Se da a conocer que la dosis de angiotensina II es desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 10 ng/kg/min, desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 5 ng/kg/min; aproximadamente 1 ng/kg/min; aproximadamente 2 ng/kg/min o aproximadamente 3 ng/kg/min.

25

Otro aspecto de la invención es una composición para uso administrada a un sujeto que tiene choque de alto gasto (*por ejemplo*, choque de alto gasto resistente a catecolamina) y que experimenta tratamiento con una catecolamina en una dosis equivalente a al menos aproximadamente 0,2 mcg/kg/min de norepinefrina, una dosis de angiotensina II que es eficaz para elevar la presión sanguínea del sujeto hasta una MAP de por encima de 65 mm de Hg, y que es eficaz para reducir la dosis de la catecolamina requerida para mantener una MAP de aproximadamente 0,05 mcg/kg/min norepinefrina o inferior, que comprende además identificar el sujeto (seleccionar un sujeto) como que pertenece al subconjunto de sujetos que son suficientemente sensibles a angiotensina II, de modo que una dosis de angiotensina II de aproximadamente 0,25 ng/kg/min (no de acuerdo con la invención) hasta aproximadamente 5 ng/kg/min sea eficaz para reducir la cantidad de norepinefrina requerida para mantener una presión arterial media (MAP) por encima de 65 mm de Hg hasta aproximadamente 0,05 mcg/kg/min de epinefrina o inferior, mediante titulación de la cantidad de angiotensina con respecto a una dosis fijada de norepinefrina; y continuar administrando angiotensina II al sujeto, en la dosis determinada como anteriormente.

30

35

En diversas realizaciones de la invención, la composición para uso y la catecolamina pueden administrarse por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea o mediante inhalación; y pueden administrarse juntas o de manera independiente.

40

Otro aspecto de la divulgación es un método que comprende administrar a un sujeto que tiene choque (*por ejemplo*, choque séptico o choque de otras causas, tal como paro cardíaco o choque cardiogénico) y que experimenta tratamiento con una catecolamina en una dosis equivalente a al menos aproximadamente 0,2 mcg/kg/min de norepinefrina, una dosis de angiotensina II que es eficaz para elevar la presión sanguínea del sujeto hasta una MAP de aproximadamente 65 mm de Hg o superior, y que es eficaz para reducir la dosis de la catecolamina requerida para mantener una MAP de aproximadamente 65 mm de Hg hasta el equivalente de aproximadamente 0,05-0,2 mcg/kg/min de norepinefrina o inferior, o hasta el equivalente de aproximadamente 0,05 mcg/kg/min de norepinefrina o inferior.

45

50

En realizaciones preferidas de la invención, el sujeto es un ser humano.

En ciertas realizaciones, la angiotensina II y la catecolamina se administran de manera conjunta. Tal como se usa en el presente documento, la frase "administración conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de dos agentes de manera que el segundo agente se administra mientras que el agente administrado previamente es todavía eficaz en el organismo (*por ejemplo*, los dos agentes son eficaces de manera simultánea en el paciente, que puede incluir efectos sinérgicos de los dos agentes). Por ejemplo, los dos agentes pueden administrarse o bien en la misma formulación o en formulaciones separadas, o bien de manera concomitante o de manera secuencial. En ciertas realizaciones, los diferentes agentes pueden administrarse en el intervalo de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, o una semana uno de otro. Por tanto, un individuo que recibe un tratamiento de este tipo puede beneficiarse de un efecto combinado de los dos agentes.

55

60

En diversas realizaciones de la invención, el sujeto administrado con la composición para uso experimenta tratamiento de cuidado estándar con una catecolamina (*por ejemplo*, epinefrina, norepinefrina, dopamina,

65

fenilefrina, efedrina) o con vasopresina en o antes del momento en el que se administra la angiotensina II. Estos agentes se administran en una dosis que es equivalente a al menos 0,2 mcg/kg/min de la catecolamina, norepinefrina. Las dosis equivalentes típicas son:

Fármaco	Dosis	Equivalente de norepinefrina
Epinefrina	0,1 mcg/kg/min	0,1 mcg/kg/min
Norepinefrina	0,1 mcg/kg/min	0,1 mcg/kg/min
Dopamina	15 mcg/kg/min	0,1 mcg/kg/min
Fenilefrina	1,0 mcg/kg/min	0,1 mcg/kg/min
Vasopresina	0,04 U/min	0,1 mcg/kg/min

5

En algunas realizaciones, los pacientes son resistentes a catecolamina. Es decir, los pacientes no son sensibles (no muestran un aumento de la presión sanguínea) a una catecolamina administrada en una dosis que es equivalente a una dosis de al menos aproximadamente 0,2 mcg/kg/min de norepinefrina.

10

Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención se adapta bien para llegar a cabo los objetivos y obtener los fines y ventajas mencionados. Las realizaciones descritas en el presente documento no pretenden ser limitaciones del alcance de la invención. La presente descripción se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deberían interpretarse como limitativo de ningún modo. A continuación y en los siguientes ejemplos, todas las temperaturas se indican en grados Celsius no corregidos; y, a menos que se

15

Ejemplos

Ejemplo I - Angiotensina II intravenosa para el tratamiento de choque de alto gasto

20

A. Métodos

Pacientes de estudio

25

Los pacientes eran mayores de 21 años y se estimó que tenían choque de alto gasto, definido como una puntuación de la evaluación secuencial de la función del órgano, *Sequential Organ Function Assessment*, (SOFA) cardiovascular de 4 como también un índice cardíaco de > 2,4 litros/min/BSA 1,73 m² [10]. Los pacientes también tenían una vía arterial residente y catéter urinario como parte del cuidado estándar. Además, se encontró que cada sujeto se había reactivado en volumen de manera adecuada y se evaluaron clínicamente para que no fueran sensibles al volumen (*es decir*, un bolo líquido dejaría de aumentar el índice cardíaco en un 15%). El estándar de cuidado era reactivar con 20-30 cc/kg de cristaloides como reactivación inicial. Los criterios de exclusión incluían pacientes con síndrome coronario agudo, una historia conocida de vasoespasmos o asma, cualquier paciente que experimente en la actualidad broncoespasmo o pacientes con hemorragia activa con una necesidad anticipada de transfusión de > 4 unidades de concentrados de glóbulos rojos, hemoglobina <7 g/dl o cualquier otro estado que contraindicaría la extracción de muestras de sangre en serie.

35

Asignaciones de tratamiento

40

Tras la inscripción en el estudio, a los pacientes se asignó de manera aleatoria los siguientes procedimientos de aleatorización (números aleatorios computarizados) para recibir o bien infusión de acetato de angiotensina II (Cinalfa, Bachem AG, Hauptstrasse 144, 4416 Bubendorf, Suiza) o bien una infusión de placebo (a continuación en el presente documento denominados fármaco de estudio y placebo, respectivamente). Los investigadores, el personal de soporte clínico, los pacientes y sus familiares no eran conocedores de la asignación de tratamiento durante la duración del estudio.

45

Infusión de fármaco

50

Se aleatorizaron los pacientes inscritos para recibir la infusión de fármaco de estudio en solución salina normal calculada para ejecutarse a una velocidad de goteo que corresponde a una concentración inicial de 20 ng/kg/min, más el tratamiento de cuidado estándar para el choque de alto gasto. El fármaco de estudio se preparó en una bolsa de celofán opaca, los contenidos de la cual eran desconocidos para los investigadores, enfermeras o cualquier otra persona que estuviera al cuidado directo del paciente. El fármaco de estudio se administró durante un total de 6 horas, con ajustes de la dosis (y correspondiente velocidad de goteo) realizados cada hora. Los ajustes de la dosis de fármaco de estudio se determinaron por un protocolo pre-especificado, basándose en los requerimientos concomitantes de la terapia de cuidado estándar (en todos los casos, infusión de norepinefrina más infusiones de vasopresina, epinefrina y/o fenilefrina) necesarios para mantener una presión arterial media

55

(MAP) en o por encima de 65 mm de Hg, que es la práctica estándar en nuestra institución. El protocolo de titulación de fármaco de estudio se diseñó para elucidar la dosis de ATII que se requería (en conjunción con una dosis de norepinefrina entre 5-10 mcg/min) para lograr el objetivo de MAP estándar mencionado anteriormente de 65 mm de Hg. El protocolo de titulación de la dosis se muestra en la figura 1. La dosis permitida máxima para la titulación de ATII era 40 ng/kg/min, y el mínimo era 5 ng/kg/min. Al final de 6 horas, la infusión de fármaco de estudio se separó por titulación reduciéndose a la mitad cada 10 minutos hasta que la dosis de infusión del fármaco de estudio estaba por debajo de 5 ng/kg/min, tras lo cual se interrumpió.

Criterios de valoración

El criterio de valoración primario era el efecto de la infusión de ATII sobre la dosis de norepinefrina permanente que se requería para mantener una MAP de 65 mm de Hg. Los criterios de valoración secundarios incluían el efecto de la infusión de ATII sobre la diuresis, lactato sérico, gasto cardíaco y mortalidad a 30 días.

Análisis estadísticos

Se analizó una pequeña cohorte de pacientes, de manera coherente con estudios similares de esta naturaleza. Una población de 20 pacientes, diez pacientes en cada rama, se determinó para generar una base para determinar si ATII podría afectar a la dosis de norepinefrina en las dosis señaladas en el presente documento. Se asignó un monitor de datos y seguridad (DSM) independiente y se revisaron todos los acontecimientos adversos.

También se evaluó la distribución de variables demográficas y clínicas. Las diferencias entre proporciones de pacientes con ciertas variables se evaluaron con el chi-cuadrado, la prueba exacta de Fisher, t de student, y prueba de Mann-Whitney como sea apropiado. El criterio de valoración primario del efecto de la infusión de fármaco de estudio sobre la dosis de norepinefrina permanente se calculó usando un análisis de ecuación de estimación general y se presentó como la dosis media de norepinefrina (mcg/min) e infusión de fármaco de estudio (en ng/kg/min) en intervalos por hora.

La ecuación de estimación generalizada se usó para modelar la respuesta al fármaco de estudio con respecto al tiempo, con lecturas cada hora del vasopresor de cuidado estándar comenzando en 1 hora antes de, a través de 8 horas después del inicio del fármaco de estudio, usando el procedimiento de SAS Genmod (versión 9,3, Cary, NC). Se definió la estructura de correlación como auto-regresiva para tener en cuenta la correlación probablemente más alta entre los puntos de tiempo que estaban más juntos. En este modelo, el principal efecto de fármaco examina la respuesta media a cada fármaco promediada con respecto a los tiempos. El principal efecto del tiempo examina la respuesta media en cada punto de tiempo promediada con respecto a los fármacos y la interacción del fármaco multiplicada por el tiempo examina si el cambio durante el tiempo difiere entre fármacos.

Todos los valores se informan como media \pm desviación estándar a menos que se especifique lo contrario. Todos los otros análisis estadísticos se completaron usando SPSS 18, Chicago, IL, EE.UU.

B. Resultados

El flujo de pacientes en el estudio se informa en la figura 2. Veinte pacientes experimentaron aleatorización y todos los 20 pacientes se inscribieron en y completaron el estudio (figura 1). Las características iniciales de los dos grupos se muestran en la tabla 1. La edad media de todos los sujetos de estudio era $62,9 \pm 15,8$ años. De los pacientes, el 75% eran hombres, el 45% era caucásicos y el 40% eran afroamericanos. Las puntuaciones de SOFA basal y APACHE II eran $15,9 \pm 3,0$ y $30,6 \pm 8,9$, respectivamente. 19 de 20 pacientes estaban recibiendo vasopresina concomitante en una dosis de 0,02-0,08 u/min. Las dosis de vasopresina no se ajustaron durante el periodo de estudio.

ATII dio como resultado una reducción de la dosificación de norepinefrina en todos los pacientes (figura 3). La dosis media de norepinefrina en hora 1 para la cohorte de placebo era $27,6 \pm 29,3$ mcg/min frente a $7,4 \pm 12,4$ mcg/min para la cohorte de ATII ($p = 0,06$). La dosificación de norepinefrina en hora 2 para la cohorte de placebo era $28,6 \pm 30,2$ mcg/min frente a $7,3 \pm 11,9$ mcg/min en la cohorte de ATII ($p = 0,06$). A través del periodo de estudio, la dosis media de ATII se redujo desde 20 ng/kg/min en la hora cero hasta 5 ng/kg/min en la hora 6 antes de separarse por titulación en la hora 7 (una hora después de la infusión). A pesar de esta titulación por disminución de ATII, las dosis de norepinefrina seguían siendo sustancialmente más bajas en la cohorte de ATII que la cohorte de placebo, aunque el efecto se acercó a significancia estadística sólo en las horas 1 y 2. Tras el cese de la infusión de ATII, la norepinefrina media se recuperó de manera concomitante.

Usando un modelo de ecuación de estimación general con el tiempo definido como una variable continua, con el fin de obtener un ensayo global de efecto de interacción, el principal efecto de tratamiento (fármaco estudio frente a placebo) no era significativo ($p = 0,13$), ni lo era el efecto de tiempo ($p = 0,30$), ni lo era el tratamiento multiplicado por la interacción del tiempo ($p = 0,76$). Cuando se definió el tiempo como variable de clase con la hora - 1 definida como el grupo de referencia, con el fin de examinar puntos de tiempo específicos, el efecto de

fármaco ($p = 0,14$) y el efecto de tiempo ($p = 0,18$ en el tiempo 0, $p = 0,51$ en el tiempo 1) seguían siendo ambos no significativos. El producto de fármaco multiplicado por la interacción de tiempo mostró un nivel de tendencia de significancia en 1-h y 2-h ($p = 0,06$).

5 Los acontecimientos adversos que más comúnmente experimentaron todos los pacientes fueron trastornos metabólicos con alcalosis que se produjo en cuatro pacientes en el grupo de ATII y cero en el grupo de placebo ($p = 0,09$). El acontecimiento adverso más común, que se piensa que puede atribuirse a ATII, fue la hipertensión, que se produjo en el 20% de pacientes que recibieron ATII ($p = 0,58$). En ambos de estos pacientes se interrumpió la infusión de fármaco de estudio, por protocolo, con el fin de alcanzar los objetivos de MAP. La tabla 10 2 enumera los acontecimientos adversos.

La diuresis, el gasto cardíaco, la presión venosa central y la presión arterial media se muestran en la tabla 3. La mortalidad a 30 días para los dos grupos era similar para la cohorte de ATII y la cohorte de placebo (el 50% frente al 60%, $p = 1,00$).

15

Tabla 1 - Datos demográficos y clínicos iniciales

	Cohorte completa	DE	ATII	DE	Placebo	DE	Valor de P_{F}
Edad	62,85	15,81	68,40	17,46	57,30	12,44	0,12
Hombre (n)	15		6		9		0,30
Raza (n)							
Caucasiano	9		6		3		0,37
Negro	8		3		5		0,65
Otro	3		1		2		1,00
Gravedad de la enfermedad							
SOFA basal	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
Historial médico							
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
Enfermedad hepática	9		5		4		1,00
Cáncer	6		1		5		0,14
IS	6		1		5		0,14
Esteroides	3		1		2		1,00
Hipertensión	9		4		5		1,00
CVA	5		4		1		0,30
AKI	17		9		8		1,00
Pruebas de laboratorio							
Leucocitos	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
Creatinina	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
Lactato	5,83		4,59	3,11	7,06	5,16	0,21

Dosis basales de vasopresor^Y

Norepinefrina	25,05	17,03	19,80	11,67	30,30	20,37	0,18
Vasopresina	0,04	0,02	0,03	0,02	0,05	0,02	0,10

Los resultados se presentan como media y DE o número. ¹Los valores P para variables continuas se calcularon usando la prueba de la t de Student. Los valores P para variables discretas se calcularon usando en prueba exacta de Fisher. ²Un paciente en el grupo de placebo recibió infusión de fenilefrina antes del inicio de ATII frente a ningún paciente en el grupo de ATII. Un paciente en el grupo de placebo recibió epinefrina frente a ningún paciente en el grupo de ATII. SOFA, *sequential organ function assessment*, evaluación secuencial de la función del órgano; APACHE, *acute physiology and chronic health evaluation II*, evaluación de fisiología aguda y salud crónica II; IHD = enfermedad cardíaca isquémica. CHF = fallo cardíaco congestivo. COPD = enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DM = diabetes mellitus. CKD = enfermedad renal crónica. HD = hemodiálisis. IS = estado inmunocomprometido. CVA = accidente cerebrovascular. AKI = lesión renal aguda; Hgb, hemoglobina; NA, para representar no analizado, no aplicable o no disponible.

Tabla 2 - Acontecimientos adversos

Sistema de órganos	Total	ATII	Placebo	Valor de P
Trastornos metabólicos	16	11	5	
Acidosis		2	3	1,00
Alcalosis		4	0	0,09
Trastornos sanguíneos o linfáticos	7	3	4	
Trastornos respiratorios	6	3	3	
Empeoramiento de insuficiencia respiratoria		1	3	0,58
Sibilancia		1	0	1,00
Trastornos cardíacos	12	7	5	
Hipertensión ^o		2	0	0,58
Hipotensión		2	1	1,00
Fibrilación auricular		2	0	0,47
Trastornos renales ^y	7	6	1	
Disminución de diuresis		3	1	0,58
Empeoramiento de AKI		0	2	0,47
Otros trastornos ^z	8	5	3	
Empeoramiento de MOSF		2	3	1,00

^o La infusión de ATII se interrumpió en dos pacientes debido a hipertensión.
^y Diecisiete de 20 pacientes mostraron AKI pre-existente, incluyendo 8 pacientes que recibieron placebo y 9 pacientes que recibieron ATII. De los tres pacientes que no tenían AKI pre-existente, un paciente desarrolló AKI y recibió ATII.
^z Incluye empeoramiento de fallo multiorgánico sistémico, fiebre, edema en extremidad inferior y hematoma en muslo. AKI = lesión renal aguda. MOSF = fallo multiorgánico sistémico. Los valores de P se calcularon usando la prueba exacta de Fisher.

Se muestran en la tabla 3 la diuresis, gasto cardíaco, presión venosa central y presión arterial media. La mortalidad a 30 días para los dos grupos era similar para la cohorte de ATII y la cohorte de placebo (el 50% frente al 60%, p = 1,00).

Tabla 3: Resultados secundarios

	H -2	H -1	H0	H1	H 2	H3	H 4	H 5	H 6	H 7	H 8
Diuresis											
ATI	41.7(31.7)	28.6(32.4)	45.9(96.5)	31.1(58.0)	33.7(67.1)	42.6(59.8)	35.9(30.0)	34.4(57.2)	36.1(38.3)	27.2(33.3)	23.8(27.3)
Placebo	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)
Gasto cardíaco											
ATI	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(3.5)	6.3(2.9)	7.5(3.1)
Placebo	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)
PVC											
ATI	12.7(3.3)	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(3.5)
Placebo	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											
ATI	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)
Placebo	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)
Lactato											
ATI			4.6(3.1)						5.2(4.1)		
Placebo			7.1(5.2)						5.7(3.9)		

Leyenda: Diuresis (cc), Gasto cardíaco (litros/min), PVC = presión venosa central; todas las variables – media (d.e.), * indica p < 0,05

- Los estudios adicionales mostraron que los sujetos a los que se administran tan sólo 1,25 ng/kg/min de angiotensina II (no de acuerdo con la invención) o 2,5 ng/kg/min de angiotensina II muestran un aumento de la presión sanguínea y la mantienen, incluso en ausencia de, o con muy bajas dosis de, una catecolamina, tal como norepinefrina. El estándar de cuidado para pacientes con choque de alto gasto es mantener la presión arterial media en 65 mm de Hg con catecolaminas y/o vasopresina. La incapacidad de mantener la presión sanguínea en mamíferos durante un periodo extendido de tiempo es uniformemente mortal. En el estudio ilustrado en la figura 4, el estándar de cuidado era administrar norepinefrina. El 20% de los pacientes respondieron a dosis muy bajas de angiotensina II (1,25 - 2,5 ng/kg/min), de manera que la MAP se elevó de manera notable. Por protocolo estándar, la dosis de catecolamina se redujo ya que empujar la MAP por encima de lo normal en pacientes con choque de alto gasto no es estándar. Incluso cuando las catecolaminas se dejaron completamente, la dosis baja de angiotensina II dio como resultado una MAP > 85 mm de Hg.
- ATI se mostró que es un agente vasopresor eficaz en un intervalo de dosis de 1-40 ng/kg/min (no de acuerdo con la invención). Más específicamente, una dosis de partida de 2-10 ng/kg/min puede ser una dosis de partida apropiada en el tratamiento de choque de alto gasto cuando se usa junto con los vasopresores de cuidado estándar.
- Mientras todos los pacientes en el estudio tenían una respuesta a la infusión de ATI, se observó una heterogeneidad significativa. De los diez pacientes que recibieron ATI, dos tenían una respuesta modesta, mientras que dos serán exquisitamente sensibles a ATI, lo que fue un hallazgo inesperado. En los dos pacientes altamente sensibles, la infusión de norepinefrina se eliminó por titulación por protocolo y la dosis de ATI estaba en su dosis mínima permitida de 5 ng/kg/min y los pacientes seguían siendo hipertensos con MAP de > 90 mm de Hg a pesar de la eliminación por titulación de norepinefrina. Puesto que la hipertensión no es parte de nuestros cuidados estándares, los investigadores detuvieron la infusión, y se dejó la ATI. En ambos casos se reestableció rápidamente la necesidad de norepinefrina.
- ATI parece tener sinergia con otros vasopresores (es decir catecolaminas y vasopresina). Parece que ATI es particularmente útil para pacientes que requieren norepinefrina y son taquicárdicos. Para pacientes con hipotensión aguda, las dosis más bajas de múltiples vasopresores con diferentes mecanismos de acción pueden ser más eficaces y menos tóxicas que las altas dosis de un tipo de vasopresores (es decir, catecolaminas).
- Entre las múltiples cualidades del presente estudio están las siguientes. En primer lugar, el estudio era un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con una rama de control con placebo apropiada. En segundo lugar, era de diseño pragmático, ya que era el objetivo de los investigadores inscribir pacientes que reciben tratamiento de cuidado estándar para choque de alto gasto. Como tal, todos los pacientes habían recibido un control apropiado a priori e intervenciones terapéuticas (incluyendo vías venosas centrales, catéteres de vejiga, vías arteriales y dispositivos de control del gasto cardíaco). No había ninguna necesidad adicional de ningún equipo especializado de procedimientos antes de la inscripción en el estudio. En tercer lugar, todos los pacientes inscritos tenían una necesidad documentada de terapia con vasopresores de alta dosis a pesar de la terapia de volumen, tal como se prueba por los criterios de entrada de índice cardíaco. Esto concuerda con la práctica actual de dirigir la respuesta al volumen en un paciente hipotenso antes del inicio de la terapia con vasopresores. Finalmente, como parte del protocolo de estudio, se empleó un monitor de seguridad de datos, que tenía la capacidad de desenmascarar datos y evaluar acontecimientos adversos como también detener el estudio, nada

de lo cual se produjo.

El inicio de una infusión de ATII en pacientes que reciben norepinefrina para choque séptico dio como resultado una disminución marcada de dosis de norepinefrina. ATII mejoró la presión sanguínea en pacientes con choque de alto gasto y múltiples vasopresores. ATII es un agente eficaz como agente vasopresor en el tratamiento de choque de alto gasto. La dosificación inicial puede oscilar desde entre 2-10 ng/kg/min. Finalmente, se muestra que ATII se tolera bien.

Otro aspecto de la presente invención se refiere, entre otras cosas, a formulaciones (composiciones, composiciones farmacéuticas) que comprenden angiotensina II en combinación con una o más péptidos y/o compuestos adicionales, como también al uso de las formulaciones en el tratamiento de sujetos que necesitan un aumento de la presión sanguínea (que tienen hipotensión), *por ejemplo* tal como está presente en choque de alto gasto. Las formulaciones pueden usarse también para tratar otros estados, incluyendo entre otras cosas lesión renal aguda, síndrome hepatorenal (HRS) o hemorragia de várices (no de acuerdo con la invención).

Las realizaciones particulares incluyen, *por ejemplo*, angiotensina II en combinación con otros péptidos vasopresores o análogos o derivados de los mismos; y angiotensina II en combinación con otros péptidos vasopresores o análogos o derivados de los mismos y una catecolamina. Las realizaciones adicionales incluyen cualquiera de los péptidos o combinaciones precedentes además en combinación con el compuesto azul de metileno, también denominado en el presente documento cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io o MB.

El presente inventor ha encontrado, de manera inesperada, que el uso de angiotensina II en combinación con otros vasopresores, tal como vasopresina y/o análogos de vasopresina y/o catecolaminas permite el uso de dosis mucho más bajas de la vasopresina y/o análogos de vasopresina y/o catecolamina que se administran de manera actual como estándar de cuidado, reduciendo de ese modo los efectos secundarios de aquellos agentes y aumentando la eficacia. El azul de metileno, también, muestra un efecto sinérgico con cualquier de estos agentes. Es decir, una combinación de bajas dosis de dos o más de estos agentes (en combinación con angiotensina II) es más eficaz que grandes dosis convencionales de uno de los agentes

Un aspecto de la invención es una composición que comprende angiotensina II o un análogo de la misma y al menos un vasopresor adicional y/o azul de metileno. Tales combinaciones se denominan a veces en el presente documento "composiciones multicomponentes de la invención".

En realizaciones de la invención, la composición multicomponente comprende las siguientes combinaciones de agentes:

angiotensina II + vasopresina

angiotensina II + vasopresina + norepinefrina

angiotensina II + vasopresina + cualquier catecolamina,

azul de metileno (MB) + angiotensina II

MB + angiotensina II + vasopresina

MB + angiotensina II + vasopresina + norepinefrina

MB + angiotensina II + vasopresina + cualquier catecolamina

angiotensina II + terlipresina

angiotensina II + terlipresina + norepinefrina

angiotensina II + terlipresina + cualquier catecolamina

azul de metileno (MB) + angiotensina II

MB + angiotensina II + terlipresina

MB + angiotensina II + terlipresina + norepinefrina

MB + angiotensina II + terlipresina + cualquier catecolamina

Otro aspecto de la divulgación es una composición farmacéutica que comprende una composición multicomponentes tal como anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la divulgación es un kit que comprende, en uno o más recipientes, angiotensina II y al menos un vasopresor adicional y/o azul de metileno.

5 Otro aspecto tal como se da a conocer es un método (*por ejemplo* un método para tratar un sujeto que lo necesita, *por ejemplo* que necesita un aumento de la presión sanguínea, tal como choque), que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición multicomponentes que comprende angiotensina II y al menos un vasopresor adicional y/o azul de metileno, o con una composición farmacéutica que comprende la composición y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Tal como se trató anteriormente, los agentes tales como los agentes indicados anteriormente pueden administrarse de manera conjunta, lo que se refiere a cualquier forma de administración de dos agentes (o más) de manera que el segundo agente (o agente(es) adicional(es)) se administra mientras que el agente administrado previamente es todavía eficaz en el organismo (*por ejemplo*, los dos (o más) agentes son eficaces de manera simultánea en el paciente). Por ejemplo, dos (o más) agentes pueden administrarse o bien en la misma formulación o bien en formulaciones separadas, o bien de manera concomitante o de manera secuencial. En ciertas realizaciones, los diferentes agentes pueden administrarse en el intervalo de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas, o una semana u otro. Por tanto, un individuo que recibe un tratamiento de este tipo puede beneficiarse de un efecto combinado de los dos o más agentes. Dos, tres o cuatro de los agentes indicados anteriormente pueden administrarse de manera conjunta.

15 Una composición para administrar combinaciones de dos o más de los agentes indicados puede tomar cualquiera de una variedad de formas. Por ejemplo, dos o más de los agentes pueden envasarse juntos y administrarse juntos. En otra divulgación, uno o más de los agentes en una composición está envasado de manera separada de los otros, entonces puede administrarse independientemente de los otros, *por ejemplo*, en una vía I.V separada. De esta manera, por ejemplo, puede controlarse de manera individual dosis de los agentes individuales. En una divulgación, por ejemplo en una emergencia cuando un paciente ha tenido un paro cardíaco, al sujeto puede administrarse una combinación de, *por ejemplo*, angiotensina II, vasopresina y una catecolamina fuera del hospital, tal como en una ambulancia. Más tarde, después de que el paciente haya llegado al hospital, pueden administrarse dosis más refinadas y combinaciones de agentes.

20 La angiotensina II se ha tratado anteriormente. La dosis de angiotensina II que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes puede determinarse (titularse cuando se usa en combinación con una catecolamina, vasopresina y/o azul de metileno) mediante un método tal como se ha tratado en otra parte en el presente documento. Generalmente, la dosis de angiotensina II administrada a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes es desde 2 hasta 10 ng/kg/min. Se da a conocer además que la dosis puede ser desde aproximadamente 1 o 1,25 ng/kg hasta aproximadamente 20 ng/kg, desde aproximadamente 1 o 1,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 10 ng/kg/min, desde aproximadamente 1 o 1,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 5 ng/kg/min, desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 20 ng/kg/min, desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 10 ng/kg/min, o desde aproximadamente 0,25 ng/kg/min hasta aproximadamente 5 ng/kg/min. Se da a conocer que la dosis es aproximadamente 0,25 ng/kg/min, aproximadamente 0,5 ng/kg/min, aproximadamente 1 ng/kg/min, aproximadamente 1,25 ng/kg/min o aproximadamente 1,5 ng/kg/min. En realizaciones de la invención, la dosis es de 2 ng/kg/min, aproximadamente 2,5 ng/kg/min, aproximadamente 3 ng/kg/min, aproximadamente 3,5 ng/kg/min, aproximadamente 4 ng/kg/min, aproximadamente 4,5 ng/kg/min, aproximadamente 5 ng/kg/min, aproximadamente 5,5 ng/kg/min, aproximadamente 6 ng/kg/min, aproximadamente 7,5 ng/kg/min o 10 ng/kg/min.

25 Tal como se ha tratado anteriormente, las catecolaminas que pueden usarse en un método de la divulgación incluyen, entre otros, norepinefrina, epinefrina, dopamina o fenilefrina o efedrina. La dosis de una catecolamina que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes puede determinarse (titularse cuando se usa en combinación con angiotensina II, vasopresina y/o azul de metileno) mediante un método tal como se ha tratado en otra parte en el presente documento. Generalmente, la dosis de una catecolamina que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes es equivalente a una dosis de norepinefrina de desde aproximadamente 0,01 mg/kg/min hasta aproximadamente 0,1 mcg/kg/min (*por ejemplo* aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 o 0,1 mcg/kg/min). Las dosis equivalentes de catecolaminas se han resumido anteriormente.

30 La vasopresina o cualquiera de una variedad de análogos o derivados adecuados de la misma pueden usarse en un método de la presente divulgación; los análogos o derivados adecuados serán evidentes para un trabajador experto. Entre estos análogos o derivados adecuados son: terlipresina, argipresina, desmopresina, felipresina, lipresina y ornipresina. Otro análogo adecuado, terlipresina, es un derivado de triglicil-lisina sintético de vasopresina, que es un profármaco inactivo. Tiene efectos vasopresores y anti-diuréticos. Tras la inyección intravenosa (IV), la lisina vasopresina se libera tras la escisión enzimática de 3 restos glicilo. La dosis de vasopresina o un análogo de la misma que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes puede determinarse (titularse cuando se usa en combinación con angiotensina II, una

catecolamina y/o azul de metileno) mediante un método tal como se ha tratado en otra parte en el presente documento. Generalmente, la dosis de vasopresina que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes es aproximadamente 0,01 u/min hasta aproximadamente 0,04 u/min (por ejemplo aproximadamente 0,01, aproximadamente 0,02, aproximadamente 0,03 o aproximadamente 0,04 u/min). Generalmente, la dosis de terlipresina que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes es aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1 mg, por ejemplo aproximadamente 0,1, 0,3, 0,7 o 1 mg, durante aproximadamente 4-6 horas.

El azul de metileno (MB) puede administrarse también a un sujeto en un método de administración de múltiples componentes de la divulgación. El azul de metileno es un inhibidor selectivo de guanilato ciclasa, un segundo mensajero implicado en la vasodilatación mediada por óxido nítrico, y como tal puede potenciar la acción de vasopresores. Tal como un fármaco farmacéutico experimental, la denominación común internacional (INN) de azul de metileno es cloruro de metiltioninio. La dosis de azul de metileno que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes puede determinarse (titularse cuando se usa en combinación con angiotensina II, una catecolamina, y/o azul de metileno) mediante un método tal como se ha tratado en otra parte en el presente documento. Generalmente, la dosis de azul de metileno que se administra a un sujeto en el contexto de la administración de múltiples componentes es aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 3 mg/kg cada 2-8 horas.

El tratamiento con las dosis bajas de dos o más de estos agentes (incluyendo angiotensina II) tal como se ha observado anteriormente es más eficaz que grandes dosis convencionales de uno de los agentes. Por ejemplo, el estándar del cuidado para administrar una catecolamina por sí misma está en el intervalo de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,3 mcg/kg/min, y el estándar del cuidado para administrar vasopresina está en el intervalo de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,08 u/min. Mediante combinación de dos o más de estos componentes, una reducción de al menos aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 25% de cualquiera de estos con respecto al estándar de cuidado convencional, representa una ventaja significativa.

El presente inventor muestra en el presente documento que dosis más pequeñas de múltiples vasoconstrictores actúan de manera más eficaz que grandes dosis de un vasopresor. Sin querer estar unido a ningún mecanismo particular, se sugiere que esta sinergia es debida, al menos en parte, a la observación de que vasopresina y angiotensina II afectan diferentes lechos vasculares de manera diferenciada de las catecolaminas, atacando entonces diferentes dianas, los agentes actúan de manera sinérgica. Por ejemplo, vasopresina tiende a provocar más vasoconstricción mesentérica que las catecolaminas, entonces si un paciente desarrolla isquemia mesentérica, se detienen usualmente vasopresina/análogos de vasopresina. En enfermedades como síndrome hepatorenal, el problema patológico es la vasodilatación mesentérica y vasopresina/análogos de vasopresina se envían para contrarrestar esa vasodilatación regional específica.

Un aspecto de la divulgación es un kit que comprende angiotensina II y uno o más de los agentes vasopresina o un análogo de la misma (por ejemplo terlipresina), y/o una catecolamina, y/o azul de metileno. Los agentes en el kit pueden estar presentes en recipientes individuales (por ejemplo viales), o dos o más agentes pueden estar presentes juntos en un único recipiente. En una realización, cada recipiente contiene una dosis unitaria del agente. En otras realizaciones, las unidades de múltiples dosis están presentes en cada recipiente. Los agentes pueden estar en forma líquida o pueden estar en forma sólida (por ejemplo en forma de polvo o liofilizada), que puede reconstituirse con solución salina o una solución de diluyente comparable antes de la administración a un paciente. Por ejemplo, en una realización, los siguientes agentes están presentes en forma sólida en un único vial: aproximadamente 0,25 mg hasta aproximadamente 1 mg de la catecolamina epinefrina; aproximadamente 10 U hasta aproximadamente 40 U de vasopresina; y aproximadamente 0,01 microgramos hasta aproximadamente 100 microgramos de angiotensina II. Estos componentes se suspenden entonces en un volumen adecuado de un diluyente antes de su uso. Los diluyentes adecuados y cantidades adecuadas de otras combinaciones de agentes serán evidentes para un trabajador experto.

Los kits de la divulgación pueden comprender instrucciones para realizar un método, tal como métodos para reconstituir formas sólidas de agentes o para diluir formas líquidas. Otros elementos opcionales de un kit de la divulgación incluyen tampones adecuados u otros diluyentes para reconstituir formas sólidas de, o para diluir formas líquidas de, los agentes; o materiales de envases. Los reactivos del kit pueden estar en recipientes en los que los reactivos son estables, por ejemplo, en forma liofilizada o en polvo o líquidos estabilizados.

Una composición o composición farmacéutica para uso tal como se da a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar cualquiera de una variedad de enfermedades o estados. Éstos incluyen, por ejemplo, choque, incluyendo choque séptico, choque a partir de un paro cardíaco o choque cardiogénico, o choque de alto gasto. Otras indicaciones incluyen lesión renal aguda, síndrome hepatorenal (HRS) y hemorragia de varices.

Lesión renal aguda

Los pacientes con inflamación/septicemia pueden desarrollar lesión renal aguda (AKI) debido en parte a la vasodilatación de arteriola eferente glomerular que provoca la hipotensión intra-glomerular y pérdida de GFR. El

uso parenteral de agentes tal como angiotensina II y vasopresina provoca vasoconstricción de la arteriola eferente, mitigando de este modo este efecto.

Síndrome hepatorenal (HRS)

5

HRS es una enfermedad en la que la vasodilatación mesentérica es profunda de modo que la sangre fluye preferencialmente hacia el intestino y alejándose del riñón. HRS se produce normalmente en pacientes con cirrosis hepática. Angiotensina II sola o en combinación con vasopresina y/o una catecolamina provoca vasoconstricción y mejora consecuente en la función renal. Además, los pacientes con cirrosis con frecuencia tienen vasodilatación debido a un aumento de los niveles de óxido nítrico y por tanto puede tratarse con azul de metileno junto con angiotensina II y una vasopresina (por ejemplo terlipresina) y/o una catecolamina.

10

Hemorragia de varices

15

Los pacientes con hipertensión portal, normalmente de cirrosis, tienden a sangrar desde sus varices esofágicas. Es deseable utilizar fármacos que reduzcan las presiones portales. El tratamiento con una composición de la divulgación da como resultado una reducción de la hemorragia, de modo que se requieren menos transfusiones o procedimientos para detener la hemorragia, y se reduce la muerte a partir del estado.

20

Referencias

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

25

2. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, CAT Study investigators: A comparison of epinefrina and norepinefrina in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008, 34(12):2226-2234.

3. Rona G: Catecolamina cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985, 17(4):291-306.

30

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.

35

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: Vasopresina versus norepinefrina infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008, 358(9):877-887.

40

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

7. Struthers AD, MacDonald TM: Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004, 61(4):663-670.

45

8. Jackson T, Corke C, Agar J: Enalapril overdose treated with angiotensin infusion. *Lancet* 1993, 341(8846):703.

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

50

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.

55

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.

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

60

13. Whiteley SM, Dade JP: Treatment of hipotensión in septic shock. *Lancet* 1996, 347(9001):622.

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.

65

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

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

5 17. Correa TD, Jeger V, Pereira AJ, Takala J, Djafarzadeh S, Jakob SM: Angiotensina 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

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

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.

Lista de secuencias

15 <110> THE GEORGE WASHINGTON UNIVERSITY, A CONGRESSIONAL CHARTERED NOT-FOR-PROFIT CORPORATION

20 <120> ANGIOTENSINA II SOLA O EN COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE HIPOTENSIÓN

<130> 123585-375383

<140>

<141>

25 <150> 61/955,706
<151> 19-03-2014

30 <150> 61/917,576
<151>18-12-2013

<160> 8

35 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Desconocido

40 <220>

<223> Descripción de desconocido: Péptido de angiotensina II

<400> 1

45 **Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe**
1 5

<210> 2

<211> 8

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

55 <400> 2

Asp Arg Val Tyr Val His Pro Phe
1 5

60 <210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 771 749 T3

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 3
 5

Asn	Arg	Val	Phe	Ile	His	Pro	Phe
1				5			

<210> 4
 <211> 6
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 15

Val	Tyr	Ile	His	Pro	Phe
1				5	

20 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 5

Asn	Arg	Val	Tyr	Tyr	Val	His	Pro	Phe
1				5				

30 <210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 40 <400> 6

Asn	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Ile
1				5			

<210> 7
 <211> 8
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 7

Asn	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Ala
1				5			

55 <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 60 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 771 749 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> diyodo-Tyr

5

<400> 8

Asn	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Phe
1				5			

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende angiotensina II para uso en el tratamiento de un sujeto que tiene choque de alto gasto y que experimenta tratamiento con una catecolamina o vasopresina, en la que:
- 5 el tratamiento comprende administrar la composición que comprende angiotensina II en una tasa de 2-10 ng/kg/min o 20 ng/kg/min y reducir la tasa a la que se administra la catecolamina o vasopresina; y
- 10 el tratamiento es eficaz para elevar y mantener la presión arterial media (MAP) del sujeto por encima de 65 mm de Hg.
2. Composición para uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto es resistente a catecolamina.
3. Composición para uso según la reivindicación 1, en la que la angiotensina II y la catecolamina o vasopresina se administran por vía intravenosa.
- 15 4. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sujeto es un ser humano.
- 20 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sujeto experimenta tratamiento con una catecolamina.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sujeto experimenta tratamiento con vasopresina.
- 25 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende administrar la composición que comprende angiotensina II en una tasa de 2-10 ng/kg/min.
- 30 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende administrar la composición que comprende angiotensina II en una tasa de 20 ng/kg/min.

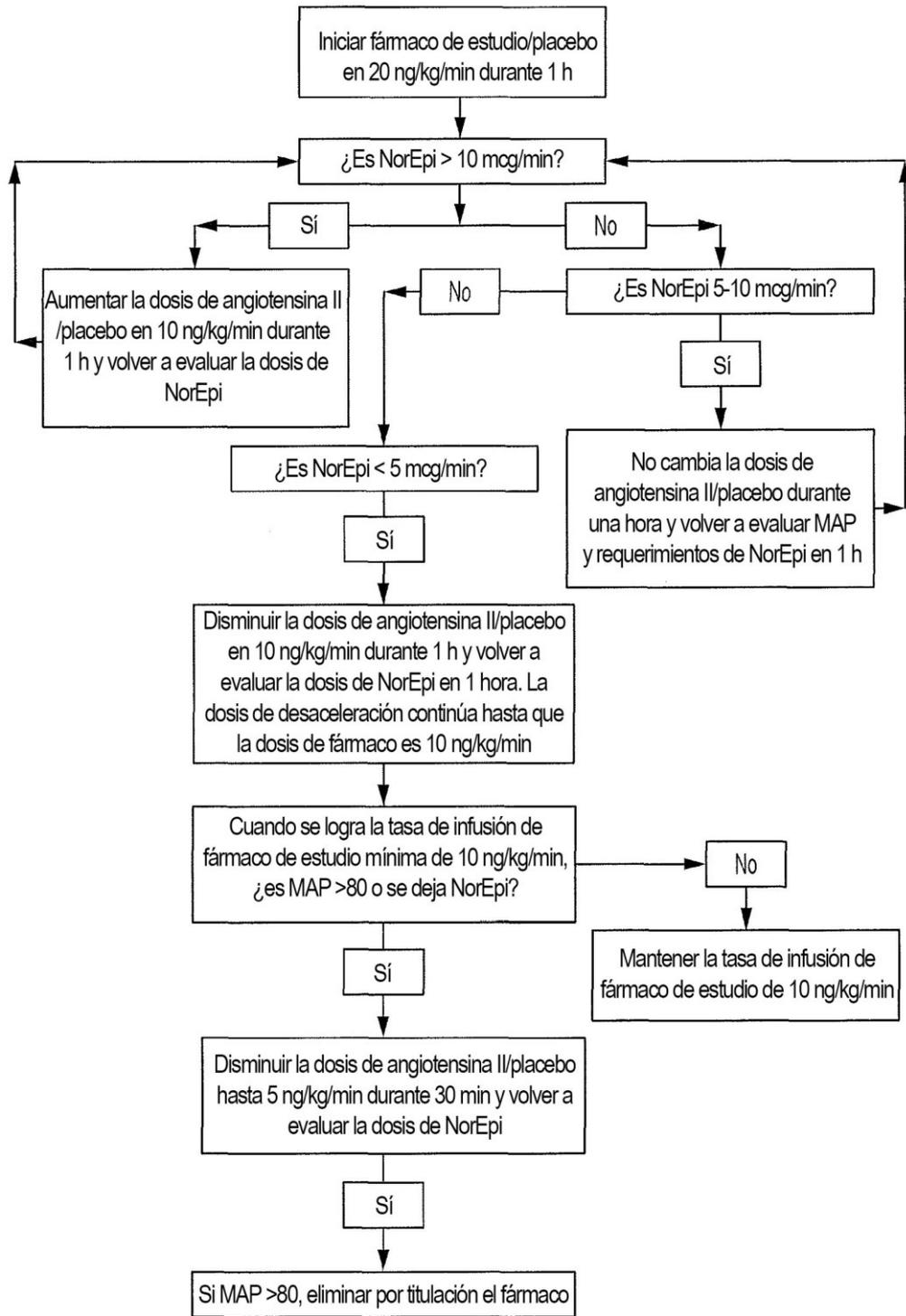


FIG. 1

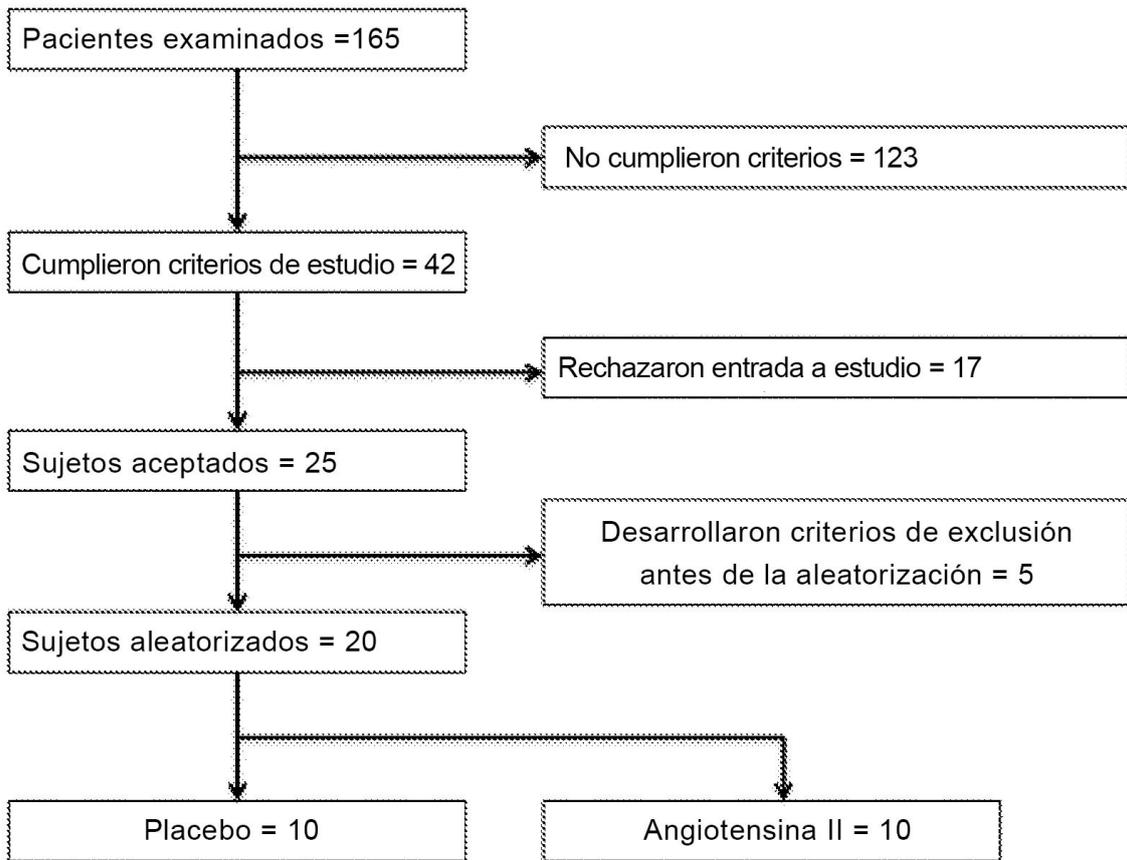


FIG. 2

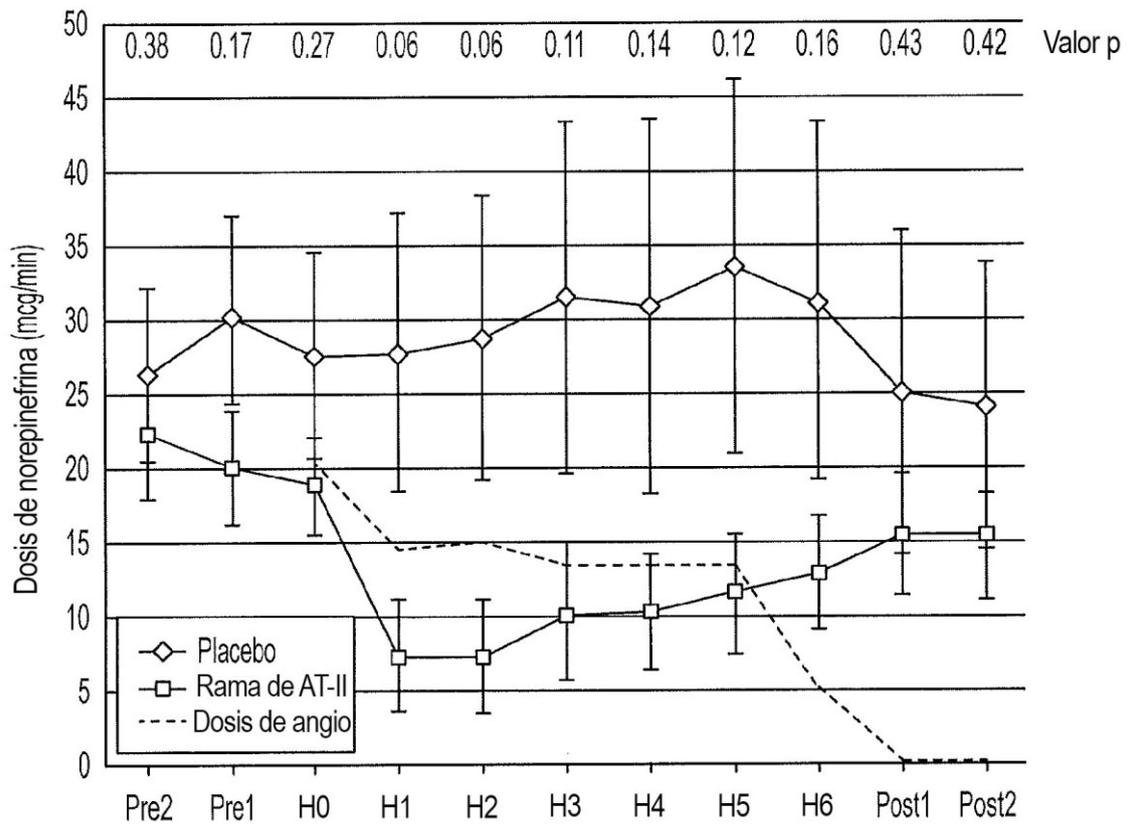


FIG. 3

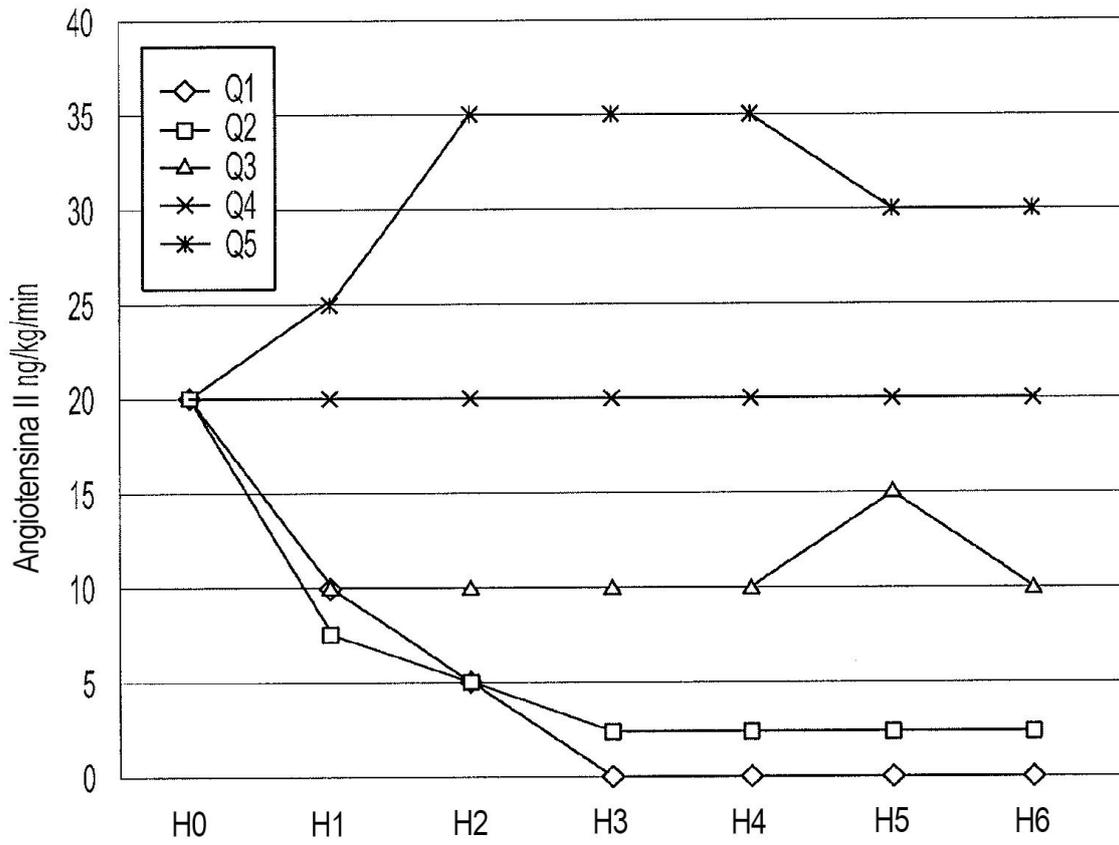


FIG. 4