



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1917866 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

(21) 申请号 200480041780.9

A61K 31/201 (2006.01)

(22) 申请日 2004.12.16

A61P 9/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/529,622 2003.12.16 US

(56) 对比文件

CN 1285748 A, 2001.02.28, 权利要求 10 — 14、17, 说明书第 4 页第 13 — 15 行、第 5 页第 3 — 21 行以及第 6 页第 5 — 8 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.08.16

GB 2070596 A, 1981.09.09, 说明书第 7 页第 45 — 64 行以及权利要求 1.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2004/042283 2004.12.16

WO 2004019952 A, 2004.03.11, 说明书第 2 页第 5 段、第 3 页第 3 段以及第 7 页第 3 段.

(87) PCT 申请的公布数据

WO2005/058303 EN 2005.06.30

WO 9925357 A, 1999.05.27, 说明书第 1 页第 1 段以及第 3 页第 1 — 2 段, 权利要求书 4 — 14.

(73) 专利权人 联合治疗公司

地址 美国华盛顿

审查员 林冠

(72) 发明人 M·沃德 R·A·杰夫斯

R·洛斯奇诺 D·斯特鲁特曼

K·布龙施泰因

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 周慧敏 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61K 31/191 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 7 页

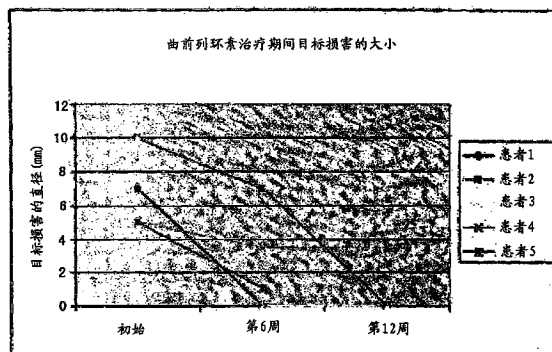
(54) 发明名称

曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接受的盐在制备治疗和预防缺血性损害的 药物中的用途

(57) 摘要

本发明描述了使用曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的新的方法,用于在患有硬皮病(包括系统性硬化)、伯格氏病、雷诺氏病、雷诺氏现象和/或其它引起此类损害的状况的受试者中治疗和/或预防缺血性损害,例如指(趾)的溃烂。本发明还涉及用于治疗 and / 或预防缺血性损害的试剂盒,其中包括有效量的曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐。

曲前列环素治疗期间目标损害的大小



1. 有效量曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接受的盐在制备在患有引起缺血性损害的疾病或状况的受试者中治疗或预防缺血性损害的药物中的应用,其中所述的衍生物是曲前列环素的吸入形式或曲前列环素的口服形式,其中引起缺血性损害的疾病或状况是硬皮病、伯格氏病、雷诺氏病和 / 或雷诺氏现象。

2. 有效量曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接受的盐在制备在患有引起缺血性损害的疾病或状况的受试者中治疗或预防缺血性损害的药物中的应用,其中所述的衍生物是曲前列环素的吸入形式或曲前列环素的口服形式,其中引起缺血性损害的疾病或状况是系统性硬化。

3. 权利要求 1 或 2 的应用,其中缺血性损害是指和 / 或趾的缺血性损害。

4. 权利要求 3 的应用,其中指和 / 或趾的缺血性损害为手指溃烂和 / 或坏死性损害。

5. 权利要求 3 的应用,其中与指和 / 或趾的缺血性损害有关的疼痛或其它症状被减少、消除或预防。

6. 权利要求 1 或 2 的应用,其中给予曲前列环素的药学上可接受的盐。

7. 权利要求 1 或 2 的应用,其中受试者是人类。

8. 权利要求 1 或 2 的应用,其中经皮下给予曲前列环素或其药学上可接受的盐。

9. 权利要求 1 或 2 的应用,其中通过连续的皮下输注给予曲前列环素或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 1 或 2 的应用,其中经静脉内给予曲前列环素或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求 1 或 2 的应用,其中以选自片剂和胶囊的口服可利用的形式给予曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求 1 或 2 的应用,其中通过吸入给予曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求 1 或 2 的应用,其中所述的有效量为至少 1.0ng/kg 体重 / 分钟。

14. 权利要求 2 的应用,其中所述的缺血性损害为指和 / 或趾的缺血性损害,和其中连续的给予曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐,促进至少一个指和 / 或趾的缺血性损害的愈合,并减少或预防新的指和 / 或趾的缺血性损害的发展。

15. 权利要求 1 的应用,其中受试者是人类,和其中所述的引起缺血性损害的疾病或状况是停止吸烟不能改善的伯格氏病。

16. 权利要求 1 或 2 的应用,其中通过输注泵连续的皮下输注给予曲前列环素或其药学上可接受的盐。

曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接受的盐在制备 治疗和预防缺血性损害的药物中的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及曲前列环素 (Treprostinil) 或它的衍生物,或其药学上可接受的盐治疗和 / 或预防由硬皮病、伯格氏病、雷诺氏病、雷诺氏现象或其它状况所引起的缺血性损害 (ischemic lesions), 例如指 (趾) (手指和脚趾) 的溃烂和坏死性损害。本发明还涉及用于这一目的的试剂盒。

[0002] 背景

[0003] 曲前列环素,亦称 UT-15,是在美国专利 No. 4, 306, 075 的实施例 33 中公开的已知化合物。曲前列环素是依前列醇,即一种前列腺素 F_1 的合成类似物。该专利的各种化合物所具有的活性包括抑制平滑肌细胞增殖、抑制血小板凝聚、抑制细胞因子分泌、减少胃液分泌、血管舒张 (vasodilation) 和支气管扩张。

[0004] 美国专利 No. 5, 153, 222 公开了曲前列环素和相关化合物治疗肺动脉高血压的应用。美国专利 No. 6, 054, 486 公开了曲前列环素和相关化合物治疗外周性血管疾病 (如外周动脉阻塞性疾病和间歇性跛行) 的应用。Patterson 等人在 *Amer. J. of Cardiology*, 75 : 26A-33A (1995) 中表明曲前列环素在 III 级或 IV 级心力衰竭患者中的血管舒张作用。

[0005] Clapp 等人在 *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 26 (2) :194-201 (2002) 中表明曲前列环素能抑制人肺动脉平滑肌细胞的增殖。Raychaudhuri 等人在 *J. Biol. Chem.*, 277 (36) : 33344-8 (2002) 中公开了曲前列环素通过人肺泡巨噬细胞抑制炎性细胞因子 (肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和粒细胞巨噬细胞菌落-刺激因子) 的分泌和基因表达。

[0006] 患有例如硬皮病 (包括系统性硬化) 的疾病或状况的患者除一些别的状况外尤其经受着供给皮肤的血管异常。结果,这些患者遭受溃烂,乃至在他们皮肤的某些部分出现坏死区域 (组织死亡)。与疾病例如硬皮病有关的缺血性损害易于发生在手和手指,常常在指节,但也能发生在其它骨的突出部位,例如肘、膝、髌、踝和趾。

[0007] 迄今为止,治疗缺血性损害的护理标准包括给予局部水胶体 (hydrocolloid) 敷料、局部抗生素软膏、用于疼痛的镇痛药,缺血性伤口的清创术和伤口护理。虽然某些类型的敷料有时能有助于辅助所述损害的愈合,但是这些治疗常常是不成功的。

[0008] 其他研究者提出伊落前列素 (一种稳定的前列环素类似物) 可以愈合下肢的缺血性溃烂,可见于患伯格氏病的患者。Fiessinger 和 Schafer, *Lancet*, 335 (8689) : 555-7 (1990) ;Norgren 等人, *Eur. J. Vasc. Surg.* (5) :463-7 (1990) ;Benthin, *Ugeskr Laeger*, 157 (36) :4946-7 (1995)。其他人提出用伊落前列素治疗的患者可在雷诺氏病发作的频率和严重程度表现出改善。Kyle 等人, *J Rheumatol.*, (9) :1403-6 (1992) ;McHugh 等人, *Ann Rheum Dis.*, 47 (1) :43-7 (1988)。

[0009] Mohler 等人在 *Vascular Medicine*, 5 :231-237 (2000) 中已经证实,在患严重的间歇性跛行的患者中,曲前列环素引起下肢大血管 (例如,股总动脉、股浅动脉、腘动脉和胫骨前动脉) 中的血流量增加。这些研究者还发现曲前列环素在某些外周动脉疾病患者的踝

关节中刺激出可检测的血流量,而在没有治疗的情况下则表现出最小的或没有可检测的血流量。同样地,研究者发现经曲前列环素治疗的一些患者在下肢表现出改善的脉量记录。

[0010] 缺血性损害,特别是指(趾)的缺血性损害,例如由系统性硬化(sclerosis)引起的损害是非常痛苦并使人虚弱,并且愈合很慢。因此,必需存在能够用于预防和治理此类损害的确定可行的方法以及试剂盒。本发明满足这一需要并且同时提供相关的优点。

[0011] 概述

[0012] 施用曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接受的盐能降低缺血性损害的发生、数量、大小和严重程度,所述缺血性损害包括存在于患疾病诸如硬皮病、伯格氏病、雷诺氏病、雷诺氏现象或其它状况的受试者中的指(趾)的缺血性损害(例如溃烂和坏死性损害)。曲前列环素很适于预防和治理缺血性损害(包括指(趾)的缺血性损害),因为该化合物是一种前列腺素的稳定类似物,能用于静脉内给药,当它经过肺时不会降解,并且具有长的生物半衰期。

[0013] 因此,本发明提供在患硬皮病(包括系统性硬化)、伯格氏病、雷诺氏病、雷诺氏现象或其它状况的受试者中治疗或预防缺血性损害(例如指(趾)的缺血性损害)的方法,包括给予有此需要的受试者有效量的曲前列环素,它的衍生物或其药学上可接受的盐。本发明还提供用于实现这一目的的试剂盒。

[0014] 附图简述

[0015] 图 1 显示了验证曲前列环素在患有系统性硬化的患者中治疗和预防指(趾)缺血性损害的用途的研究方案。

[0016] 图 2 表示参加此项研究的患者的安排情况。

[0017] 图 3 是表示在曲前列环素治疗期间目标损害大小的图示。

[0018] 图 4 是表示初始指(趾)的缺血性损害直径的平均改善程度的图表。

[0019] 图 5 是表示总的和新的指(趾)的缺血性损害数量的柱形图。

[0020] 图 6 是表示指(趾)的缺血性损害的主观测量的柱形图。

[0021] 图 7 表示覆在第三掌指骨(MCP)上的目标指部缺血性损害的消除情况。

[0022] 图 8 表示患者评定的中度平均-和最痛苦的静息疼痛等级。

[0023] 详细描述

[0024] 本发明者相信通过增加经过较小血管和毛细管的血流量,来提高皮肤上的(即到皮肤的)血流量的治疗,对于治疗和预防皮肤上的缺血性损害(包括指(趾)的缺血性损害)是有效的。前列环素是先前已显示能引起大血管扩张、平滑肌松弛、抑制平滑肌增生以及抑制血小板凝聚的小分子,其与血液凝固的过程有关。据认为曲前列环素在微血管水平和接近皮肤的毛细管的相似作用能帮助提高皮肤上的血流量并且愈合和/或预防与硬皮病、伯格氏病、雷诺氏病、雷诺氏现象以及其它状况有关的缺血性损害或溃烂。

[0025] 本发明涉及在患有引起缺血性损害的疾病或状况的受试者中治疗和/或预防缺血性损害的方法,包括给予有此需要的受试者有效量的曲前列环素和/或其衍生物和/或其药学上可接受的盐。合适的衍生物包括曲前列环素的酸衍生物、前药、持续释放形式、吸入形式和口服形式,包括在美国专利 No. 6, 521, 212 和共同待决的序号 No. 60/472, 407 中公开的那些。

[0026] 在一个实施方案中,引起缺血性损害的疾病或状况包括硬皮病、伯格氏病、雷诺氏

病和 / 或雷诺氏现象。在另一实施方案中,所述缺血性损害包括指(趾)的缺血性损害,例如手指溃烂和 / 或坏死性损害。在另一实施方案中,引起缺血性损害的疾病或状况包括系统性硬化。在一个另外的实施方案中,经过给予有效量的曲前列环素和 / 或它的衍生物、和 / 或其药学上可接受的盐,可减少、消除或预防与指(趾)的缺血性损害有关的疼痛和 / 或其它症状。

[0027] 本发明还涉及用于实现此类缺血性损害的治疗或预防的试剂盒。本发明包括在患有引起缺血性损害的疾病或状况的受试者中用于缺血性损害的治疗和 / 或预防的试剂盒,后它包括 (i) 有效量的曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接受的盐, (ii) 一种或多种药学上可接受的载体和 / 或添加剂,和 (iii) 治疗或预防缺血性损害的使用说明书。在一个实施方案中,引起缺血性损害的疾病或状况包括硬皮病、伯格氏病、雷诺氏病和 / 或雷诺氏现象。在另一实施方案中,所述缺血性损害包括指(趾)的缺血性损害,例如手指溃烂和 / 或坏死性损害。在另一实施方案中,引起缺血性损害的疾病或状况包括系统性硬化。

[0028] 除非另有说明,在本文中使用的术语“一种(a或an)”意指“一种或多种”。

[0029] 在此使用的措词“使用说明书”意指为了治疗或预防缺血性损害,涉及施用曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的任何 FDA 授权标记、说明书或包装上的说明书。例如,使用说明书可包括,但不限于缺血性损害的指征,那些可以通过曲前列环素改善的与缺血性损害有关的具体症状(例如指(趾)的溃烂或疼痛)的识别特征,和用于患缺血性损害的受试者的建议剂量。

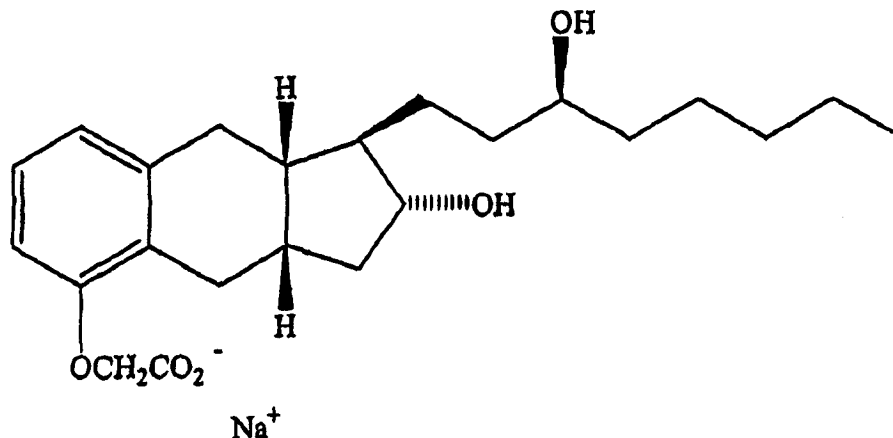
[0030] 术语“酸衍生物”在此用于描述 C1-4 烷基酯和酰胺,包括其中的氮任选地被一个或两个 C1-4 烷基取代的酰胺。

[0031] 本发明还包括曲前列环素的生物前体或“前药”,也就是能在体内转化为曲前列环素或其药学活性衍生物的化合物。

[0032] 本发明的另一方面涉及曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐在生产用于在患有伯格氏病、硬皮病、雷诺氏病、雷诺氏现象或其它状况的受试者中治疗或预防缺血性损害的药物中的用途。

[0033] 本发明还包括使用曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的方法。在一个实施方案中,方法使用目前以商品名 REMODULIN[®] 销售的曲前列环素钠。FDA 已批准通过注射 1.0mg/mL、2.5mg/mL、5.0mg/mL 和 10.0mg/mL 剂量浓度的曲前列环素钠治疗肺动脉高血压。曲前列环素钠的化学结构式为:

[0034]



[0035] 曲前列环素有时通过化学名称:(a)[(1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-六氢-2-羟基-1-[(3S)-3-羟基辛基]-1H-苯并[f]茛-5-基]氧]乙酸;或(b)9-脱氧-2',9- α -桥亚甲基-3-氧-4,5,6-三去甲-3,7-(1',3'-间亚苯基-13,14-二氢-前列腺素F₁标示。曲前列环素钠也称为:UT-15;LRX-15;15AU81;UNIPROST™;BW A15AU;和U-62,840。曲前列环素的分子量是390.52,它的实验式是C₂₃H₃₄O₅。

[0036] 本发明延伸至使用曲前列环素生理上可接受的盐,以及可以用于制备本发明的药理学活性化合物的曲前列环素非生理上可接受的盐的方法。

[0037] 曲前列环素生理上可接受的盐包括由碱衍生的盐。碱成盐类包括铵盐(如季铵盐)、碱金属盐例如钠和钾的盐、碱土金属盐例如钙和镁的盐、与有机碱所成的盐例如与二环己胺和N-甲基-D-葡糖胺所成的盐,和与氨基酸所成的盐例如与精氨酸和赖氨酸所成的盐。

[0038] 可以例如通过与低级烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物),与硫酸二烷基酯,与长链卤化物(如癸基、月桂基、十四烷基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)和与芳烷基卤化物(如苄基和苯乙基溴化物)反应形成季铵盐。

[0039] 根据本发明的药物治疗或诊断助剂,为达到期望的效果所需的曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的量取决于很多因素,例如特定的应用、使用的具体化合物的性质、给药方式、使用的化合物的浓度,以及患者的重量和状况。每位患者用于治疗或预防缺血性损害的日剂量可以在每天每公斤体重25 μ g至250mg;0.5 μ g至2.5mg,或7 μ g至285 μ g范围内。例如,在每公斤体重每天0.5 μ g至1.5mg的静脉内剂量可适当地以每公斤体重每分钟0.5ng到1.0 μ g的输注方式给药。一种可能的剂量是2.5ng/kg/min,然后在12周内按每周2.50ng/kg/min的量增加,直至达到目标剂量,例如15ng/kg/min。适于这一目的的输注液体含有例如每毫升10ng-1 μ g。用于注射的安瓿含有例如0.1 μ g至1.0mg,口服给药单位剂量制剂,例如片剂或胶囊,含有例如0.1至100毫克,通常为1至50mg。对于诊断目的,可给予单一单位剂量制剂。就生理上可接受的盐而言,如上所述的重量是指活性化合物离子(也就是衍生自曲前列环素的离子)的重量。

[0040] 在根据本发明的药物或诊断助剂(以下称为“制剂”)的生产中,曲前列环素和/或它的衍生物、和/或其药学上可接受的盐类可与,除其它成份以外,可接受的载体混合。当然,所述载体必须与制剂中的任何其它成分的配伍上是可接受的,并且不能对受试者有害。所述载体可以是固体或液体,或两者,并且优选与所述化合物制成单位-剂量制剂,例如以重量计可含有0.05%-95%的所述活性化合物的片剂。可将一种或多种曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐混入本发明的制剂,通过任何公知的用于混合组分的制药工艺可以制备所述制剂。

[0041] 除了曲前列环素,其它已知的在患有硬皮病、伯格氏病、雷诺氏病、雷诺氏现象或其它状况的受试者中可用于治疗缺血性损害的药理学活性物质也可以存在于本发明的制剂中。例如,本发明的化合物可以和治疗疼痛的止痛药、敷料改变物、血管舒张药以及局部或口服抗生素类药物组合存在。

[0042] 本发明的制剂包括适于非肠道(例如,皮下、肌内、皮内或静脉内)、口服、吸入(以固体和液态)、直肠、局部、口腔(例如,舌下)和经皮给药的制剂,尽管在任何给定的情况下最合适的途径取决于要治疗状况的性质和严重程度,以及所用的特定形式的曲前列环素、

它的衍生物或其药学上可接受的盐的性质。

[0043] 适于非肠道给药的本发明的制剂适宜地包括曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的无菌水性制剂,其中所述制剂可与预定的接受者的血液等渗。这些制剂可以通过皮下注射给药,尽管也可通过静脉内或通过肌内或皮内注射完成给药。此类制剂可以适宜地通过将化合物与水或甘氨酸或柠檬酸盐缓冲液混合来制备,并使得所得溶液无菌并与血液等渗。根据本发明的可注射的制剂可以含有 0.1-5% w/v 的活性化合物并可以以 0.1ml/min/kg 的速度给药。或者,本发明可以以 0.625-50ng/kg/min 的速度给药。或者,本发明可以以 10-15ng/kg/min 的速度给药。

[0044] 适于口服给药的制剂可以以分散的单位存在,例如胶囊、扁囊剂 (cachets)、锭剂或片剂,各自含有预定量的曲前列环素或其衍生物,或其生理上可接受的盐;为粉剂或颗粒剂;为在水或非水性液体中的溶液或悬浮液;或为水包油或油包水乳剂。这样的制剂可以通过任何合适的制药方法制备,包括使活性化合物和合适的载体(可以含有一种或多种助剂)联合的步骤。

[0045] 通常,本发明的制剂是通过将活性化合物与液体或精细粉碎的固体载体或两者均匀和紧密地混合,然后如果必要将所得混合物成形来制备的。例如,可以通过压缩或模压含有活性化合物的粉末或颗粒,任选地和一种或多种助剂来制备片剂。可以通过在合适的机器中压缩任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性/分散剂混合的自由流动形式(如粉末或颗粒)的化合物来制备压制片。可以通过在合适的机器中模压用惰性液体粘合剂润湿的粉末状化合物来制备模制片。

[0046] 适于口腔(舌下)给药的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)中含有曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的锭剂;和在惰性基质(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中含有所述化合物的软锭剂 (pastilles)。

[0047] 适于直肠给药的制剂优选以单位剂量栓剂存在。它们可以通过将曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐与一种或多种常规的固体载体(例如,可可脂)混合,然后将所得混合物成形来制备。

[0048] 适于局部施用于皮肤的制剂优选采用软膏、乳膏、洗剂、糊剂、凝胶、喷雾剂、气溶胶或油的形式。可以使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇类,及其两种或多种的组合。活性化合物通常以 0.1-15% w/w 的浓度存在,例如 0.5-2% w/w。用于经皮给药的制剂可以通过离子电渗疗法释放(参见,例如 *Pharmaceutical Research*, 3(6):318(1986)) 并且通常采用曲前列环素或它的衍生物或其盐的任选地缓冲的水溶液形式。合适的制剂包括柠檬酸盐或二/三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (bis/tris buffer) (pH 值 6) 或乙醇/水并且含有 0.1 到 0.2M 的活性成分。

[0049] 可方便地通过与美国专利 No. 4,306,075、美国专利 No. 6,528,688 和美国专利 No. 6,441,245 中描述的相同或类似的方法来制备本发明化合物。

[0050] 其它实施方案在本发明的范围之内。例如,在一个实施方案中,在患有引起缺血性损害的疾病或状况的受试者(例如人)中治疗或预防缺血性损害的方法,包括给予有此需要的受试者有效量的曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接受的盐。

[0051] 在另一实施方案中,一种在患有引起缺血性损害的疾病或状况的受试者中治疗或预防缺血性损害的试剂盒,包括:(i) 有效量的曲前列环素或它的衍生物,或其药学上可接

受的盐, (ii) 一种或多种药学上可接受的载体和 / 或添加剂, 和 (iii) 治疗或预防缺血性损害的使用说明书。

[0052] 在某些实施方案中, 引起缺血性损害的疾病或状况包括硬皮病、伯格氏病、雷诺氏病和 / 或雷诺氏现象。在另一实施方案中, 所述缺血性损害包括指 (趾) 的缺血性损害。在所述方法的另一实施方案中, 减少、消除或预防与指 (趾) 的缺血性损害有关的疼痛或其它症状。所述指 (趾) 的缺血性损害包括手指溃烂和 / 或坏死性损害。在一个实施方案中, 引起缺血性损害的疾病或状况包括系统性硬化。

[0053] 在某些方法实施方案中, 曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐通过皮下、连续的皮下输注、静脉内、以选自片剂和胶囊的口服可利用的形式, 和 / 或通过吸入给药。在其它实施方案中, 曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的有效量为至少 1.0g/kg 体重 /min。

[0054] 在某些试剂盒实施方案中, 曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐是以适于皮下给药、连续的皮下输注、静脉内给药或吸入的形式存在。在其它试剂盒实施方案中, 曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐是以选自片剂和胶囊的口服可利用的形式存在。在另一试剂盒实施方案中, 曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐的有效量为至少 1.0ng/kg 体重 /min。

[0055] 在某些其它的方法实施方案中, 引起缺血性损害的疾病或状况包括系统性硬化, 并且所述缺血性损害包括指 (趾) 的缺血性损害, 连续的给予曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐能促进至少一个指 (趾) 的缺血性损害的愈合, 并减少或预防新的指 (趾) 的缺血性损害的发展。在另一实施方案中, 一种在患有引起缺血性损害的疾病或状况的受试者中减少、消除或预防与缺血性损害 (例如指 (趾) 的缺血性损害) 有关的疼痛和残疾的方法, 包括给予有此需要的受试者有效量的曲前列环素或它的衍生物, 或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中, 受试者是人类, 并且引起缺血性损害的疾病或状况包括停止吸烟不能改善的伯格氏病。在另一实施方案中, 通过输注泵连续的皮下输注给予曲前列环素或它的衍生物、或其药学上可接受的盐。

[0056] 实施例

[0057] 实施例 1

[0058] 给患有指 (趾) 的缺血性损害的硬皮病的人施用曲前列环素

[0059] 向具有至少一个存在于手或手指上的损害 (即, 小的溃烂或组织坏疽的区域) 的硬皮病患者给予 12 周递增量的曲前列环素。通过连接到置于皮下的小型泵输送所述药物。以这种方式, 通过长期连续的皮下输注向患者给予递增剂量的曲前列环素。

[0060] 具体地, 使用标准微量输注、设计用于皮下药物递送的正压输注泵 (Mini-Med), 经皮下给予 1.0mg/mL 曲前列环素钠制剂 (REMODULIN[®])。患者接受研究药物的初始剂量为 2.5ng/kg/min。如果, 给定的患者不能忍受 2.5ng/kg/min 的剂量 (例如, 持续的头痛、恶心、呕吐、不安静、焦虑或在输注部位严重的疼痛, 而不能通过药物治疗或局部治疗适当地控制), 则将所述剂量减少到 1.25 ng/kg/min。在 1 周期间, 患者维持在 2.5ng/kg/min (或者, 如果 2.5ng/kg/min 不能忍受, 则维持在 1.25ng/kg/min)。然后, 每周递增剂量 2.50ng/kg/min, 直到不能忍受或一旦达到目标剂量。

[0061] 每周增加剂量, 除非患者不能忍受。每周的剂量增加值均不能超过 2.50ng/kg/

min。目标剂量的一个例子是 15ng/kg/min。最小剂量通常不少于 0.625ng/kg/min。12 周的治疗结束后,通过输注速率的逐渐减少(如临床指示,在 1-4 小时期间内)直至速率达到 0ng/kg/min 来停止药物输注。

[0062] 接受上述治疗的患者几乎没有遭受新的与硬皮病有关的损害,并且看到在治疗前存在的损害在数量、大小和严重程度减少了。曲前列环素的施用在患有系统性硬化的患者中治疗和预防了指(趾)的缺血性损害。

[0063] 实施例 2

[0064] 曲前列环素 (Remodulin[®]) 在患有系统性硬化的患者中治疗和预防指(趾)的缺血性损害的研究

[0065] 指(趾)的缺血性损害(DIL)发生在高达 35%的患有系统性硬化的患者中,并且极其痛苦,常常发展为需要切断的坏死。本研究的目的是评价在患有系统性硬化的患者中曲前列环素对 DIL 的愈合和预防的作用。

[0066] 方法:这一研究包括 12 名患有弥漫或局限的硬皮病的受试者,具有至少一个已经存在 2 个月或更长时间的 DIL(表 1)。完成此研究的受试者用曲前列环素治疗 12 周,在药物停止后跟踪另外 8 周(图 1)。

[0067] 表 1 初始患者人口资料

[0068]

患者	1	2	3	4	5
年龄(年)	36	63	48	52	41
性别	女性	女性	女性	女性	女性
局限性与弥漫性	弥漫性	弥漫性	弥漫性	弥漫性	弥漫性
疾病持续时间(年)	5.1	14.2	1.7	1.7	1.7
吸烟史	无	无	目前	很久远 ¹	目前
抗磷脂抗体	有	无	无	无	无
血管病变的其它危险因素 ²	无	无	无	无	无
Scleroderma 伴随的药物 (在研究过程中稳定)	硝苯地平 氯沙坦	氨甲蝶呤地尔硫卓 美洛昔康强的松	氯沙坦 米诺环素	赖诺普利青霉胺米诺环 素塞来昔布	无
DIL 的数量	5	25	3	7	9
目标损害的大小 (mm)	7	10	10	5	5

[0069] ¹ 若已戒烟大于 10 年则为很久远的吸烟史。

[0070] ² 用于在筛分时评价的危险因素包括镰状细胞病、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、病变蛋白血症、冷球蛋白血症、冷纤维蛋白原血症、丙肝或糖尿病的病史。

[0071] 将曲前列环素钠 (Remodulin[®]) 通过连续的皮下输注输送给受试者,从 2.5ng/kg/min 的输注速率开始,每周增加 2.5ng/kg/min,直至达到 15ng/kg/min 的最大速率。在初始时和 2、6、12、16 和 20 周时进行评价。在每次观察时,通过记录损害的最大直径来测量最大的(目标)损害以及其它突出的 DIL。将 DIL 计数并拍照。每次观察时使用视觉类似尺度(VAS)衡量患者和医师对溃烂的综合评价以及患者对由 DIL 引起的残疾的评价。

[0072] 结果:12 名受试者中有 3 名完成了本研究并且有 2 名目前仍在参与(图 2)。有两名受试者由于先前缺血性指头的外科治疗而中断了研究,以及有五名受试者由于无法忍受注射部位的疼痛而没能完成研究(图 2)。

[0073] 完成 12 周积极治疗的四名受试者的目标损害有所改善,并且其中三名彻底消除了他们的目标损害(图 3)。初始时 DIL 的尺寸平均减少了 65%(图 4)。接受连续的曲前

列环素治疗时,任何患者没有长出新的溃烂(图5);但是,在药物停止后的随后8周观察期间,三名患者中有两名长出了新的溃烂。经过6周,根据患者和医师的综合评价以及DIL残疾VAS得分,全部五名受试者在他们的DIL严重程度的主观衡量上证实有明显的改善。治疗12周后,医师对DIL严重程度的综合评价平均改善了60%(图6和7)。经过12周,患者的综合评价以及DIL残疾VAS得分平均分别改善了89%和77%(图6和7)。

[0074] **结论:** 本研究表明连续皮下曲前列环素的治疗对患有系统性硬化患者的DIL的治疗和预防是有效的。连续的曲前列环素治疗促进了DIL的愈合,并且有效预防了新的DIL的形成。曲前列环素治疗还减少了与DIL有关的疼痛和残疾。

[0075] **实施例3**

[0076] 曲前列环素钠缓解了严重伯格氏病的症状

[0077] **背景**

[0078] 伯格氏病(血栓脉管炎 thromboangiitis obliterans 或TAO)是一种临床综合征,其特征为介质和小动脉中分节性的血栓性堵塞的形成。该疾病可在临床上和病理上同动脉粥样硬化疾病区分开。病理组织学特征可随该疾病的持续时间而变化。在该疾病的慢性患者或末级阶段,只看见有机化的血栓和纤维化的血管。在该疾病的所有阶段,血管壁的正常结构通常保持完整无损。伯格氏病的血管造影特征为小型和中型血管的累及、分节性的闭塞损害,远侧更严重的疾病和堵塞区域周围的侧枝化(螺旋形的侧枝(corkscrew collaterals))。Olin, Jeffery W., Current Concepts:Thromboangiitis Obliterans(Buerger's Disease), N. Engl. J. Med., 343卷(12),864-869(2000年9月21日)。

[0079] 该疾病常见于重度吸烟的年轻男性,并且在亚洲和东欧国家比在美国更常见。通常认为吸烟是诊断的必要条件。建议的临床诊断标准是:1)吸烟史,2)在50岁之前开始;3)腘下动脉阻塞;4)上肢累及或移行性静脉炎;和5)除吸烟以外没有动脉粥样硬化的危险因素。Shionoya, Shigehiko Diagnostic criteria of Buerger's Disease, International Journal of Cardiology 66(Suppl.1)S243-S245(1998)。

[0080] 伯格氏病的初级治疗是停止吸烟。持续或复发的症状很少发生在戒烟和保持无烟环境以排除任何二手烟的患者中。在疾病发展的患者中,尽管停止了吸烟,但治疗的选择是有限的。血管重建术很少,并且由于该疾病的扩散和末梢分布,血管重建术通常不顺利。Mills, Joseph L Sr. Buerger's Disease in the 21st Century:Diagnosis, Clinical Features, and Therapy, Seminars in Vascular Surgery, Vol. 16(3),179-189(2003年9月)。

[0081] 曲前列环素钠(Remodulin[®])是一种前列环素的稳定类似物,其血浆半衰期超过4小时,并且在美国被批准可为肺动脉高血压(PAH)患者长期、连续的皮下(SC)输注。本病例举例说明了用曲前列环素钠经连续皮下输注治疗患有重度和进行性伯格氏病患者的例子,患者没有其它可利用的治疗选择。

[0082] **病例报告**

[0083] 对首次见于2002年的一名42岁的古巴男性评价他的右手的缺血性疼痛。该患者具有双足坏疽导致在1991年左侧BKA(膝盖以下切断)和在1993年右侧BKA的复杂病史。他唯一的危险因素是长期过度吸烟。他在2002年开始感到右手疼痛。动脉造影照片显示

右手缺血,几乎没有能用于再形成血管的末梢目标。试图采用溶解血栓疗法试验,但是 48 小时后被放弃,并且该患者排出华法令。由于复发的缺血性溃烂和手臂残废,该患者通过一些其他的血管专家寻找另外的意见,但被告知什么也来不及了。

[0084] 该患者的状况在 2002 年诊断为伯格氏病。此患者符合所有伯格氏病的诊断标准,除了确定的高脂血症史,但高脂血症在他首次表现出症状时并不存在。系统回顾为结缔组织疾病阴性。在身体检查时,两臂的肱动脉搏动是可触知的,但两侧的桡动脉搏动和尺动脉搏动不存在。这证明在手指脂肪垫损失的右手上长期缺血的变化。艾伦氏试验为两侧异常。在右手拇指的指甲下面有小的坏死区域。在右手中指的末节指骨刚刚接近指甲处有另一个缺血性坏死的溃烂,测量长度为 1 厘米。双手完全转变为白色并且该患者在手臂提高时抱怨疼痛。

[0085] 该患者具有长期吸烟史,但当他的残疾和缺血性症状复发时在 2002 年戒烟了。他没有糖尿病或高血压史。他恢复酗酒,但否认使用违禁药物。没有血栓性疾病或凝固性过高疾病的家族史。实验结果为结缔组织疾病阴性。凝固性过高的试验板(包括凝血因子 V Leiden、抗凝血酶 III、蛋白质 C、蛋白质 S、凝血酶原基因突变、抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物)是不显著的。

[0086] 将西洛他唑加入己酮可可碱、辛伐他汀和麻醉镇痛药,但症状没有改善。在 2002 年 12 月,他的右手食指由于坏疽被切断。随访时,右手拇指仍然有明显的坏死和溃烂。将该患者麻醉并接受一些星状神经节阻滞,可是还没有报告症状方面的变化。最后,该右手拇指需要切断。他在一段短的时期未被随访到(即,在另一个护理提供者护理下),右手食指长出的溃烂发生感染并随后切断。

[0087] 不久以后,该患者表现出失去能力的残废症状,主要表现为两臂虚弱,尤其是左侧,并且不能进行日常生活的简单活动,如给自己穿衣或梳头。右手中指的溃烂没有愈合。

[0088] 无损伤的血管试验显示两侧上肢中有平的径迹,左手手指的程度比右侧差。动脉造影照片显示在患有严重的末梢疾病的肘部有闭塞的右肱动脉,并且闭塞的左肱动脉从患有严重疾病的左手的腋动脉分出。动脉造影照片在一些程度显示“螺旋形的侧枝”。有人认为该患者可受益于血管重建术并使用人的脐静脉进行了左侧腋窝肱动脉的旁路术。虽然有治疗的抗凝作用,但该旁路接着被闭塞。

[0089] 此时,给予该患者皮下曲前列环素的治疗。通过使用传呼机大小的流动输注泵(Medtronic Minimed 407C, Minneapolis, MN)连续皮下输注来长期地输送曲前列环素。在 2003 年 9 月,曲前列环素的起始剂量为 2.5ng/kg/min 并且每 7 天通过 1ng/kg/min 滴定,直到该患者达到他的最大耐受剂量 12.5ng/kg/min,然后再延续接下来的 10 个月。由于腹泻和颌痛,他不能忍受更高的剂量,腹泻和颌痛是通常报道的前列环素治疗的剂量限值副作用。该患者已报告改善的舒适度和提高的参与日常生活活动的的能力,例如自己穿衣、梳他的毛发、伸到他的头部以上和驾驶。多普勒研究表明脉搏容量记录波形有所改善。试图停止曲前列环素,结果导致在 1 周内复发缺血性症状。目前,该患者保持在每 7 天下午 9 时至次日上午 9 时 12ng/kg/min 曲前列环素的维持剂量,接下来的 7 天停止用药。该患者必须持续以这种方式减轻症状,包括完全愈合右手中指上的溃烂。

[0090] 该患者症状的改善看来与曲前列环素输注有关。尽管在 2002 年初戒了烟,但该患者的疾病仍继续发展。我们用 2003 年的阴性可替宁尿检结果确定该患者不再吸烟,在那时

他开始接受曲前列环素。在疼痛和手指溃烂愈合方面已有连续的改善并且他的生活质量全面改善。虽然没有制造厂家的正式剂量建议,但是我们的剂量方案包括维持剂量基于临床改善显得安全并有效。

[0091] 这些结果启示皮下曲前列环素的治疗在临床上对停止吸烟不能改善的伯格氏病,特别是在其它治疗选择失败的危急的肢体缺血的情况下是有用的。应用的容易程度类似于胰岛素泵,使其成为对比更多侵入性的静脉内递送更有吸引力的治疗选择,并且完全能忍受。

[0092] 实施例 4

[0093] 用曲前列环素钠 (Remodulin[®]) 治疗危急的肢体缺血减少静息疼痛和愈合缺血性溃烂

[0094] 背景:治疗选择限于患有慢性危急的肢体缺血 (CLI)、威胁生命和肢体的状况以及最严重的外周动脉疾病 (PAD) 的患者。晚期的 CLI 可导致不愈合的缺血性溃烂和 / 或坏疽 (Thrombosis Research 106(6) :295-301(2002))。

[0095] 本研究的目的是开放 - 标记、单一 - 中心评价在 CLI 患者中没有预定的血管干预步骤,连续的皮下给予曲前列环素治疗的安全性和效果,以及在患者中测定长期使用曲前列环素的安全剂量。

[0096] 方法:计划登记十名患者。所有患者患有 Fontaine Stage III-IV 或 Rutherford Class 4-6 疾病并且最受影响的肢体的踝腕指数 (anklebrachial indexes) (ABI) 为 0-0.55 或该肢体含有用于伤口愈合评价的参照缺血性伤口。如果患者在进入研究的 30 天内有血管手术或血管操作、血压不稳定、患有急性肾衰竭、急性肺衰竭、近期颅内出血史、胃出血、泌尿道出血或 6 周以内的显著外伤、需要侵袭性化疗的危急 生命的恶性肿瘤、晚期肾病和长期肾透析,则将其从本研究中排除。根据曲前列环素包装说明书的信息,任何状况或异常的实验室数值将构成对患者安全性的无法接受的危险,也是一个排除标准。患者在过去的 30 天内没有参加过调查试验或不是在过去 30 天中对长期前列腺素类药物无应答。

[0097] 在本研究期间,允许有用于共致病疾病 (例如,冠状动脉疾病或 COPD) 的药物治疗、正常的伤口护理 (包括清创术和抗生素)、以及用于静息疼痛的镇痛药,但是不允许改变初始方案,除非是临床上所必需的。

[0098] 初始评价完成后,在临床开始曲前列环素治疗。开始曲前列环素治疗后至少观察患者两个小时。训练患者和 / 或护理者使用不卧床的皮下输注泵 (Minimed, Sylmar, CA, 407C 型) 给门诊患者施用曲前列环素。根据耐受性滴定剂量,每个患者以 2.5ng/kg/min 或更低的剂量开始。每周将剂量增加 1.25-2.5ng/kg/min。最大允许剂量是 15ng/kg/min 和最小允许剂量是 0.625ng/kg/min。指示患者每三天改变皮下输注的部位。

[0099] 在第 2、6 和 12 周,患者回到诊所进行评价。在 12 周的观察评价完成后,通过逐渐降低输注速率 (如临床上的指示,在 1-4 小时期间内) 停止曲前列环素的治疗。

[0100] 在所有患者中使用不利事件 (AEs) 和身体检查结果评价安全性。除非在因果性、强度或频率上发现不同,否则不将 CLI 的体征和症状或者恶化的 CLI 考虑为 AEs。

[0101] 在所有患者中使用对于静息疼痛的视觉类似等级 (visual analogscale) (VAS) 评价静息疼痛。要求患者按照 0-10 的等级评价他们的腿部疼痛,用 0 反映没有疼痛和用 10 反映最痛苦的疼痛。将等级标记印好,并要求患者放置标有反映他们遭受疼痛的数字的标

记。要求患者评价从先前的评价以来他们经受的最痛苦的疼痛以及在此时间框架内他们的平均疼痛。研究人员以没有变化、增加、减少或停止的方式来评价止痛剂药物治疗的用途。

[0102] 对在初始时已有至少一个缺血性伤口的患者中进行伤口评价。如果患者有多个缺血性伤口，则选择一个或两个伤口（通常是最大或最严重的伤口）作为参照伤口。将选择的伤口照相以用于编制文件。可能时，描绘伤口的外缘以用于面积测量。通过测量伤口的长度和宽度，将描绘图用来计算伤口面积。不是所有的伤口都具有能够描绘的性质，例如不能描绘在脚趾之间或在脚跟具有广泛组织损失的伤口。将这些伤口描绘和照相。在研究观察时，用与初始时相比的整体状态（即，更差、略微变差、没有变化、略微改善、改善或愈合）评价伤口。

[0103] 在具有除了选作参照伤口以外的伤口的患者中，在每次研究观察时也将各个另外的伤口的整体状态（即，更差、相同、改善或愈合）记录在案。在研究期间出现的任何新的伤口同样要仔细地记录在案。

[0104] 表 2 患者特征 (n = 10)

[0105]

年龄	65-90 岁范围	82.4 岁 (平均)
性别	4 名男性	40%
CAD/CHF	9	90%
高血压	5	50%
TIA/ 卒中	3	30%
COPD	2	20%
DM	4	40%
肾功能不全	4	40%
GERD	3	30%
损害部位		
SFA	10	100%
胫下	7	70%

[0106] 结果：

[0107] 安全性：在书面同意后，十名患者（六名女性）被编入本研究中。平均年龄为 82.4 岁并且范围在 65-90 岁。八名患者确定患有冠状动脉疾病，四名有糖尿病，以及三名患有慢性肾功能不全。所有患者患有涉及股浅动脉 (SFA) 的弥散性 PAD。七名患者存在胫下的疾病。六名患者两肢受累。一名患者之前由于 PAD 做了膝盖以下的切断 (BKA)。三名患者有失败的旁路移植物和一名患者有失败的血管成形术。所有患者符合 Fontaine Stage IV (Rutherford 5 或 6) 疾病标准，具有缺血性静息疼痛和至少一个缺血性肢体伤口。表 3 总结了患者的人口统计资料和疾病状态。

[0108] 所有患者接受皮下曲前列环素。所有患者接受研究药物的初始剂量为 2.5ng/kg/min。九名患者在 1-6 周之间滴定至 15ng/kg/min 的最大剂量。一名患者由于严重的部位输注疼痛而被选择停留在 7.5ng/kg/min。

[0109] 报告的最常见副作用是输注部位疼痛。两名患者经受轻度的颌痛，一名患者报告轻度的头痛以及一名患者经受腹泻。通常通过降低曲前列环素的剂量可消除这些副作用。两名患者提前停药。一名患者由于严重的部位疼痛、颌痛、头痛和腹泻在第八周停药。一名

患者由于泵和输注部位的变化感到无法承受,并在第六周同意退出,但是报告只有轻度的输注部位疼痛。

[0110] 存在两个严重的不利事件 (SAEs)。一名女患者第 10 周进行了胆囊切除术,具有正常的术后恢复。在腹腔镜检查过程期间没有停止曲前列环素输注。在第 12 周,该患者发生恶化的充血性心力衰竭,需要另外的利尿剂并将 ACE 抑制剂加入到她的药物治疗方案中。判断两个 SAEs 不太可能与曲前列环素有关。

[0111] 静息疼痛:从初始时到第 12 周最痛苦的静息疼痛减少 64% (平均值从 8.4 至 2.5) 并且从初始时到第 12 周中度的静息疼痛减少 58% (平均值从 7.1 至 2.4)。图 8 显示了在预定的研究观察时按照视觉类似等级评定的患者 - 评价的平均中度和最痛苦的静息疼痛,以及在研究期间的平均中度静息疼痛。

[0112] 表 3 疼痛药物消耗

[0113]

患者	初始时的疼痛药物	第 2 周	第 6 周	第 12 周
1	Percocet	没有变化	没有变化	没有变化
2	Percocet	减少	减少	没有变化
3	Percocet	没有变化	减少	没有变化
4	Vicodin	Percocet	停止	
5	Percocet	没有变化	减少	丙氧酚
6	Vicodin	减少	减少	Percocet
7	Percocet	减少	减少	无
8	Percocet	没有变化	增加	没有变化
9	Percocet	没有变化	没有变化	
10	Vicodin	减少	无	无

[0114] 在初始时,所有患者接受盐酸氧可酮 / 对乙酰氨基酚 (Percocet[®], Endo Labs Inc) 或重酒石酸二氢可待因酮 / 对乙酰氨基酚 (Vicodin[®], Abbott Laboratories Inc.) 以控制缺血性静息疼痛。在第 12 周,一名患者增加了她的疼痛药物治疗的消耗量,四名患者的药物治疗使用情况从初始一直没有变化,三名患者减少了他们的疼痛药物治疗消耗量,一名患者转换为非镇静性、无麻醉的疼痛药物治疗以及两名患者感到完全的疼痛缓解并停止了所有的疼痛药物治疗。由于输注部位疼痛而停止研究的患者体验到完全的缺血性疼痛缓解并在第 6 周停止了疼痛药物治疗,但是在停止曲前列环素后一周重新开始了疼痛药物治疗。

[0115] 表 4 缺血性伤口

[0116]

患者	参照伤口的位置和描述:初始时	伤口持续时间:	第 12 周的伤口状况
患者	参照伤口的位置和描述:初始时	伤口持续时间:	第 12 周的伤口状况
1	右侧踝关节没有坏疽暴露出腿 5cm ²	9 个月	轻微增大
2	左侧小腿没有坏疽 44cm ²	4 个月	轻微增大
3	左脚跟大量的组织损失伴有坏疽 63.7cm ²	3 个月	轻微增大
4	左脚背没有坏疽 15cm ²	9 个月	部分愈合
5	左脚第 5 脚趾并证实有骨髓炎能够探测到骨没有坏疽 0.16cm ²	2 个月	完全愈合
6	左脚第 3、4 和 5 个脚趾完全增厚的干燥坏疽以及很大的脚背部伤口没有测量	3 个月	没有变化
7	右脚和左脚第 3 个脚趾缺血性破损没有坏疽 < 1.5cm ^{2*}	1 个月	完全愈合
8	左脚第 2 个脚趾尖坏疽性溃烂 1.87cm ²	3 个月	没有变化
9	左侧小腿内侧溃烂及蜂窝组织没有坏疽 3.5cm ²	2 个月	在 6 周部分愈合
10	右脚拇趾神经性溃烂没有坏疽 1.96cm ²	1 年	在 12 周完全愈合

[0117] **伤口愈合**:伤口的描绘图和调查者的评定(更差、没有变化、改善或完全愈合)用于评价缺血性伤口。但是,大多数伤口的性质和位置妨碍伤口的描绘。伤口在位置、组织损失程度和坏疽或坏死的程度上有差异。更差、没有变化、改善或完全愈合的调查者评价用于最终评价。全部十名患者在初始时具有至少一个缺血性伤口。伤口持续时间在四周到九个月之间变化。伤口大小在 0.16-63.7cm² 范围。三名患者经历了他们伤口的完全愈合。患者 5 证实在第 6 周伤口完全闭合,患者 7 和 10 证实在第 12 周伤口完全闭合。在试验期间,没有患者发生新的伤口。这些患者的简要病例报告在下面给出。给出的第 4 个病例报告代表前列环素的独特作用。曲前列环素用于延迟切断手术,以让患者完全恢复危及肢体的骨折的髌部。

[0118] 病例 1

[0119] 患者 5 是一名 88 岁患有外周血管疾病的女性。动脉造影照片显示完全闭塞的左侧 SFA,伴有重新组成左腘动脉的侧枝。初始时她的 ABI 是 0.30。她在左脚的第二脚趾上有一个 2 个月的小的缺血性溃烂,测量为 0.16cm² 并且能够探测到骨。MRA 记录左脚第二脚趾的骨髓炎。她在第 6 周伤口完全闭合。虽然她的静息疼痛没有完全消除,但她从重酒石酸二氢可待因酮/对乙酰氨基酚改变为氧丙芬和对乙酰氨基酚。她的曲前列环素的剂量是 15ng/kg/min。

[0120] 病例 2

[0121] 患者 7 是一名 88 岁的女性,在先前趾甲去除 4 周后,在右脚和左脚的第三个脚趾上出现了不愈合的缺血性伤口。在 2003 年她进行了双肾的限制血管成形术。由于她的肾脏状况和肌酐为 2.7,推迟了动脉造影照相。MRA 显示弥漫性腹股沟下疾病,两条血管流出至脚。在腿不疼的情况下她不能走任何距离并且经受严重的缺血性静息疼痛。初始时她的 ABI 是右侧 0.40 和左侧 0.36。在第 6 周她已完全消除了她的静息疼痛,能够没有限制的行走,并且停止了麻醉的疼痛药物治疗,在第 12 周她的伤口完全闭合。她的曲前列环素剂量是 7.5ng/kg/min。

[0122] 病例 3

[0123] 患者 10 是一名 65 岁的男性,患有胰岛素依赖型糖尿病、慢性肾功能不全和充血性心力衰竭并有 13 年的 PAD 史。他在 1991 年做了右股腘旁路术并证明在 5 个月后闭塞。他的右脚拇趾有反复的神经性溃烂,在 PAD 存在下从 2001 年以来一直不能完全消除。在 2001 年底他参加了另一种前列腺素类药物的预先试验并表明在试验结束时溃烂有所改善,但是不知道他是否接受安慰剂或活性药物。在 2003 年他开始遭受其右腿的缺血性静息疼痛。初始时,他右脚拇趾上有一个不愈合的溃烂,溃烂了 9 个月,测量为 1.96cm²。他完成了 12 周的曲前列环素治疗并且显示较早的伤口愈合,在第 12 周伤口完全闭合。在第 2 周他还感到他的缺血性静息疼痛以及严重的跛行症状完全消除,并且停止了她的麻醉疼痛药物治疗。他的曲前列环素剂量是 15ng/kg/min。

[0124] 病例 4

[0125] 患者 3 是一名 82 岁的男性,有氧气依赖性 COPD、心房纤维性颤动、高血糖、不明原因的贫血和多级血管病的病史。他的血管病史包括在 1995 年和在 2003 年两次需要颈动脉内膜切除术的暂时性缺血性发作(TIA),在 1995 年要求冠状动脉旁路术的冠状动脉病,以及病历证明从 2002 年以来患有外周动脉疾病。2003 年 8 月他摔断了他的左髌,并在恢复设

施中发展成左脚跟和腿部缺血性溃烂。2003年11月超声检查证明末梢的右侧SFA狭窄,邻近的左侧SFA中间的SFA闭塞并伴有大的侧枝。在踝关节观察到的脚趾压的最小流量小于40mm/Hg。右侧ABI是0.58和左侧ABI是0.25。患者有两个具有广泛组织损失的大的缺血性伤口,分别位于左脚跟(63.75cm²)和左腿(40.17cm²)。在发生近期髌部骨折和修复髌部不完全愈合的情况下,担心患者在切断手术后将不能利用修复的肢体。让他加入研究以稳定伤口,达到静息疼痛的减轻,延迟切断手术以及继续左侧髌部的恢复。他的伤口在药物治疗的十二周期间保持稳定,没有显著的改善,但也没有恶化。在初始时的中度静息疼痛评分是7并减少到4。最痛苦的静息疼痛评分从8减少到4。他从重酒石酸二氢可待因酮/对乙酰氨基酚,和oxycontin到单独使用oxycodoneHCl/对乙酰氨基酚,从而减少了他的疼痛药物消耗量。他能完成他的左侧髌部的恢复,并且预期在BKA后,由于这些用于恢复治疗的额外时间,他将能利用修复的肢体。

[0126] **结论:**这种开放-标记研究支持曲前列环素输注的安全性。参加本研究的患者反映了PAD最后阶段描述的人口资料。这是一个具有显著的促进整个疾病进程的共同致病疾病的异源群体。这些患者处于即将进行切断手术的最差时期的最差状态。

[0127] 缺血性疼痛和伤口是患有CLI患者中的主要管理问题。曲前列环素在所有患者中提供疼痛缓解以及在三名患者中达到伤口愈合。未能表现愈合的患者具有大的坏死和/或坏疽性伤口。而表现出完全愈合的三名患者具有较少的组织损失,但是预期如果没有上述治疗,他们广泛的血管病可能已经恶化并且缺少手术血管重建术的选择。

[0128] 本领域的技术人员对本发明的组合物和方法可以做出各种改进和变更是显而易见的。因此,本发明要包括这样的改进和变更,如果它们能归入所附的权利要求和它们的同等物的范围之内。

[0129] 以上引用的所有出版物的公开内容均通过援引以它们的全部、以相同的程度在此明确地被并入本文,如同各自是分别地通过援引而被并入本文那样。

图1 研究方案

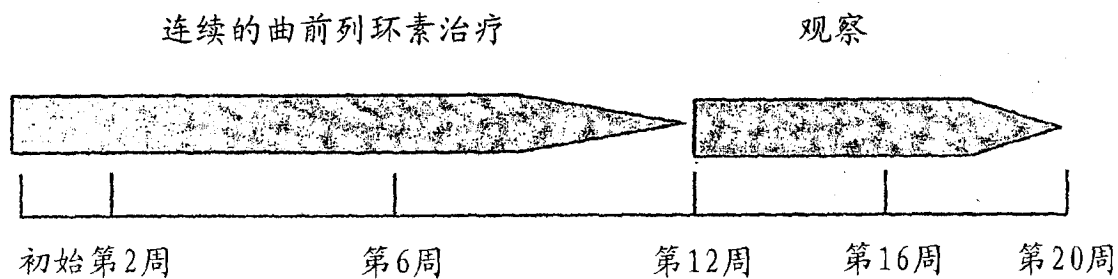
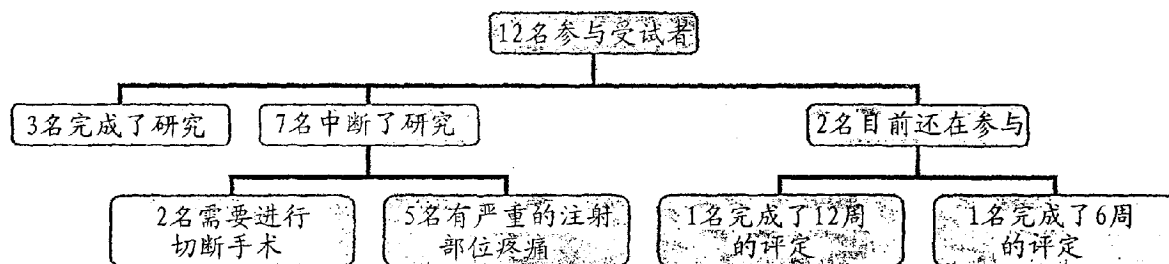
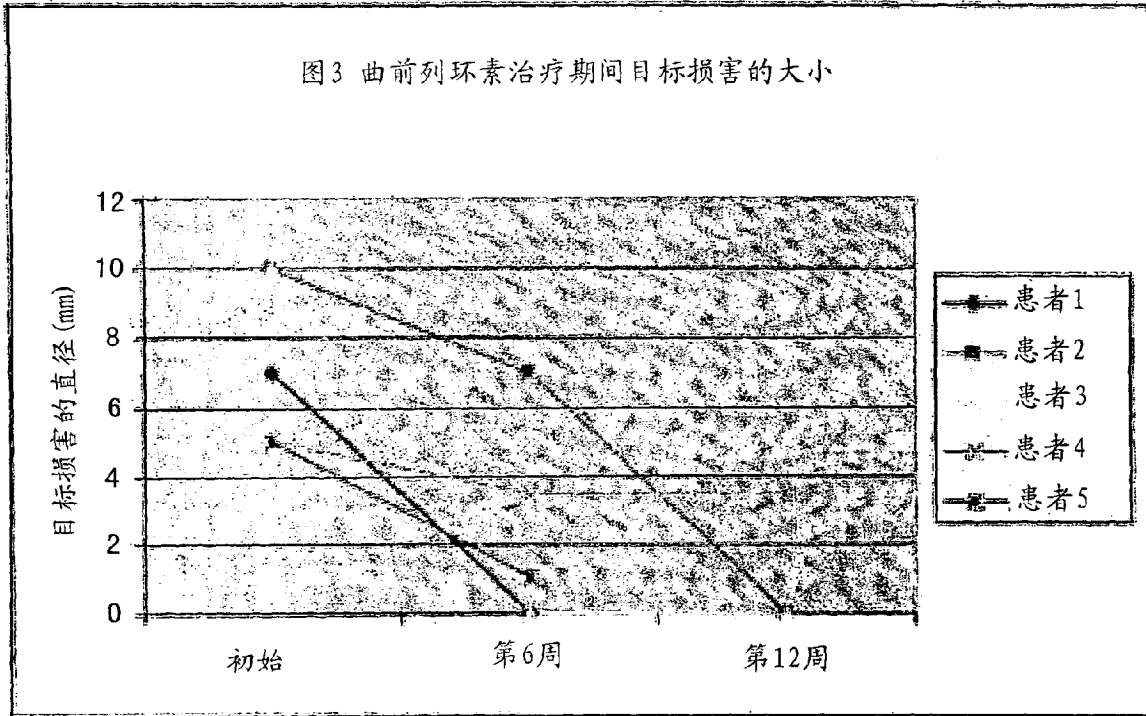
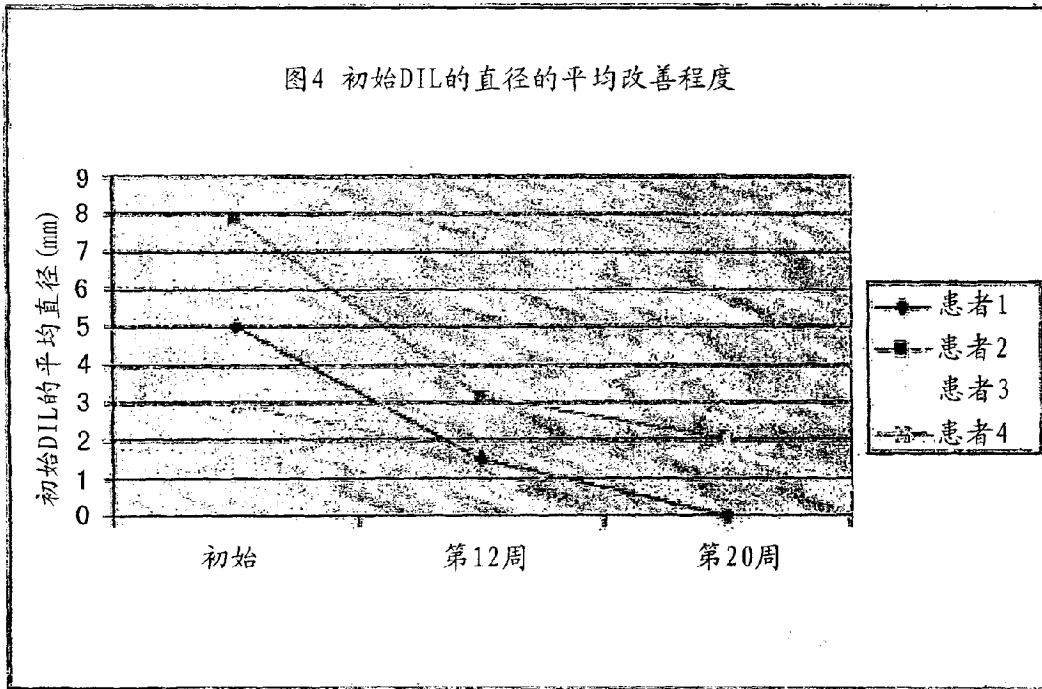
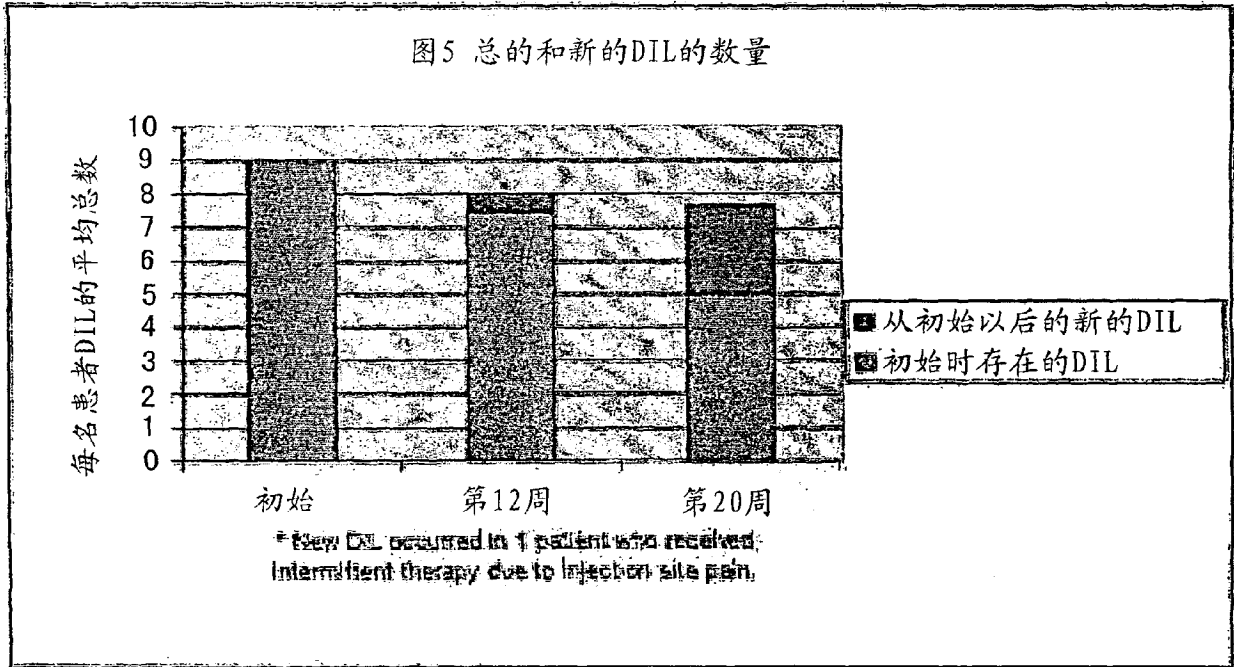


图2 参与患者的安排情况









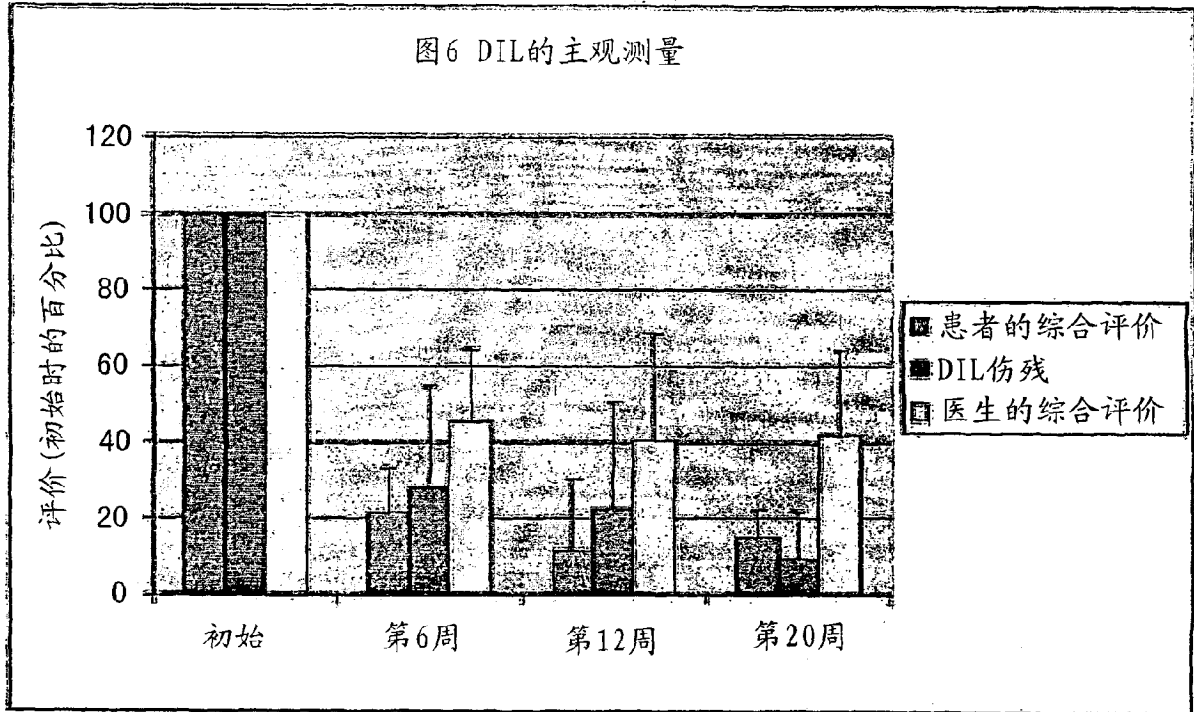
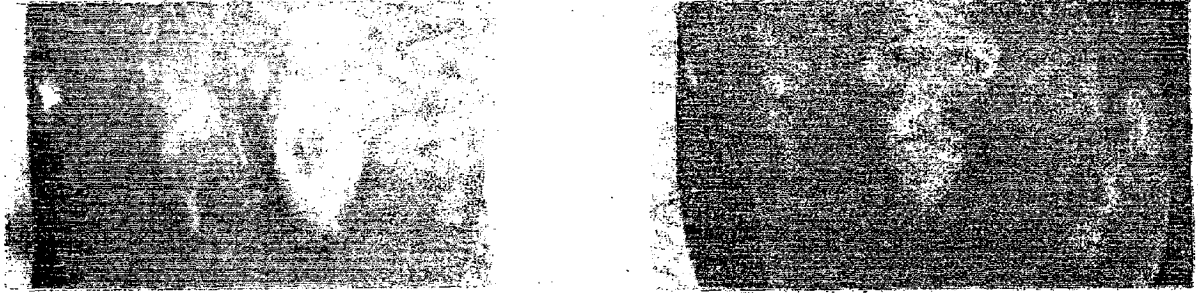


图7 覆在第3 MCP上的目标DIL的消除情况



初始

第12周

图8 患者评定的中度和最痛苦的静息疼痛

