



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219372 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100137481

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/34 (2006.01)

C07D471/12 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/15 美國

61/393,529

2011/05/26 美國

61/490,454

2011/06/15 美國

61/497,475

(71)申請人：基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES INC. (US)

美國

(72)發明人：巴拉迪納利 路易滋 BELARDINELLI, LUIZ (US)；吉利斯 韓特 坎培爾

GILLIES, HUNTER CAMPBELL (GB)；連 法昆 LIANG, FAQUAN (US)；史佑

克 約翰 SHRYOCK, JOHN (US)；楊 蘇亞 YANG, SUYA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：10 共 72 頁

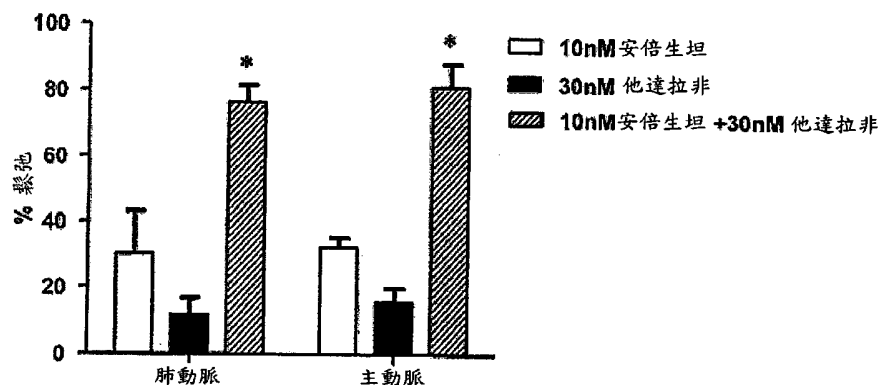
(54)名稱

治療肺高血壓的組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING PULMONARY HYPERTENSION

(57)摘要

本發明提供包括治療有效量之安倍生坦(ambrisentan)或其醫藥上可接受之鹽及他達拉非(tadalafil)或其醫藥上可接受之鹽之調配物及藉由投與該等調配物來治療及/或預防肺高血壓之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201219372 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100137481

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/34 (2006.01)

C07D471/12 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/15 美國

61/393,529

2011/05/26 美國

61/490,454

2011/06/15 美國

61/497,475

(71)申請人：基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES INC. (US)

美國

(72)發明人：巴拉迪納利 路易滋 BELARDINELLI, LUIZ (US)；吉利斯 韓特 坎培爾

GILLIES, HUNTER CAMPBELL (GB)；連 法昆 LIANG, FAQUAN (US)；史佑

克 約翰 SHRYOCK, JOHN (US)；楊 蘇亞 YANG, SUYA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：10 共 72 頁

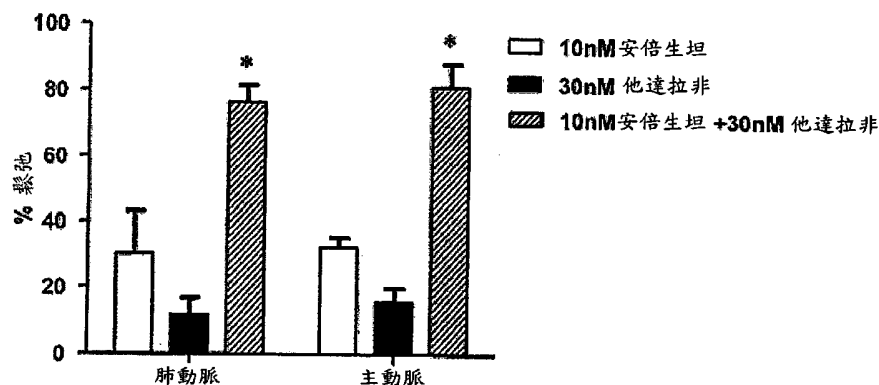
(54)名稱

治療肺高血壓的組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING PULMONARY HYPERTENSION

(57)摘要

本發明提供包括治療有效量之安倍生坦(ambrisentan)或其醫藥上可接受之鹽及他達拉非(tadalafil)或其醫藥上可接受之鹽之調配物及藉由投與該等調配物來治療及/或預防肺高血壓之方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於藉由投與治療有效量之選擇性A型內皮素受體拮抗劑及磷酸二酯酶5型抑制劑治療及/或預防肺高血壓之方法。本發明亦係關於適用於該投與之醫藥調配物。

相關申請案的交叉引用

本申請案主張於2010年10月15日申請之美國臨時申請案第61/393,529號、於2011年5月26日申請之美國臨時申請案第61/490,454號、及於2011年6月15日申請之美國臨時申請案第61/497,475號之權利及優先權。本段落中所識別申請案之整體揭示內容以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

先前已將肺高血壓(PH)分類為原發性(自發性)或繼發性。最近，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)將肺高血壓分成5組：

第1組：肺動脈高血壓(PAH)；

第2組：由左心疾病引起之PH；

第3組：由肺病及/或低血氧症引起之PH；

第4組：起因於慢性血栓性及/或栓塞性疾病之PH；及

第5組：混雜病狀(例如，類肉瘤病、組織細胞增多症X、淋巴管瘤病及肺血管壓迫)。

參見(例如)Rubin (2004) *Chest* 126:第7頁至10頁。

肺動脈高血壓(PAH)係PH之特定類型，且係一種嚴重、進行性且危及生命之肺脈管系統疾病，其以顯著之血管收

縮及肺動脈壁中平滑肌細胞之異常增生為特徵。肺中血管之劇烈收縮導致極高之肺動脈壓。該等高壓使心臟難以泵送血液穿過肺以使血液充氧。患有PAH之患者在心臟努力對抗該等高壓進行泵送時，遭受極端呼吸急促。患有PAH之患者通常展示肺血管阻力(PVR)之顯著增加及肺動脈壓(PAP)之持續升高，此最終導致右心室衰竭及死亡。經診斷患有PAH之患者具有不良預後及同樣受損之生活品質，若不治療則自診斷之時平均預期壽命為2年至5年。

內皮素-1(ET-1)係強效血管收縮肽家族之主要成員，已知該等血管收縮肽在哺乳動物心血管生理學中起重要作用。ET-1係響應包含血管收縮素II、兒茶酚胺、細胞因子、缺氧及剪切應力之各種因素，從頭(*de novo*)合成並自內皮細胞釋放。有兩種受體子型(即，內皮素受體A型(ET_A)及內皮素受體B型(ET_B))調介ET-1之效應。在人類中，ET_A受體優先在血管平滑肌細胞中表現且主要負責ET-1之血管收縮效應。相比而言，ET_B受體主要發現於血管內皮中，且其激活經由產生一氧化氮及前列腺環素造成血管擴張。ET_B受體亦藉助對內皮素轉化酶(ECE-1)表現之效應、及由內皮細胞合成並重攝取ET-1來參與ET-1循環濃度之調控。

安倍生坦(ambrisentan)係非磺醯胺、丙酸類內皮素受體拮抗劑(ERA)，其對於ET_A受體具有高親和力(約12 pM)。安倍生坦由美國食品與藥品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准銷售用於每天一次治療PAH且以

商標名 Letairis® 出售。其他選擇性 A 型受體拮抗劑包含西他生坦(sitaxentan)、阿曲生坦(atrasentan)及 BQ-123。

諸如磷酸二酯酶 5 型抑制劑(PDE5 抑制劑)等其他藥物亦經批准用於治療 PAH。PDE5 抑制劑係用於阻斷磷酸二酯酶 5 型對肺內動脈壁平滑肌中及內襯於供應陰莖海綿體之血管之平滑肌細胞中之環 GMP 之降解作用的藥物。

他達拉非(tadalafil)係 PDE5 抑制劑，當前以商品名 Adcirca® 出售用於治療肺動脈高血壓。用於肺動脈高血壓之批准劑量係 40 mg(兩片 20-mg 錠劑)，每天一次。他達拉非之不利影響包含低血壓、視力損失、聽力損失及恒久勃起。因此，業內非常期望增加選擇性 A 型 ERA 及 PDE5 抑制劑之抗 PH 效能以及降低潛在不利影響之方法。市場上或在研發期間之其他 PDE5 抑制劑包含阿伐那非(avanafil)、羅地那非(lodenafil)、米羅那非(miroadenafil)、枸橼酸西地那非(sildenafil citrate)、伐地那非(vardenafil)及優地那非(udenafil)。

美國專利公開案第 2008/0139593 號闡述用於治療肺高血壓之方法，其包括向患者投與治療有效量之安倍生坦，其中在基線時，距個體第一次診斷出病狀之時間不大於約 2 年。亦闡述安倍生坦與一或多種選自以下之適宜藥物組合：類前列腺素、PDE5 抑制劑(例如西地那非、他達拉非及伐地那非)、ERA、鈣通道阻斷劑、芳基烷基胺、二氫吡啶衍生物、哌嗪衍生物及其他用於組合療法中之適宜化合物。

現已發現，選擇性A型ERA與PDE5抑制劑之組合具有使肺收縮強有力鬆弛之有益共同作用。例如，安倍生坦與他達拉非之共同作用使得降低內皮素誘導之大鼠肺動脈及主動脈收縮之效能增強。

【發明內容】

本發明闡述投與選擇性A型內皮素受體拮抗劑(選擇性A型ERA)與磷酸二酯酶5型抑制劑(PDE5抑制劑)之組合，其在使肺收縮鬆弛及/或抑制缺氧誘導之肺動脈壓(PAP)方面共同作用。使肺收縮鬆弛或抑制PAP之能力在治療及防止患者之肺高血壓以及本文中所闡述之各種其他病狀係有用的。在以治療有效劑量投與選擇性A型ERA且以治療有效劑量投與PDE5抑制劑時，此組合療法使得治療效果增強。選擇性A型ERA及PDE5抑制劑中之一或兩者由於其共同作用可以少於其各別標準治療劑量之量投與。

某些比率之兩種藥劑甚至使共同作用之效力增加，使得其實質上大於單獨投與(mono-administration)每一藥劑(即投與單一藥劑)之效力之總和。在一態樣中，為獲得該增強之效能，選擇性A型ERA之量與PDE5抑制劑之量之比率可係約2:1至約1:3。另一選擇為，選擇性A型ERA之量與PDE5抑制劑之量之比率可在1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10至約1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:15或1:20之範圍內。在另一態樣中，該等組合可達成之效力比單獨投與每一藥劑之效力之總和大至少約5%或另一選擇為10%、

15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、90%或100%。

選擇性A型ERA之非限制性實例包含安倍生坦及西他生坦及其醫藥上可接受之鹽。在一態樣中，選擇性A型ERA係安倍生坦。PDE5抑制劑之實例包含(但不限於)他達拉非、阿伐那非、羅地那非、米羅那非、枸橼酸西地那非、伐地那非及優地那非及其醫藥上可接受之鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非。

因此，在一態樣中，本發明係關於治療及/或預防有需要患者之肺高血壓之方法。該方法包括投與治療量之安倍生坦或其鹽與他達拉非或其鹽之組合，其中安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10、或另一選擇為約1:2至約1:5、或另一選擇為約1:3。

本發明之另一態樣提供用於治療或預防有需要患者之肺高血壓之方法，其包括向患者投與治療量之安倍生坦或其鹽與他達拉非或其鹽之組合，其中投與安倍生坦及他達拉非之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%、或另一選擇為40%或50%。

在一態樣中，進一步提供用於治療或預防有需要患者之肺高血壓之方法，其包括向患者每天投與一次治療量之安倍生坦或其鹽與他達拉非或其鹽之組合，其中安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率係約1:3。

在本文所闡述實施例之任一者中，肺高血壓包括肺動脈高血壓(PAH)，其包含(但不限於)自發性PAH、家族性PAH

或與另一疾病或病狀相關之PAH。在一態樣中，基線時之PAH屬於WHO第I類、第II類、第III類或第IV類。

在另一態樣中，提供用於抑制有需要患者之內皮素誘導之血管收縮之方法，其包括向患者投與治療量之安倍生坦或其鹽與他達拉非或其鹽之組合，其中(a)安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10，及/或(b)投與安倍生坦及他達拉非之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%。

在一態樣中，亦提供用於治療或預防有需要患者之疾病之方法，其包括向患者投與治療量之安倍生坦或其鹽與他達拉非或其鹽之組合，其中該疾病選自由以下組成之群：高血壓、肺高血壓、心肌梗塞、心絞痛、急性腎衰竭、腎功能不全、腦血管痙攣、腦局部缺血、蛛膜下出血、氣喘、動脈粥樣硬化、血管內凝血、血管成形術後再狹窄、由局部缺血或中毒引起之高血壓、由局部缺血或中毒引起之腎衰竭、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)及氣喘氣道病狀，且其中(a)安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10，及/或(b)投與安倍生坦及他達拉非之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%。

更進一步提供用於減少安倍生坦或其鹽之不期望副作用之方法，其包括向患者投與治療量之他達拉非或其鹽，其中(a)安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10，及/或(b)投與安倍生坦及他達拉非

之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%。

亦提供用於減少安倍生坦或其鹽之治療有效劑量之方法，該方法包括向患者投與治療量之他達拉非或其鹽，其中(a)安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10，及/或(b)投與安倍生坦及他達拉非之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%。

在再一態樣中，本發明提供用於減少他達拉非或其鹽之不期望副作用之方法，其包括向患者投與治療量之安倍生坦或其鹽，其中(a)安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10，及/或(b)投與安倍生坦及他達拉非之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%。

在另一態樣中，提供用於減少他達拉非或其鹽之治療有效劑量之方法，其包括向患者投與治療量之安倍生坦或其鹽，其中(a)安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10，及/或(b)投與安倍生坦及他達拉非之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%。

亦提供醫藥調配物。一個態樣提供醫藥調配物，其包括治療量之他達拉非或其鹽及安倍生坦或其鹽、以及醫藥上可接受載劑，其中(a)安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍係約1:1至約1:10，及/或(b)安倍生坦

與他達拉非之組合之效力比單獨投與安倍生坦及他達拉非之效力之總和大至少約25%。

在一態樣中，本發明提供用於治療患者肺高血壓之方法，其包括投與治療有效量之組合療法，該組合療法包括選擇性A型內皮素受體拮抗劑與PDE5抑制劑之組合及其代謝產物，其以在約1:1至約1:10範圍內之治療有效比共同作用以向患有肺高血壓之患者提供治療益處，而不存在實質有害副作用。

在另一態樣中，本發明揭示用於治療患者肺高血壓之方法，其包括投與治療有效量之組合療法，該組合療法包括選擇性A型內皮素受體拮抗劑、PDE5抑制劑、及有效用於治療肺高血壓或相關病狀之第三活性劑、及其代謝產物，其以在約1:1至約1:10範圍內之治療有效莫耳比共同作用以向患有肺高血壓之患者提供治療益處，而不存在實質有害副作用。

在一態樣中，本發明提供組合療法之醫藥調配物，該醫藥調配物包括治療量之選擇性A型內皮素受體拮抗劑及PDE5抑制劑，其以在約1:1至約1:10範圍內之治療有效比共同作用以向患有肺高血壓之患者提供治療益處，而不存在實質有害副作用。

在一態樣中，本發明提供醫藥調配物，其包括治療量之他達拉非或其鹽及安倍生坦或其鹽、以及醫藥上可接受載劑，其中安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率係約1:3。

在另一態樣中，本發明提供組合療法之醫藥調配物，該醫藥調配物包括選擇性A型內皮素受體拮抗劑、PDE5抑制劑、及有效用於治療肺高血壓或相關病狀之第三活性劑、及其代謝產物，其以在約1:1至約1:10範圍內之治療有效莫耳比共同作用以向患有肺高血壓之患者提供治療益處，而不存在實質有害副作用。

【實施方式】

1. 定義及通用參數

如本發明說明書中所用，除非在使用其之上下文中另外說明，否則以下詞語及片語通常意欲具有如下文所述含義。

應注意，除非上下文另外明確指出，否則本文及申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a或an)」及「該(the)」包含複數個指示物。因此，例如在組合物中提及「醫藥上可接受載劑」包含兩種或更多種醫藥上可接受載劑等等。

「包括(Comprising)」意欲指組合物及方法包含所列舉成分，但不排除其他成分。當使用「基本上由.....組成」定義組合物及方法時，將意味著排除對用於預期用途之組合有任何本質意義之其他成分。因此，基本上由本文所定義成分組成之組合物將不排除來自分離及純化方法之痕量污染物及醫藥上可接受載劑(例如磷酸鹽緩衝鹽水、防腐劑及諸如此類)。「由.....組成」將意味著排除超過其他成份之痕量元素及用於投與本發明組合物之實質方法步驟。

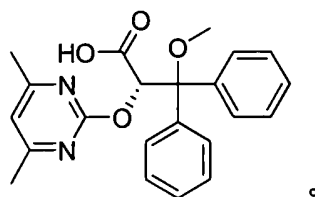
藉由該等過渡術語中之每一者定義之實施例均在本發明範

圍內。

「內皮素受體拮抗劑(ERA)」係阻斷內皮素受體之藥劑。有至少兩種主要的已知內皮素受體(即， ET_A 及 ET_B)，兩者均係G蛋白偶聯受體，其激活導致細胞內游離鈣升高。存在三種主要種類之ERA：選擇性A型受體拮抗劑，例如西他生坦、安倍生坦、阿曲生坦、BQ-123，其影響內皮素A受體；雙重拮抗劑，例如波生坦(bosentan)、馬西替坦(macitentan)、替唑生坦(tezosentan)，其影響內皮素A及B受體二者；及選擇性B型受體拮抗劑，例如BQ-788，其影響內皮素B受體。

「選擇性A型內皮素受體拮抗劑」或「選擇性A型ERA」選擇性地靶向A型內皮素受體。

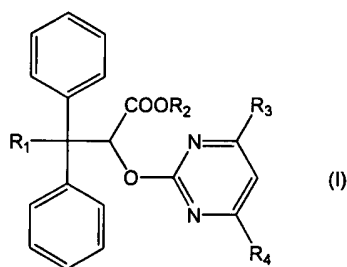
「安倍生坦」或「AMB」闡述於美國專利第5,703,017號、第5,932,730號及第7,109,205號中。其係指化學化合物(2S)-2-[(4,6-二甲基嘓啶-2-基)氧基]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸且具有以下化學式：



安倍生坦由美國食品與藥品管理局(FDA)批准銷售用於每天一次治療PAH且以商標名Letairis®出售。在歐洲，安倍生坦以商標名Volibris®獲得批准。

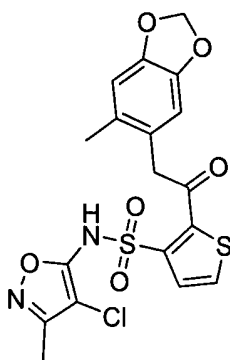
本文所用「安倍生坦」意欲包含美國專利公開案第

2010/0204163號中所闡述安倍生坦之代謝產物。安倍生坦代謝產物包含具有以下化學式之化合物：



其中 R^1 係 $-OH$ 或 $-OCH_3$ ； R^2 係 $-H$ 、低碳數烷基或糖苷基 (glycosidyl)；且 R^3 及 R^4 獨立地為 $-CH_3$ 、 $-C(O)H$ 或 $-CH_2OR^6$ ，其中 R^6 係 $-H$ 或具有 1 至 20 個碳原子之烴基。

「西他生坦」係指化學化合物 *N*-(4-氯-3-甲基-1,2-噁唑-5-基)-2-[2-(6-甲基-2H-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)乙醯基]噻吩-3-磺醯胺及其醫藥上可接受之鹽。西他生坦闡述於 Barst RJ 等人，(2004) *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 169 (4): 441-7 中。西他生坦具有以下化學式：

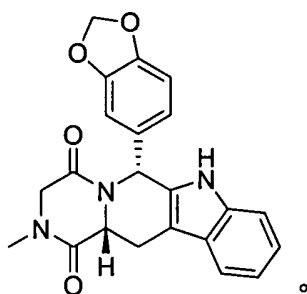


西他生坦在 2008 年以 Thelin® 出售用於治療 PAH，但後來在 2010 年自市場撤出。

「磷酸二酯酶 5 型抑制劑」或「PDE5 抑制劑」係指阻斷

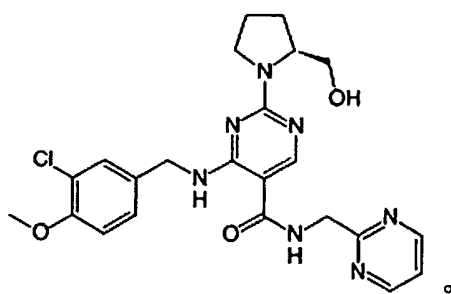
磷酸二酯酶5型對肺內動脈壁平滑肌中及內襯於供應陰莖海綿體之血管之平滑肌細胞中之環GMP之降解作用的藥劑。PDE5抑制劑用於治療肺高血壓且用於治療勃起功能障礙。PDE5抑制劑之實例包含(但不限於)他達拉非、阿伐那非、羅地那非、米羅那非、枸橼酸西地那非、伐地那非及優地那非及其醫藥上可接受之鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非。

「他達拉非」或「TAD」闡述於美國專利5,859,006及6,821,975中。其係指化學化合物(6R-反式)-6-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮且具有以下化學式：



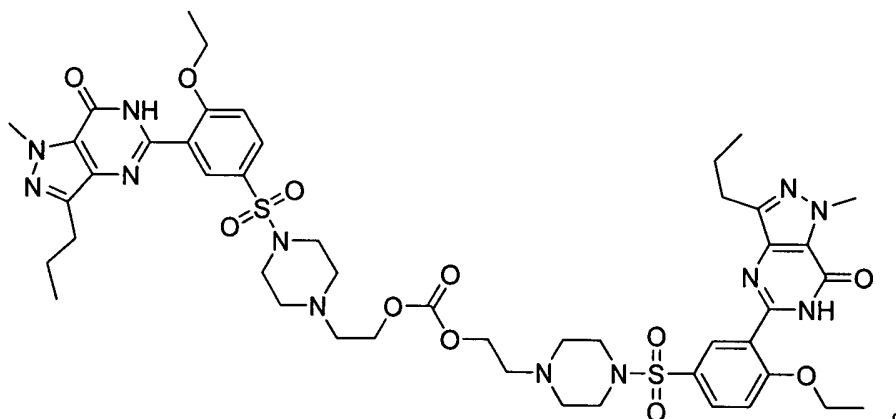
當前，他達拉非以丸劑形式以商標名Cialis®出售用於治療勃起功能障礙(ED)且以商標名Adcirca®出售用於治療PAH。

「阿伐那非」係指化學化合物4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)胺基]-2-[2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基]-N-(2-嘧啶基甲基)-5-嘧啶甲醯胺及其醫藥上可接受之鹽。阿伐那非闡述於Limin M.等人，(2010) *Expert Opin Investig Drugs*, 19(11):1427-37中。阿伐那非具有以下化學式：



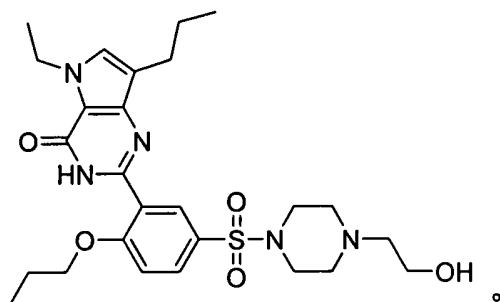
阿伐那非正在研發用於勃起功能障礙。當前阿伐那非尚不具有與其相關之商標用語，但 Vivus 公司正對其進行研發。

「羅地那非」係指化學化合物碳酸雙-(2-{4-[4-乙氧基-3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-苯磺醯基]哌嗪-1-基}-乙基)酯且具有以下化學式：



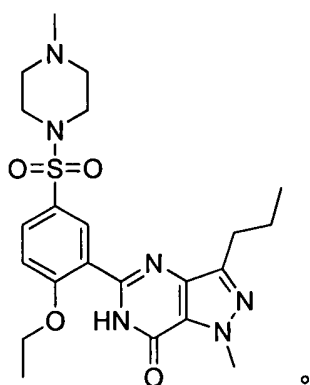
關於羅地那非之更多資訊可自 Toque HA 等人，(2008) *European Journal of Pharmacology*, 591(1-3):189-95 獲得。羅地那非由巴西 (Brazil) Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos 製造且在巴西以品牌名 Hellevea® 銷售。其已進行 III 期臨床試驗，但尚未由美國 FDA 批准在美國 (United States) 使用。

「米羅那非」係指化學化合物5-乙基-3,5-二氫-2-[5-([4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪基]磺醯基)-2-丙氧基苯基]-7-丙基-4H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-4-酮且具有以下化學式：



關於米羅那非之更多資訊可在Paick JS等人，(2008) *The Journal of Sexual Medicine*, 5 (11): 2672-80中找到。目前，米羅那非尚未批准在美國使用但正在實施臨床試驗。

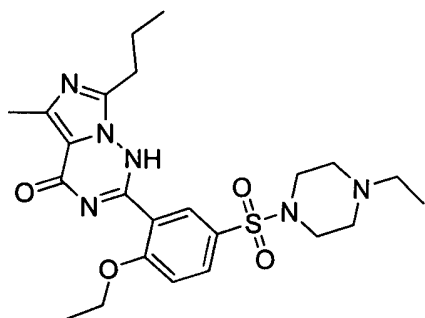
以名稱Viagra®出售之「枸橼酸西地那非」闡述於美國專利5,250,534中。其係指1-[4-乙氧基-3-(6,7-二氫-1-甲基-7-側氧基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘓啶-5-基)苯基磺醯基]-4-甲基哌嗪且具有以下化學式：



以Viagra®、Revatio®且以各種其他商標名銷售之枸橼酸西地那非指示治療勃起功能障礙及PAH。

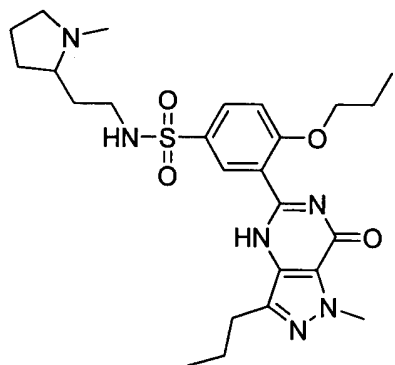
「伐地那非」係指化學化合物4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌

噻-1-基)磺醯基-苯基]-9-甲基-7-丙基-3,5,6,8-四氮雜雙環
[4.3.0]壬-3,7,9-三烯-2-酮且具有以下化學式：



伐地那非闡述於美國專利6,362,178及7,696,206中。伐地那非以商標名Levitra®出售用於治療勃起功能障礙。

「優地那非」係指化學化合物3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-4,7-二氮-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺且具有以下化學式：



關於優地那非之更多資訊可在Kouvelas D.等人，(2009)
Curr Pharm Des, 15(30):3464-75中找到。優地那非以商標
名Zydena®出售但尚未批准在美國使用。

通篇使用之上述化合物中之每一者意欲包含游離酸、游離鹼或其醫藥上可接受之鹽。

本文所用術語「鹽」係指化合物自各種生理上可接受有

機及無機抗衡離子衍生之醫藥上可接受之鹽。該等抗衡離子為業內所熟知，且當分子含有酸性官能團時，其包含(僅以實例方式)鈉、鉀、鈣、鎂、鋁、鋰及銨(例如四烷基銨)及諸如此類；且當分子含有鹼性官能團時，其為有機或無機酸之鹽，例如鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、雙羧萘酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及草酸鹽及諸如此類。適宜之醫藥上可接受之鹽亦包含彼等在Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, 第1418頁(1985)及P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth(編輯), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002中所列示者。酸加成鹽之實例包含彼等自諸如氫碘酸、磷酸、偏磷酸、硝酸鈉及硫酸以及諸如以下等有機酸等酸形成者：海藻酸、抗壞血酸、鄰氨基苯甲酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、雙羧萘酸(embonic或pamoic)、乙磺酸、甲酸、富馬酸、呋喃甲酸、半乳糖醛酸、龍膽酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、異菸鹼酸、羥乙磺酸、乳酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏酸、泛酸、苯乙酸、丙酸、葡萄糖二酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、亞磺酸、三氟乙酸及芳基磺酸(例如苯磺酸)及對甲苯磺酸。與鹼金屬及鹼土金屬以及有機鹼形成之鹼加成鹽之實例包含氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、N,N-二苄基乙二胺、

二乙醇胺、乙二胺、離胺酸、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因(procaine)以及內部形成之鹽。具有非生理上可接受陰離子或陽離子之鹽作為用於製備生理上可接受鹽之有用中間物及/或用於非治療(例如活體外)情形而在本發明之範圍內。

具體而言，本發明涵蓋使用安倍生坦及他達拉非兩者之鹽且進一步涵蓋他達拉非及/或安倍生坦之鹽之混合物。

在某些實施例中，本文所用安倍生坦及/或他達拉非未充分電離且可呈共晶體形式。在一實施例中，本發明提供共晶體組合物，其包括安倍生坦及/或他達拉非之共晶體，其中該共晶體包括安倍生坦及/或他達拉非及共晶體形成劑。術語「共晶體」係指結晶材料，其包括安倍生坦及/或他達拉非及一或多種共晶體形成劑(例如醫藥上可接受之鹽)。在某些實施例中，與游離形式(即游離分子、兩性離子、水合物、溶劑合物等)或鹽(其包含鹽水合物及溶劑合物)相比，共晶體可具有經改良性質。在其他實施例中，經改良性質選自由以下組成之群：溶解度增加、溶出度增加、生物可用度增加、劑量響應增加、吸濕性降低、通常非晶形化合物之結晶形式、難以形成鹽(difficult to salt)或不可能形成鹽之化合物之結晶形式、形式多樣性降低、更期望之形態及諸如此類。用於製備及表徵共晶體之方法為熟習此項技術者所熟知。

在定義選擇性A型內皮素受體拮抗劑及PDE5抑制劑之用途中之片語「組合療法」意欲囊括在將提供有益藥物組合

效應之方案中以依序方式投與每一藥劑，且同樣意欲囊括以實質上同時之方式共投與該等藥劑，例如藉由經口攝入具有固定比率之該等活性劑之單一膠囊或攝入每一藥劑之多個單獨膠囊。「組合療法」將亦包含藉由靜脈內、肌內或其他非經腸途徑同時或依序投與至體內，包含藉助黏膜組織之直接吸收，如在竇通道中所發現。依序投與亦包含藥物組合，其中個別成分可在不同時間及/或藉由不同途徑投與，但組合起作用以提供有益效應，例如增強之效力。

在特定實施例中，組合療法基本上由兩種活性劑組成，即，選擇性A型內皮素受體拮抗劑及PDE5抑制劑。

在另一實施例中，組合療法係三元組合，其包括選擇性A型內皮素受體拮抗劑、PDE5抑制劑及有效用於治療肺高血壓病狀或與其相關病狀之第三活性劑。說明性地且並非限制性地，該組合可包含選自由以下組成之群之第三活性劑：類前列腺素、除他達拉非以外之磷酸二酯酶抑制劑、除安倍生坦以外之內皮素受體拮抗劑、鈣通道阻斷劑、利尿劑、抗凝劑、氧及其組合。

片語「治療有效」意欲限定用於組合療法中之每一藥劑之量，該組合療法將達成改良肺功能之目標，同時避免或減少通常與每一藥劑相關之不利副作用。治療有效量將視所用治療藥劑之具體活性、患者之疾病狀態之嚴重性、及患者之年齡、身體狀況、其他疾病狀態之存在及營養狀況而變化。另外，患者可能接受之其他藥物將影響欲投與治

療藥劑之治療有效量的確定。

「共同作用」意味著PDE5抑制劑(例如他達拉非)在與選擇性A型內皮素受體拮抗劑(例如安倍生坦)組合投與(或反之亦然)時之治療效果大於該等藥劑單獨投與時之治療效果之總和。本文所用之術語「治療量」包含一或兩種藥物之小於標準的治療量，此意味著所期望效應所需之量低於藥物單獨使用時之量。治療量亦包含當一種藥物以標準治療劑量給予時，以小於標準的治療劑量投與另一種藥物。例如，安倍生坦可以治療劑量給予且他達拉非可以小於標準的治療劑量給予以提供增強之結果。在一些實施例中，兩種藥物均可以標準治療劑量投與以達成強得多之效能。

術語「治療(treatment或treating)」意指個體(例如哺乳動物)之疾病或病狀之任何治療，其包含：1)預防或對抗疾病或病狀，即，使臨床症狀不再發展；2)抑制疾病或病狀，即，遏製或阻抑臨床症狀之發展；及/或3)減輕疾病或病狀，即，使臨床症狀消退。

本文所用之術語「預防」係指有需要患者之預防性治療。預防性治療可藉由以下方式來實現：向處於患病痛風險之個體提供適當劑量之治療藥劑，從而實質上阻止該疾病之發作。

熟習此項技術者應理解，在人類醫學中，不可能總是可區分「預防」與「阻抑」，此乃因一或多種最終誘導事件可能係未知的、潛在的，或直至出現該一或多種事件之後才能確認患者。因此，本文所用之術語「預防」意欲作為

「治療」之要素以涵蓋本文所定義之「預防」及「阻抑」二者。本文所用之術語「保護」意欲包含「預防」。

術語「易感者」係指已出現至少一次所指示病狀之患者。

術語「患者」通常係指「哺乳動物」，其包含(但不限於)人類、猴、兔、小鼠、諸如狗及貓等家畜、諸如母牛、馬或豬等農場動物及實驗動物。

本文所用之術語「醫藥上可接受載劑」包含任何及所有溶劑、分散介質、塗覆劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。用於醫藥活性物質之該等介質及藥劑之使用為業內所熟知。除任何與活性成份不相容之習用介質或藥劑以外，本發明涵蓋其於治療組合物中之用途。亦可將補充活性成份納入組合物中。

「靜脈內投與」係將物質直接投與至靜脈中、或「以靜脈內方式」投與。與其他投與途徑相比，靜脈內(IV)途徑係將流體及藥物遞送至全身之最快方式。輸注幫浦可允許精確控制流速及所遞送之總量，但在流速改變不會具有嚴重後果之情形中，或若不能獲得幫浦，則通常簡單地藉由將袋子置於高於患者之位準處且使用夾子調控速率來使滴注液流動。另一選擇為，若患者需要高流速且IV通路裝置具有足夠大之直徑以適應高流速，則可使用快速輸注器。此係置於流體袋周圍以迫使流體進入患者中之可充氣套囊(inflatable cuff)或亦可加熱正輸注流體之類似電子裝置。當患者僅在某些時候需要藥物時，使用間歇輸注，其不需

要其他流體。其可使用與靜脈內滴注(幫浦或重力滴注)相同之技術，但在已給予完全劑量之藥物後，使管道與IV通路裝置斷開。一些藥物亦藉由IV推注或濃注給予，此意味著將唧筒連接至IV通路裝置並直接注射藥物(若其可能刺激靜脈或引起過快效應，則緩慢注射)。將醫藥注射至IV管道之流體流中之後，必須採取一些方式來確保其自管道到達患者。通常，此係藉由使流體流正常流動並從而將醫藥攜載至血流中來實現；然而，有時使用第二流體注射，即注射後以更迅速地推動醫藥進入血流中之「沖洗」。

「經口投與」係藉助口獲取物質之投與途徑，且包含頰部、唇下及舌下投與以及經腸投與及藉助呼吸道者，除非藉助(例如)管道實施而使藥物不與任何口腔黏膜直接接觸。經口投與治療藥劑之典型形式包含使用錠劑或膠囊。

2. 方法

概言之，本發明係關於治療或預防肺高血壓之方法。該方法包括投與治療量之選擇性A型內皮素受體拮抗劑(選擇性A型ERA)及磷酸二酯酶5型抑制劑(PDE5抑制劑)。在特定態樣中，該方法包括投與治療量之他達拉非或其鹽及治療量之安倍生坦或其鹽。在一實施例中，安倍生坦或他達拉非中之一或兩者以有效量投與。兩種藥劑可單獨投與或以單獨或組合劑量單位一起投與。若單獨投與，則安倍生坦可在他達拉非投與之前或之後投與。

如在實例中進一步論述，隨同實例呈現肺動脈高血壓(PAH)動物模型中安倍生坦(AMB)與他達拉非(TAD)之組合

共同作用以使內皮素誘導之收縮鬆弛並抑制缺氧誘導之肺動脈壓(PAP)之證據。該共同作用之增強效能係顯而易見的，此乃因組合效應大於單獨投與每一藥物之累加效應。在一態樣中，該增強效能總計超過單獨投與每一藥品之累加效力至少約5%之增強效力。另一選擇為，該增強係至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、90%或100%。換言之，組合可達成比單獨投與任一藥劑之效力之總和大至少約5%、或另一選擇為10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、90%或100%之效力。

如在實例中所闡釋，在TAD與諸如波生坦(BOS)或馬西替坦(MAC)等非選擇性ERA之間不存在此一增強效應。因此，該等結果表明內皮中之B型內皮素受體有助於安倍生坦及他達拉非對血管舒張之增強效應。如在圖8及9中所圖解說明，增強效應歸因於安倍生坦及他達拉非分別以內皮素受體A型及PDE5途徑共同作用。因此，在任一選擇性A型ERA與任一PDE5抑制劑之間發現類似之增強效應。另外，選擇性A型ERA與PDE5抑制劑之組合亦在治療與內皮素受體A型之活性相關之其他疾病及病狀方面引起增強效應。

上文機制表明，選擇性A型ERA及PDE5抑制劑共同作用之增強效應取決於每一個別藥劑之量及/或該等量之比率。在一態樣中，為達成該等增強效應，選擇性A型ERA

之量與PDE5抑制劑之量之比率可為約2:1、或另一選擇為1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10至約1:3、或另一選擇為約1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:15或1:20。

在一態樣中，量之比率係每一藥劑之莫耳量之比率。在另一態樣中，量之比率係每一藥劑之重量比。

在一些實施例中，為達成增強效應，選擇性A型ERA之量與PDE5抑制劑之量之比率係約1:3，其可為(例如)約1:1.5至約1:5、或另一選擇為約1:2至約1:4。在一態樣中，選擇性A型ERA係安倍生坦或其鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非或其鹽。在另一態樣中，該比率係每一藥劑之重量比。在一態樣中，對於人類個體而言，安倍生坦或其鹽之量係每天約5 mg至約10 mg。在另一態樣中，對於人類個體而言，他達拉非或其鹽之量係每天約15 mg至約30 mg。

在一些實施例中，為達成增強效應，選擇性A型ERA之量與PDE5抑制劑之量之比率係約1:1，其可為(例如)約2:1至約1:2、或另一選擇為約1:1至約1:2。在一態樣中，選擇性A型ERA係安倍生坦或其鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非或其鹽。在另一態樣中，該比率係每一藥劑之重量比。在一態樣中，對於人類個體而言，安倍生坦或其鹽之量係每天約5 mg至約10 mg。在另一態樣中，對於人類個體而言，他達拉非或其鹽之量係每天約5 mg至約10 mg。

在一些實施例中，為達成增強效應，選擇性A型ERA之量與PDE5抑制劑之量之比率係約1:10，其可為(例如)約1:5至約1:15、或另一選擇為約1:8至約1:12。在一態樣中，選擇性A型ERA係安倍生坦或其鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非或其鹽。在另一態樣中，該比率係每一藥劑之重量比。在一態樣中，對於人類個體而言，安倍生坦或其鹽之量係每天約2 mg至約5 mg。在另一態樣中，對於人類個體而言，他達拉非或其鹽之量係每天約20 mg至約40 mg。

在一些實施例中，為達成增強效應，選擇性A型ERA之量與PDE5抑制劑之量之比率係約1:4，其可為(例如)約1:2至約1:7、或另一選擇為約1:3至約1:5。在一態樣中，選擇性A型ERA係安倍生坦或其鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非或其鹽。在另一態樣中，該比率係每一藥劑之重量比。在一態樣中，對於人類個體而言，安倍生坦或其鹽之量係每天約5 mg至約10 mg。在另一態樣中，對於人類個體而言，他達拉非或其鹽之量係每天約30 mg至約40 mg。

在一些實施例中，為達成增強效應，選擇性A型ERA之量與PDE5抑制劑之量之比率係約1:8，其可為(例如)約1:5至約1:10、或另一選擇為約1:7至約1:9。在一態樣中，選擇性A型ERA係安倍生坦或其鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非或其鹽。在另一態樣中，該比率係每一藥劑之重量比。在一態樣中，對於人類個體而言，安倍生坦或

其鹽之量係每天約2 mg至約5 mg。在另一態樣中，對於人類個體而言，他達拉非或其鹽之量係每天約30 mg至約40 mg。

選擇性A型ERA之非限制性實例包含安倍生坦及西他生坦及其鹽。在一態樣中，選擇性A型ERA係安倍生坦。PDE5抑制劑之實例包含(但不限於)他達拉非、阿伐那非、羅地那非、米羅那非、枸橼酸西地那非、伐地那非及優地那非及其鹽。在一態樣中，PDE5抑制劑係他達拉非。

與內皮素受體A型之活性相關之疾病或病狀之非限制性實例包含高血壓、肺高血壓、心肌梗塞、心絞痛、急性腎衰竭、腎功能不全、腦血管痙攣、腦局部缺血、蛛膜下出血、氣喘、動脈粥樣硬化、血管內凝血、血管成形術後再狹窄、由局部缺血或中毒引起之高血壓、由局部缺血或中毒引起之腎衰竭、雷諾氏症候群及氣喘氣道病狀。

2.1 肺高血壓(PH)

藉由本發明方法治療之肺高血壓病狀可包括根據世界衛生組織(WHO)或 Venice (2003)分類(參見(例如)Rubin (2004) *Chest* 126:7-10)或最新 Dana Point分類(Simonneau (2009) *JACC* 54;54:S43-S54)所識別病狀中之任一或更多者：

第1組：肺動脈高血壓(PAH)

1.1 自發性PAH

1.2 家族性PAH

1.3 與以下相關之PAH：

1.3.1 膠原血管疾病

1.3.2 先天性身體至肺部分流(包含艾森緬格氏症候群(Eisenmenger's syndrome))

1.3.3 門靜脈高血壓

1.3.4 HIV 感染

1.3.5 藥物及毒素

1.3.6 其他(甲狀腺病症、肝糖貯積疾病、高歇氏疾病(Gaucher disease)、遺傳性出血性毛細血管擴張症、血紅素病、脊髓增生病症、脾切除術)

1.4 與顯著之靜脈或毛細血管受累疾病相關之PAH
(PAH associated with significant venous or capillary involvement)

1.4.1 肺靜脈閉塞性疾病(PVOD)

1.4.2 肺毛細血管多發血管瘤(PCH)

1.5 新生兒持續性肺高血壓

第2組：由左心疾病引起之肺高血壓

2.1 心臟左心房或心室疾病

2.2 心臟左側瓣膜疾病

第3組：與肺疾病及/或低血氧症相關之肺高血壓

3.1 慢性阻塞性肺病(COPD)

3.2 間質性肺病

3.3 睡眠呼吸障礙

3.4 肺泡換氣不足病症

3.5 慢性高原缺氧暴露(chronic exposure to high altitude)

3.6 發育異常

第4組：起因於慢性血栓性及/或栓塞性疾病之肺高血壓

4.1近端肺動脈血栓栓塞

4.2遠端肺動脈血栓栓塞

4.3非血栓性肺栓塞(腫瘤、寄生物、外來物)

第5組：混雜病狀(類肉瘤病、組織細胞增多症X、淋巴管瘤病、肺血管壓迫(腺病、腫瘤、纖維性縱隔感染))

在一態樣中，肺高血壓病狀包括PAH(WHO第1組)，例如自發性PAH、家族性PAH或與其他疾病或病狀相關之PAH。

基線時之肺高血壓可為輕度、中度或重度，如藉由(例如)WHO功能類別(其係患有肺高血壓之患者之疾病嚴重性之量度)所量測。WHO功能分類係紐約心臟協會(New York Heart Association, NYHA)系統之改版，且通常用於在(例如)監測疾病進展及對治療之響應中定性評估活性耐受性(Rubin (2004) *Chest* 126:7-10)。在WHO系統中識別四個功能類別：

第I類：體力活動不受限制之肺高血壓；一般的體力活動不會造成過度呼吸困難或疲勞、胸痛或近乎暈厥；

第II類：體力活動受到輕微限制之肺高血壓；患者在休息時較舒適；一般的體力活動造成過度呼吸困難或疲勞、胸痛或近乎暈厥；

第III類：體力活動受到顯著限制之肺高血壓；患者在休息時較舒適；小於一般的活動造成過度呼吸困難或疲勞、胸痛或近乎暈厥；

第IV類：在無症狀之情況下亦不能進行任何體力活動之肺高血壓；患者顯示右心衰竭之跡象；甚至在休息時可存在呼吸困難及/或疲勞；任何體力活動均使不適增加。

在一態樣中，基線時之個體呈現至少WHO第I類(例如WHO第I類、第II類或第III類)之肺高血壓(例如PAH)。

在另一態樣中，基線時之個體在休息時呈現至少約30 mmHg之平均PAP，例如至少約35 mmHg、至少約40 mmHg、至少約45 mmHg或至少約50 mmHg。

當施加於個體時，本發明方法可達成以下目的中之一或多者：

(a)相對於基線，一或多個血液動力學參數調節至較正常位準，例如，降低平均PAP或PVR，提高心臟輸出或指數，或降低PCWP或LVEDP；

(b)相對於基線改良肺功能，例如，增加運動能力或活動，例證性地如在6分鐘行走距離(6-minute walking distance, 6MWD)之測試或活動量測中所量測，或降低Borg呼吸困難指數(BDI)；

(c)相對於基線改良一或多個生活品質參數，例如，使SF-36®健康調查功能量表中之至少一者之分數增加；

(d)相對於基線總體改良病狀之嚴重性，例如藉由移動至較低WHO功能類別；

(e)相對於在未經治療下之預期(例如，在臨床試驗環境中，藉由與安慰劑相比所量測)，治療期之後改良臨床結果，其包含改良預後、延長臨床惡化之時間或降低臨床惡

化之機率、延長生活品質(例如，延遲進展至更高WHO功能類別或減慢諸如SF-36®健康調查參數等一或多個生活品質參數之下降)、及/或增加壽命；及/或

(f)將一或多種分子標記物調節至較正常位準，該等分子標記物可預測臨床結果(例如，內皮素-1 (ET-1)、心臟肌鈣蛋白T (cTnT)或B型利鈉肽(BNP)之血漿濃度)。

構成用於治療PH或特定而言PAH之治療有效量者可視欲治療之特定肺高血壓病狀、病狀之嚴重性、個別個體之體重及其他參數而變化，且無需過多實驗即可由內科醫師或臨床醫師基於本文之揭示內容容易地確立。

量測PH療法之效力之各種臨床參數及標準闡述於下文中且亦為業內所熟知。因此，PH療法之效力(例如本發明之任何組合調配物之效力)可藉由該等參數或標準量測。另外，與單獨投與每一藥劑之效力相比，療法之相對效力(例如兩種藥劑組合之相對效力)可利用該等臨床參數或標準且在非臨床環境中確定。該等非臨床環境之實例包含(但不限於)活體外分析或動物研究。在實例中提供活體外分析之非限制性實例。

A. 對臨床參數之改良

在一態樣中，在治療期期間或在治療期後所治療個體經歷以下中之至少一者：

(a)相對於基線，一或多個指示肺高血壓病狀之血液動力學參數調節至較正常位準；

(b)相對於基線增加運動能力；

(c)相對於基線降低BDI；

(d)相對於基線改良一或多個生活品質參數；及/或

(e)移動至較低WHO功能類別。

可使用運動能力之任何適宜量測；尤其適宜之量測在6分鐘行走測試(6-minute walk test, 6MWT)中獲得，其量測個體在6分鐘中可行走之距離，即6分鐘行走距離(6MWD)。

Borg呼吸困難指數(BDI)係用於評估所感知之呼吸困難(呼吸不適)之數字量表。其量測完成6分鐘行走測試(6MWT)之後之氣喘程度，其中BDI為0表示無氣喘且10表示最大氣喘。

在各種態樣中，有效量之PH療法將一或多個指示肺高血壓病狀之血液動力學參數調節至較正常位準。在一個該態樣中，平均PAP相對於基線降低(例如)至少約3 mmHg、或至少約5 mmHg。在另一該態樣中，降低PVR。在再一該態樣中，提高PCWP或LVEDP。

在各種態樣中，有效量之PH療法相對於基線改良肺功能。可使用肺功能之任何量測；例證性地增加6MWD或降低BDI。

在一個該態樣中，6MWD自基線增加至少約10 m，例如至少約20 m或至少約30 m。在許多情況中，發現本實施例之方法將有效使6MWD增加多達50 m或甚至更多。

在另一該態樣中，例證性地如在6MWT之後所量測，BDI自基線降低至少約0.5個指數點。在許多情況中，發現

本實施例之方法將有效使BDI降低多達1個全指數點或甚至更多。

SF-36®健康調查提供自陳式多項目量表，其量測8個健康參數：身體功能、因身體健康問題造成之角色限制、身體疼痛、總體健康狀況、活力(精力及疲勞)、社會功能、因情緒問題造成之角色限制及心理健康(心理困擾及心理幸福感)。該調查亦提供身體部份總和(physical component summary)及心理部份總和(mental component summary)。

在各種態樣中，有效量之PH療法可改良個體之生活品質，例證性地如藉由在SF-36®調查中記錄之健康參數中之一或多者所量測。例如，相對於基線之改良在SF-36身體健康相關參數(身體健康、因身體健康問題造成之角色限制(role-physical)、身體疼痛及/或總體健康狀況)中之至少一者中及/或SF-36心理健康相關參數(活力、社會功能、因情緒問題造成之角色限制(role-emotional)及/或心理健康)中之至少一者中獲得。此一改良可表現為在量表上任一或多個參數增加至少1個點(例如至少2個點或至少3個點)之形式。

B. 預後之改良

在另一實施例中，本發明之治療方法可改良患有肺高血壓病狀之個體之預後。此實施例之治療可使得(a)治療期期間之臨床惡化事件之機率減少、及/或(b)血清腦利鈉肽(BNP)或NT-前BNP (NT-pro-BNP)或其N-末端前激素NT-前BNP濃度自基線減少，其中在基線時，距第一次診斷個體

病狀之時間不大於約2年。

在各種態樣中，距第一次診斷之時間可(例如)不大於約1.5年、不大於約1年、不大於約0.75年或不大於約0.5年。在一態樣中，可在診斷後實質上立即開始投與安倍生坦，例如在約1個月內或在約1週內。

在此實施例中，治療期足夠長以產生所述效應。通常，治療持續愈長，益處愈大且愈持久。說明性地，治療期可係至少約一個月，例如至少約3個月、至少約6個月或至少約1年。在一些情形中，投與可持續實質上個體生命之剩餘部分。

臨床惡化事件(CWE)包含死亡、肺移植、因肺高血壓病狀而住院、心房中隔切開術、開始額外肺高血壓療法或其組合(aggregate)。因此，本發明之治療可有效使治療期期間之死亡、肺移植、因肺動脈高血壓而住院、心房中隔切開術及/或開始額外肺高血壓療法之機率減少至少約25%，例如至少約50%、至少約75%或至少約80%。

肺高血壓病狀臨床惡化之時間定義為自開始安倍生坦治療方案至第一次發生CWE之時間。

在另一特定態樣中，該方法有效使BNP或NT-前BNP濃度自基線減少至少約15%，例如至少約25%、至少約50%或至少約75%。

此實施例之肺高血壓病狀可包括上文所述WHO、Venice (2003)或Dana Point (2009)分類中之病狀中之任一或多者。在一態樣中，病狀包括PAH(WHO第1組)，例如自發

性PAH、家族性PAH或與另一疾病相關之PAH。

在此實施例之各種態樣中，基線時之個體呈現上文所述WHO第I類至第IV類(例如，第I類、第II類、第III類或第IV類)之PH(例如PAH)。

在更特定實施例中，基線時之個體具有至少約25 mmHg之靜止PAP，例如至少約30 mmHg、至少約35 mmHg或至少約40 mmHg。

在此實施例之各種態樣中，在治療期期間或在治療期後個體可經歷以下中之至少一者：

(a)相對於基線，一或多個指示心肺高血壓病狀改良之血液動力學參數調節至較正常位準；

(b)改良心肺功能；例證性地相對於基線增加運動能力或其替代指標(surrogate)(例如，諸如 VO_2 峰、 VE/VCO_2 、 $PETCO_2$ 及諸如此類等CPET量測)或降低BDI；

(c)相對於基線改良一或多個生活品質參數；及/或

(d)維持或移動至較低WHO功能類別。

例如，在一個態樣中，個體可經歷心肺功能相對於基線之改良。可使用心肺功能之任何量測；例證性地增加6MWD或降低BDI。

在一個該態樣中，6MWD自基線提高至少約10 m，例如至少約20 m或至少約30 m。在許多情況中，發現本實施例之方法將有效使6MWD增加多達50 m或甚至更多。

在另一該態樣中，例證性地如在6MWT之後所量測，BDI自基線降低至少約0.5個點。在許多情況中，發現本實

施例之方法將有效使BDI降低多達1個全指數點或甚至更多。

在另一態樣中，個體可經歷生活品質之改良，例證性地如藉由在SF-36®調查中記錄之健康參數中之一或多者所量測。例如，相對於基線之改良可在SF-36身體健康相關參數(身體健康、因身體健康問題造成之角色限制、身體疼痛及/或總體健康狀況)中之至少一者中及/或在SF-35心理健康相關參數(活力、社會功能、因情緒問題造成之角色限制及/或心理健康)中之至少一者中獲得。此一改良可表現為在量表上任一或多個參數增加至少1個點(例如至少2個點或至少3個點)之形式。

在另一態樣中，個體可經歷WHO功能類別之維持或改良。

C. 生命之延長

在再一實施例中，本發明治療方法可使患有肺高血壓病狀之個體之生命自開始治療之時間延長至少約30天。此方法之變化形式及說明性形式如上文所述。

D. 延長臨床惡化之時間

在又一實施例中，本方法可延長患有肺高血壓病狀之個體臨床惡化之時間，且使臨床惡化事件之機率降低至少約25%。此方法之變化形式及說明性形式如上文所述。

E. 其他治療目的

在上文所述方法中之任一者中，個體可係男性或女性。例如，組合藥物可根據上文方法中之任一者(包含其所指

示之變化形式及說明性形式)投與至女性個體。另一選擇為，安倍生坦可根據上述方法中之任一者(包含其所指示之變化形式及說明性形式)投與至男性個體，例如生殖活躍之男性個體。

在另一實施例中，本文所提供之方法係用於治療生殖活躍之男性個體之肺高血壓病狀，其中個體之生育力實質上未受損。本上下文中之「實質上未受損」意味著精子生成實質上未因治療而減少且未誘導任何指示精子生成減少或與其相關之激素變化。男性生育力可(例如)直接藉由來自精液樣品之精子計數、或間接藉由諸如促濾泡激素(FSH)、促黃體激素(LH)、抑制素B及睾酮等激素之變化來評估。

在一實施例中，本發明提供用於治療個體PAH之方法，其中PAH與以下中之一或多者相關：(a)先天性心臟缺陷、(b)門靜脈高血壓、(c)使用藥物或毒素(除食欲抑制藥物(anorexigen)以外)、(d)甲狀腺病症、(e)肝糖貯積疾病、(f)高歇氏疾病、(g)遺傳性出血性毛細血管擴張症、(h)血紅素病、(i)脊髓增生病症、(j)脾切除術、(k)肺靜脈閉塞性疾病及/或(l)肺毛細血管多發血管瘤。此方法之變化形式及說明性形式如上文中所述。

此外，在另一實施例中，本發明提供用於治療個體分類屬於WHO第2組至第5組中之肺高血壓病狀之方法。此方法之變化形式及說明性形式如上文中所述。在一態樣中，病狀包括心臟左心房或心室疾病及/或心臟左側瓣膜疾病。

在另一態樣中，病狀與以下中之一或多者相關：慢性阻塞性肺病(COPD)、間質性肺病(ILD)、睡眠呼吸障礙、肺泡換氣不足病症、慢性高原缺氧暴露、發育異常、近端及/或遠端肺動脈血栓栓塞、非血栓性肺栓塞、類肉瘤病、組織細胞增多症X、淋巴管瘤病、及/或肺血管壓迫。

2.3 組合之其他用途

內皮素釋放之增加或異常造成周邊、腎及腦血管之持續性血管收縮，從而可導致疾病。文獻中已報告，在患有高血壓、急性心肌梗塞、肺高血壓、雷諾氏症候群、動脈粥樣硬化之患者中及在氣喘患者之氣道中發現內皮素之血漿含量升高(參見例如美國專利7,601,730)。因此，具體而言抑制內皮素結合至受體之物質亦應拮抗內皮素之各種上述生理效應且因而係有價值之藥物，例如安倍生坦及他達拉非。同樣，該等藥物之組合亦可有效治療該等疾病及病狀。

因此，在一態樣中，本發明提供用於治療或預防有需要患者之疾病之方法，其包括向患者投與治療量之選擇性A型ERA及PDE5抑制劑，其中該疾病選自由以下組成之群：高血壓、肺高血壓、心肌梗塞、心絞痛、急性腎衰竭、腎功能不全、腦血管痙攣、腦局部缺血、蛛膜下出血、氣喘、動脈粥樣硬化、血管內凝血、血管成形術後再狹窄、由局部缺血或中毒引起之高血壓、由局部缺血或中毒引起之腎衰竭、雷諾氏症候群及氣喘氣道病狀。

亦提供用於抑制有需要患者之血管收縮之方法，其包括

向患者投與治療量之安倍生坦及他達拉非或其醫藥上可接受之鹽。在一態樣中，血管收縮係由內皮素誘導。

本發明亦涵蓋可藉由組合安倍生坦與他達拉非來減少任何不期望副作用。例如，向已接收他達拉非療法之患者投與安倍生坦來減少他達拉非之副作用。組合投與之共同作用效應將使達成治療效果所需之他達拉非之量減少，從而使不期望副作用之發生率減少。因此，在一實施例中，本發明係關於用於減少他達拉非或其鹽之不期望副作用之方法，其包括投與治療量之安倍生坦或其鹽。

如上文所論述，藉由投與安倍生坦，他達拉非之治療有效量減少。因此，在一實施例中，本發明係關於用於減少他達拉非或其鹽之治療有效劑量之方法，其包括向患者投與治療量之安倍生坦或其鹽。

2.3 投藥

對於所有剛闡述之方法而言，安倍生坦或其鹽或他達拉非或其鹽中之至少一者以小於標準之治療劑量投與，其由於與另一種藥物一起投與而變得治療上有效。然而，本發明亦涵蓋他達拉非及安倍生坦二者亦可以治療有效量投與。在一些實施例中，他達拉非以有效劑量投與且倍生坦以標準的治療有效劑量投與。在其他實施例中，安倍生坦以小於標準的治療劑量投與且他達拉非以標準的治療有效劑量投與。在再其他實施例中，安倍生坦及他達拉非兩者均以小於標準的治療劑量投與。表達「治療量之他達拉非及安倍生坦或其鹽」意欲涵蓋標準及小於標準的治療劑量

之安倍生坦及其治療上可接受鹽及他達拉非或其治療上可接受鹽之所有可能組合。

在一些實施例中，在有效提供增強效能之時期內單獨或依序投與他達拉非或其鹽及安倍生坦或其鹽。

可藉由具有類似效用之藥劑之任一可接受投與模式(例如在以引用的方式併入之彼等專利及專利申請案中所闡述)以單一或多個劑量將安倍生坦及他達拉非給予患者，該等可接受投與模式包含頰部投與、動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下、經口、或經由經浸漬或塗覆裝置(例如支架，或例如插入動脈之圓柱形聚合物)投與。在一實施例中，靜脈內投與安倍生坦或其鹽及他達拉非或其鹽。

在一實施例中，經口投與安倍生坦或其鹽及他達拉非或其鹽。他達拉非或其鹽及安倍生坦或其鹽亦可作為組合劑量單位(例如，以錠劑)投與。

如上文所提及，他達拉非或其鹽及安倍生坦或其鹽可以治療量或有效量投與。因此，在一些實施例中，所投與安倍生坦或其鹽之量係每天約0.5 mg至約100 mg或每天約1 mg至約100 mg、或每天約2 mg至約50 mg、或每天約2 mg至約20 mg。此外，所投與他達拉非或其鹽之量係每天約1 mg至約500 mg或每天約5 mg至約500 mg、或每天約5 mg至約200 mg、或每天約10 mg至約200 mg、或每天約10 mg至約100 mg。該等組合日劑量(aggregate daily dose)可每天一次或每天兩次投與給患者。

在一實施例中，無論安倍生坦及他達拉非係一起還是單獨投與，安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率的範圍可係約 1:1 至約 1:10、或另一選擇為約 1:1 至約 1:8、或另一選擇為約 1:2 至約 1:5、或另一選擇為約 1:2.5 至約 1:3.5 或在特定態樣中係約 1:3。

另外，安倍生坦或其鹽作為持續釋放調配物投與及/或他達拉非或其鹽作為立即釋放或持續釋放調配物投與。此在下一部分中更徹底地論述。

因此，在一實施例中，接受治療之患者已以每天一次典型劑量獲得 20 mg 至 40 mg 範圍內之維持劑量之他達拉非。然後將約 5 mg 至約 10 mg 之安倍生坦添加至此投藥方案。藉由投與該等治療劑量之安倍生坦，然後可將他達拉非之量自每天約 20 mg 至 40 mg 降低至約 15 mg 至 30 mg、或約 10 mg 至 20 mg，從而極大減少不利事件之發生率。同樣，藉由投與該等治療劑量之他達拉非，然後可將安倍生坦之量自每天約 5 mg 至 10 mg 降低至約 3 mg 至 8 mg、或約 2 mg 至 5 mg，從而極大減少不利事件之發生率。

3. 活性成份及組合物

3.1 醫藥調配物

如上文所提及，他達拉非與安倍生坦之組合可單獨調配。含有每一活性成份之單獨劑型可依序或在相同時間(即一起或相繼地)投與。在另一實施例中，將他達拉非及安倍生坦共調配成組合劑量單位。因此，在一實施例中，本發明係關於包括治療量之他達拉非或其鹽、治療量之安

倍生坦或其鹽及醫藥上可接受載劑之醫藥調配物。

在另一實施例中，調配物包括有效量之安倍生坦或其鹽及/或他達拉非或其鹽。在某些實施例中，調配物經調配用於靜脈內或經口投與。在再其他實施例中，將兩種活性成份共調配成組合劑量單位。在又其他實施例中，將兩種活性成份單獨調配用於共療法投與。

3.2 共調配物

在本發明之某些實施例中，將安倍生坦及他達拉非共調配成適於經口投與之組合劑量單位或單位劑型。在某些實施例中，將安倍生坦調配成持續釋放調配物。在某些實施例中，他達拉非經調配用於立即釋放或持續釋放。

在一實施例中，調配物呈錠劑形式或膠囊形式。在實施例中，錠劑或膠囊包括約1 mg至約500 mg之他達拉非或其醫藥上可接受之鹽。在另一實施例中，錠劑或膠囊包括約5 mg至約500 mg之他達拉非或其醫藥上可接受之鹽。在再一實施例中，錠劑或膠囊包括約5 mg至約200 mg之他達拉非或其醫藥上可接受之鹽。在又一實施例中，錠劑或膠囊包括約10 mg至約200 mg之他達拉非或其醫藥上可接受之鹽。在又一實施例中，錠劑或膠囊包括約10 mg至約100 mg之他達拉非或其醫藥上可接受之鹽。

在一實施例中，錠劑或膠囊包括約0.5 mg至約100 mg之安倍生坦或其醫藥上可接受之鹽。在另一實施例中，錠劑或膠囊包括約1 mg至約100 mg之安倍生坦或其醫藥上可接受之鹽。在再一實施例中，錠劑或膠囊包括約2 mg至約50

mg之安倍生坦或其醫藥上可接受之鹽。在再一實施例中，錠劑或膠囊包括約2 mg至約20 mg之安倍生坦或其醫藥上可接受之鹽。

在一實施例中，調配物中安倍生坦或其鹽之量與他達拉非或其鹽之量之比率可係約1:1至約1:10、或另一選擇為約1:1至約1:8、或另一選擇為約1:2至約1:5、或另一選擇為約1:2.5至約1:3.5，或在特定態樣中係約1:3。

在一個該實施例中，將安倍生坦組合物置於錠劑之一部分中，該部分與含有他達拉非組合物之錠劑部分分開但相接觸。應理解，單位劑型可包括將安倍生坦組合物及他達拉非組合物簡單壓製成多層錠劑或通常加工成諸如膠囊等其他習用單位劑型。可使用業內已知方法使用標準機器製造適用於本發明中之多層錠劑及膠囊。

錠劑可包括兩個層，即，第一層，其包括他達拉非且經調配用於立即釋放或持續釋放，及第二層，其包括安倍生坦且經調配用於持續釋放。另一選擇為，多層錠劑可包括內層及外層，其中內層包括持續釋放安倍生坦調配物且其中外層包括立即釋放或持續釋放他達拉非層。在另一實施例中，將安倍生坦及他達拉非共調配成膠囊，其中該膠囊允許立即釋放或持續釋放他達拉非及持續釋放安倍生坦。例如，膠囊可含有他達拉非及安倍生坦二者之顆粒，其中該等顆粒經調配以使得他達拉非可用於立即釋放或持續釋放且安倍生坦經調配用於持續釋放。另一選擇為，膠囊可含有他達拉非之立即釋放或持續釋放液體調配物及安倍生

坦之持續釋放固體調配物。然而，該等實施例係實例性的且並不意欲限制本發明之調配物。

多層錠劑可藉由壓製或模製視需要與一或多種輔助成份一起製得。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製呈自由流動形式(例如粉末或顆粒)之活性成份來製得，該活性成份視需要與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀活性成份之混合物製備。錠劑可視需要經塗覆或刻痕。

錠劑可含有一或多種藥劑(包含甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑)以提供可口製劑。含有活性成份與適於製造錠劑之無毒、醫藥上可接受之賦形劑之混合物的錠劑係可接受的。該等賦形劑可係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、聚維酮(povidone)、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠或阿拉伯膠(acacia)；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經塗覆，或可藉由包含微囊化之已知技術來塗覆以延遲在胃腸道中之崩解及吸收且從而在較長時期中提供持續作用。例如，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料可單獨或與蠟一起使用。

3.3 其他調配物

本發明亦涵蓋亦可用於藉由注射投與之調配物包含水性

或油性懸浮液、或含有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油之乳液、以及酞劑、甘露醇、右旋糖、或無菌水溶液及類似醫藥媒劑。水性鹽水溶液亦通常用於注射，但在本發明之上下文中較不佳。亦可使用乙醇、甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及諸如此類(及其適宜混合物)、環糊精衍生物及植物油。可(例如)藉由使用塗層(例如卵磷脂)、在分散液情形中藉由維持所需粒徑且藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。防止微生物之作用可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、乙汞硫柳酸鈉及諸如此類)實現。本發明涵蓋用於單獨投與安倍生坦及他達拉非之相同調配物。

無菌可注射溶液係藉由下述來製備：以所需量將組份納入具有上文所列舉各種其他成份之合適溶劑中，視需要隨後進行過濾滅菌。通常，分散液係藉由下述來製備：將各種經滅菌活性成份納入含有基本分散介質及來自上文所列舉成份之所需其他成份之無菌媒劑中。在使用無菌粉末來製備無菌可注射溶液之情形中，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，其可自預先經無菌過濾之溶液產生由活性成份加上任一所期望額外成份構成之粉末。

因此，用於投與用於肺高血壓之新穎組合及本發明其他方法之設備之理想形式由以下組成：(1)包括2個隔室且含有2種活性物質之即用型唧筒，或(2)含有兩個即用型唧筒之套組。

在製造包含安倍生坦及他達拉非之醫藥組合物中，通常

藉由賦形劑或載劑稀釋活性成份及/或將其包封於可呈膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可係固體、半固體或液體材料(如上文)，其起到活性成份之媒劑、載劑或介質之作用。因此，組合物可呈錠劑、丸劑、粉末、菱形錠劑、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(作為固體或存於液體介質中)、軟膏(含有例如高達10重量%之活性化合物)、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝粉末之形式。

適宜賦形劑之一些實例包含乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠(gum acacia)、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠(tragacanth)、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包含：潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，例如苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及矯味劑。

本發明組合物可經調配以在藉由使用業內已知程序向患者投與之後快速、持續或延遲釋放活性成份。如上文所論述，考慮到安倍生坦之生物可用度減少，持續釋放調配物通常較佳。用於經口投與之控制釋放藥物傳遞系統包含滲透幫浦系統及含有經聚合物塗覆之儲存器或藥物-聚合物基質調配物之溶出系統。控制釋放系統之實例在美國專利第 3,845,770 號、第 4,326,525 號、第 4,902,514 號及 5,616,345 中給出。

較佳以單位劑型調配組合物。術語「單位劑型」或「組合劑量單位」係指適宜作為單位劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效果之預定量活性材料與適宜之醫藥賦形劑之組合（例如，錠劑、膠囊、安瓿）。本發明之活性劑在寬劑量範圍中有效且通常以醫藥有效量投與。然而，應理解，實際上所投與每一活性劑之量將由內科醫師根據包含以下之相關情況來確定：欲治療之病狀、所選投與途徑、所投與之實際化合物及其相對活性、個別患者之年齡、重量及反應、患者症狀之嚴重性及諸如此類。

為製備諸如錠劑等固體組合物，將主要活性成份與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物之固體預調配組合物。當提及該等預調配組合物為均質時，其意味著活性成份均勻分散於整個組合物中，以使得可易於將組合物細分成諸如錠劑、丸劑及膠囊等同等有效之單位劑型中。

本發明之錠劑或丸劑可經塗覆或以其他方式複合以提供具有持久作用優點之劑型，或以保護免於經受胃之酸性條件。例如，錠劑或丸劑可包括內部劑量成分及外部劑量成分，後者呈包覆前者之包膜形式。安倍生坦及一或多種共投與藥劑可由腸溶層分開，該腸溶層用於抵抗在胃中崩解且允許內部成分完整進入十二指腸中或延遲釋放。可使用各種材料用於該等腸溶層或塗層，該等材料包含許多聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素等材料之混

合物。

本發明之其他實施例包含套組，其包括治療量之安倍生坦或其鹽及治療量之他達拉非或其鹽。

本發明包含以下實例以闡釋本發明之較佳實施例。熟習此項技術者應瞭解，在以下實例中揭示之技術代表本發明者所發現可良好實踐本發明之技術，且因此可認為構成本發明實踐之較佳模式。然而，根據本發明揭示內容，熟習此項技術者應瞭解可對所揭示具體實施例作出多種改變且仍獲得相似或類似結果，而不背離本發明之精神及範圍。

實例

本發明中所用之他達拉非可自市面購得且可藉由習用方法(例如)以在美國專利第5,859,006號中所揭示方式製備。安倍生坦亦可自市面購得或可藉由習用方法(例如)以在美國專利第5,703,017號中所揭示方式製備。兩個專利之整體揭示內容以引用的方式併入本文中。另外，通篇所用之縮寫具有以下含義：

μM	=	微莫耳
μm	=	微米
cm	=	公分
kg	=	公斤
mA	=	毫安培
min	=	分鐘
mm	=	毫米
mM	=	毫莫耳

mpk	=	毫克/公斤(體重)
ms	=	毫秒
nM	=	毫微莫耳
AMB	=	安倍生坦
TAD	=	他達拉非
BOS	=	波生坦
MAC	=	馬西替坦
ET-1	=	內皮素-1

實例 1

安倍生坦及他達拉非使內皮素誘導之大鼠肺動脈及主動脈收縮鬆弛

此實例檢驗安倍生坦與他達拉非之組合與其任一者單獨相比關於其使分離之大鼠肺動脈及胸主動脈標本鬆弛之能力之藥理效應。

當前使用選擇性 A 型內皮素受體拮抗劑(安倍生坦(Letairis®))及磷酸二酯酶 5 型抑制劑(他達拉非(Adcirca®))來治療肺動脈高血壓。10 nM 安倍生坦(購自 Gilead Sciences 公司)及 30 nM 他達拉非(購自 Sequoia Research Products 有限公司, Pangbourne, UK)分別使利用 8 nM 內皮素-1 (ET-1)收縮之分離的完整大鼠肺內動脈環鬆弛 $30 \pm 13\%$ (平均值 $\pm$ SEM, $n=3$) 及 $12 \pm 5\%$ ($n=3$), 而兩種藥物之組合使完整肺內動脈環鬆弛 $77 \pm 5\%$ (圖 1, $n=3$, $P < 0.01$, 相對於單獨投與安倍生坦或他達拉非)。

類似地, 單獨投與 10 nM 安倍生坦及 30 nM 他達拉非分

別在 8 nM ET-1 存在下使分離的完整大鼠胸主動脈環鬆弛 $32\pm 3\%$ ($n=3$) 及 $16\pm 4\%$ ($n=3$)。10 nM 安倍生坦及 30 nM 他達拉非兩者之組合使 ET-1 誘導之完整胸主動脈環之收縮鬆弛 $81\pm 7\%$ (圖 1, $n=3$; $P<0.01$, 相對於單獨投與安倍生坦或他達拉非)。在 10 nM 安倍生坦存在下, 他達拉非使 ET-1 收縮之主動脈環鬆弛之 IC_{50} 值自 79 nM 減少至 16 nM。

在去內皮之主動脈環中, 他達拉非不能抑制由 ET-1 誘導之收縮, 而 10 nM 安倍生坦使收縮減少 $26\pm 7\%$ ($n=4$); 藥品組合並不比單獨投與安倍生坦更有效。

該等數據表明, 安倍生坦與他達拉非之組合抑制內皮素誘導之血管收縮且需要內皮以產生其對血管舒張之增強效應。

實例 2

選擇性 A 型 ERA 及 PDE5 抑制劑在使內皮素誘導之肺動脈收縮鬆弛中顯示共同作用, 而非選擇性 ERA 及 PDE5 抑制劑缺乏該共同作用

此實例證實在實例 1 中所觀察之安倍生坦及他達拉非之有益共同作用且進一步研究該共同作用之潛在機制。

安倍生坦 (Letairis®) 係經批准用於治療 PAH 之選擇性 A 型內皮素受體拮抗劑。波生坦 (Tracleer®) 係用於 PAH 之非選擇性 (A 及 B 型) 內皮素受體拮抗劑。馬西替坦 (第二代波生坦) 係用於 PAH 之第 III 期非選擇性內皮素受體拮抗劑。他達拉非 (Adcirca® 及 Cialis®) 係用於 PAH 及勃起功能障礙 (ED) 之 PDE5 抑制劑。

方法：離體血管功能分析

將肺內動脈(200 μm 至500 μm)及主動脈自Sprague Dawley大鼠(300 g至320 g)分離並切割成1 mm至2 mm環。將環安裝於肌動描記器中並使用略低於最大濃度(8 nM)之ET-1來使其收縮。在ET收縮之環中評價單獨及組合形式之安倍生坦、波生坦、馬西替坦及他達拉非。

結果：

圖2顯示他達拉非與安倍生坦、波生坦或馬西替坦使ET-1誘導之大鼠肺動脈環收縮減弱之效應。

10 nM安倍生坦及30 nM他達拉非分別使利用8 nM內皮素-1 (ET-1)收縮之分離的完整大鼠肺內動脈環鬆弛 $29\pm1\%$ (平均值 $\pm$ SEM, $n=4$)及 $22\pm2\%$ ($n=4$)，而兩種藥物之組合使完整肺內動脈環鬆弛 $85\pm3\%$ (圖2, $n=4$, $P<0.01$ ，相對於單獨投與安倍生坦或他達拉非)。

相比而言，30 nM他達拉非與100 nM波生坦或30 nM馬西替坦(兩種非選擇性A及B型內皮素受體拮抗劑)之組合使完整肺內動脈環之ET-1依賴性收縮鬆弛 $50\pm4\%$ (圖2, $n=4$, $P<0.05$ ，相對於單獨投與波生坦及他達拉非或安倍生坦與他達拉非之組合)或 $48\pm8\%$ (圖2, $n=7$, $P<0.05$ ，相對於單獨投與馬西替坦及他達拉非或安倍生坦與他達拉非之組合)。單獨投與100 nM波生坦及30 nM馬西替坦產生類似於10 nM安倍生坦之血管舒張效應，且分別使利用8 nM ET-1收縮之分離的完整肺內動脈環鬆弛 $25\pm1\%$ ($n=4$)及 $31\pm2\%$ ($n=4$)。

圖3顯示TAD與AMB或BOS使ET-1誘導之大鼠主動脈環收縮減弱之效應。再次，AMB與TAD之組合之效應幾乎係單獨投與每一藥物之總和的兩倍。相比而言，TAD與BOS之組合未觀測到該增強效力。

在圖4中，收縮圖表顯示TAD與AMB或BOS之組合對ET-1誘導之大鼠主動脈環收縮之效應(上面：無治療；中間：AMB+TAD；下面：BOS+TAD)。顯然，AMB與TAD之組合遠比BOS與TAD之組合有效。

在去內皮之主動脈環中，30 nM他達拉非不能抑制由ET-1誘導之收縮，但10 nM安倍生坦使收縮減少 $23\pm4\%$ ($n=4$)；藥物組合並不比單獨投與安倍生坦更有效(圖5)。因此，圖5顯示內皮參與ET受體拮抗劑與TAD之累加效應。

在1 μ M BQ-788(選擇性B型內皮素受體拮抗劑)存在下，10 nM安倍生坦與30 nM他達拉非之組合效應自 $85\pm3\%$ ($n=4$)顯著減少至 $56\pm7\%$ (圖6， $n=4$ ， $P<0.05$ ，相對於安倍生坦與他達拉非之組合)，此接近於30 nM他達拉非與100 nM波生坦或30 nM馬西替坦之累加效應。BQ-788對他達拉非與波生坦組合之鬆弛作用無影響(圖6)。

該等數據表明安倍生坦及他達拉非之共同作用抑制內皮素誘導之血管收縮，且內皮中之B型內皮素受體有助於其對血管舒張之增強效應。在圖7至圖9中解釋並圖解說明該

機制。圖7圖解說明內皮細胞及平滑肌細胞中之ET-1及PDE5信號傳導。諸如AMB等選擇性A型ERA及諸如TAD等PDE5抑制劑自兩個不同途徑靶向血管舒張，從而導致增強之效力(圖8)，但非選擇性ERA或選擇性B型ERA及PDE5抑制劑將不具有該等益處，此乃因其靶向相同途徑(圖9)。

因此，基於該機制，在本實例中所觀察到基於安倍生坦與他達拉非之組合之共同作用可外推至其他選擇性A型ERA及PDE5抑制劑。

實例3

選擇性A型ERA及PDE5抑制劑使缺氧誘導之肺動脈高血壓(PAH)減弱

此實例闡釋安倍生坦及他達拉非在肺動脈高血壓(PAH)動物模型中之共同作用。

方法：肺動脈高血壓(PAH)動物模型

在常氧(海平面)或缺氧(10%氧)條件下將雄性SD大鼠(225 g至250 g)於室中圈養3週。

使用媒劑(存於水中之0.5%羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、0.2% Tween 80及0.9%苜醇)、AMB或TAD向大鼠投藥(每天一次)，自將其置於室中之日開始。處死動物時收集血漿。表1列示在該研究中所用動物以及其接收之治療。

表 1

組	N	處置	治療	持續時間
1	8	常氧	媒劑	3週
2	12	缺氧	媒劑	3週
3	12	缺氧	10 mpk TAD	3週
4	12	缺氧	1 mpk AMB	3週
5	12	缺氧	10 mpk AMB	3週
6	12	缺氧	1 mpk AMB+ 10 mpk TAD	3週
7	12	缺氧	10 mpk AMB + 10 mpk TAD	3週

對於 AMB 而言，在單獨投與時 1 mg/kg 體重 (mpk) 造成約 17 nM 游離或未結合血漿濃度，或與 TAD 一起投與時造成約 13 nM 游離或未結合血漿濃度。對於 10 mpk AMB 投藥而言，在兩種情形中游離或未結合血漿濃度均係約 104 nM。TAD 在單獨投與時之游離或未結合血漿濃度係約 24 nM，或在與 AMB (無論 1 mpk 還是 10 mpk) 一起投與時約 26 nM。

結果：

與使用媒劑治療之動物相比，利用單獨投與 TAD 或 AMB 治療抑制缺氧誘導之平均肺動脈壓 (mPAP) (圖 10)。TAD、1 mpk AMB 及 10 mpk AMB 分別顯示 PAP 之 $23.2 \pm 1.3\%$ 、 $28.4 \pm 1.1\%$ 及 $42.1 \pm 2.4\%$ 抑制 (mPAP $\pm$ SEM)。

當一起投與時，TAD 及 1 mpk AMB 導致 $60.8 \pm 3.7\%$ PAP 抑制，此在統計上顯著大於單獨投與每一藥劑之累加效應 ($51.6 \pm 1.8\%$ ， $p < 0.05$)。同樣地，共投與 TAD 及 10 mpk

AMB達成 $71.7 \pm 2.3\%$ PAP抑制，此亦在統計上顯著大於單獨投與每一藥劑之累加效應($65.3 \pm 1.9\%$ ， $p < 0.05$)。

因此，此實例闡釋活體內安倍生坦及他達拉非在抑制PAH中之共同作用。

【圖式簡單說明】

如在整個圖式中所使用，術語「AMB」係指安倍生坦，「TAD」係指他達拉非，「BOS」係指波生坦，且「MAC」係指馬西替坦。

圖1顯示呈組合形式之安倍生坦(10 nM)及他達拉非(30 nM)使內皮素誘導之大鼠肺動脈及主動脈收縮鬆弛比單獨投與任一藥物顯著更有效。數據表示為平均值 $\pm$ SEM， $n=3$ 。 $*p < 0.01$ ，相對於10 nM安倍生坦或30 nM他達拉非之單一療法。

圖2顯示安倍生坦與他達拉非之組合所呈現之效應超過任一藥物之單一療法之累加效應，且因此在安倍生坦與他達拉非之間存在有益共同作用。然而，當諸如波生坦及馬西替坦等非選擇性ERA與他達拉非一起投與時，其間未觀察到該共同作用。 $*p < 0.01$ ，相對於安倍生坦(AMB)或他達拉非(TAD)。 $\#p < 0.05$ ，相對於單獨投與波生坦(BOS)、馬西替坦(MAC)及TAD或AMB與TAD之組合。---：代表AMB與TAD之預測累加效應。

圖3顯示TAD與AMB或BOS使ET-1誘導之大鼠主動脈環收縮減弱之效應。數據表示為平均值 $\pm$ SEM。 $*p < 0.01$ ，相對於10 nM AMB或30 nM TAD。 $\#p < 0.05$ ，相對於100 nM

BOS或30n M TAD。---：代表AMB與TAD之累加效應。數據顯示AMB與TAD之組合之效應大於每一藥物之累加效應(由虛線表示)，而BOS與TAD並無組合效應。

圖4係顯示TAD與AMB或BOS之組合對ET-1誘導之大鼠主動脈環收縮之效應的收縮圖表(頂部：無治療；中間：AMB+TAD；底部：BOS+TAD)。其顯示AMB與TAD之組合(中間)比BOS與TAD之組合(底部)更顯著地使收縮鬆弛。

圖5顯示內皮參與ET受體拮抗劑與TAD之共同作用或累加效應。

圖6顯示在BQ-788(選擇性B型內皮素受體拮抗劑)存在下，AMB與TAD之組合效應顯著降低。此表明ET B型受體參與AMB與TAD之共同作用效應。

圖7圖解說明內皮細胞及平滑肌細胞中之ET-1及PDE5信號傳導。

圖8圖解說明自兩個不同途徑靶向血管舒張之選擇性A型ERA與PDE5抑制劑間之共同作用潛在的機制。

圖9圖解說明在靶向相同途徑之非選擇性ERA或選擇性B型ERA與PDE5抑制劑之間缺乏有益共同作用。

圖10闡釋活體內肺動脈高血壓(PAH)動物模型中TAD與AMB間之共同作用。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100137481

※ 申請日：100.10.14

※IPC 分類：A61K 31/505 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

治療肺高血壓的組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING PULMONARY

HYPERTENSION

二、中文發明摘要：

本發明提供包括治療有效量之安倍生坦(ambrisentan)或其醫藥上可接受之鹽及他達拉非(tadalafil)或其醫藥上可接受之鹽之調配物及藉由投與該等調配物來治療及/或預防肺高血壓之方法。

三、英文發明摘要：

Provided are formulations comprising therapeutically effective amounts of ambrisentan or a pharmaceutically acceptable salt thereof and tadalafil or a pharmaceutically acceptable salt thereof and methods of treating and/or preventing pulmonary hypertension by administration of the formulations.

七、申請專利範圍：

1. 一種組合療法，其包括：

治療有效量之選擇性A型內皮素受體拮抗劑(ERA)，其選自由安倍生坦(ambrisentan)、西他生坦(sitaxsentan)及其醫藥上可接受之鹽組成之群，及

治療有效量之磷酸二酯酶5型(PDE5)抑制劑，其選自由西地那非(sildenafil)、他達拉非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)及其醫藥上可接受之鹽組成之群，

其中該選擇性A型ERA與該PDE5抑制劑之重量比在約1:1至約1:10之範圍內。

2. 如請求項1之組合療法，其中該選擇性A型ERA係安倍生坦或其鹽，且該PDE5抑制劑係他達拉非或其鹽。
3. 如請求項1或2之組合療法，其中該選擇性A型ERA與該PDE5抑制劑之該重量比在約1:2至約1:5之範圍內。
4. 如請求項1之組合療法，其中單獨調配該選擇性A型ERA及該PDE5抑制劑。
5. 如請求項1之組合療法，其中以單一劑型調配該選擇性A型ERA及該PDE5抑制劑。
6. 如請求項1之組合療法，其經調配用於非經腸投與。
7. 如請求項1之組合療法，其經調配用於經口投與。
8. 如請求項1之組合療法，其中該組合療法呈錠劑形式或膠囊形式。
9. 如請求項2之組合療法，其中安倍生坦或其鹽之量係每天約1 mg至約100 mg。

10. 如請求項2之組合療法，其中安倍生坦或其鹽之量係每天約2 mg至約20 mg。
11. 如請求項2之組合療法，其中所投與他達拉非或其鹽之量係每天約5 mg至約500 mg。
12. 如請求項2之組合療法，其中所投與他達拉非或其鹽之量係每天約10 mg至約100 mg。
13. 如請求項1之組合療法，其中該組合療法基本上由以下組成：

治療有效量之選擇性A型內皮素受體拮抗劑(ERA)，其選自由安倍生坦、西他生坦及其醫藥上可接受之鹽組成之群，及

治療有效量之磷酸二酯酶5型(PDE5)抑制劑，其選自由西地那非、他達拉非、伐地那非及其醫藥上可接受之鹽組成之群，

其中該選擇性A型ERA與該PDE5抑制劑之該重量比在約1:1至約1:10之範圍內。

14. 如請求項1之組合療法，其進一步包括第三活性劑，該第三活性劑包括至少一種選自由以下組成之群之藥物：類前列腺素、除他達拉非以外之PDE5抑制劑、除安倍生坦以外之內皮素受體拮抗劑、鈣通道阻斷劑、利尿劑、抗凝劑、氧及其組合。
15. 一種用於治療患者肺高血壓之方法，其包括向該患者投與治療量之選自由安倍生坦、西他生坦及其醫藥上可接受之鹽組成之群之選擇性A型ERA與治療有效量之選自

由西地那非、他達拉非、伐地那非及其醫藥上可接受之鹽組成之群之PDE5抑制劑之組合，其中該選擇性A型ERA與該PDE5抑制劑之重量比在約1:1至約1:10之範圍內。

16. 如請求項15之方法，其中該選擇性A型ERA係安倍生坦或其鹽，且該PDE5抑制劑係他達拉非或其鹽。
17. 如請求項15之方法，其中該選擇性A型ERA與該PDE5抑制劑之該重量比在約1:2至約1:5之範圍內。
18. 如請求項15至17中任一項之方法，其中以依序方式投與該選擇性A型ERA及該PDE5抑制劑。
19. 如請求項15至17中任一項之方法，其中同時投與該選擇性A型ERA及該PDE5抑制劑。
20. 如請求項15至17中任一項之方法，其中經口或非經腸地投與該選擇性A型ERA及該PDE5抑制劑。
21. 如請求項16之方法，其中該安倍生坦或其鹽及該他達拉非或其鹽作為組合劑量單位投與。
22. 如請求項21之方法，其中該組合劑量單位係錠劑或膠囊。
23. 如請求項16之方法，其中所投與安倍生坦或其鹽之量係每天約1 mg至約100 mg。
24. 如請求項23之方法，其中所投與安倍生坦或其鹽之量係每天約2 mg至約20 mg。
25. 如請求項16之方法，其中所投與他達拉非或其鹽之量係每天約5 mg至約500 mg。

26. 如請求項25之方法，其中所投與他達拉非或其鹽之量係每天約10 mg至約100 mg。
27. 如請求項15至26中任一項之方法，其中該選擇性A型ERA及該PDE5抑制劑係每天投與一次。
28. 如請求項15之方法，其中該肺高血壓包括肺動脈高血壓(PAH)。
29. 如請求項15之方法，其中該PAH包括自發性PAH、家族性PAH或與另一疾病或病狀相關之PAH。
30. 如請求項15之方法，其中基線時之該PAH屬於WHO第II類、第III類或第IV類。
31. 一種用於抑制患者之內皮素誘導之血管收縮之方法，其包括向該患者投與治療量之安倍生坦或其鹽與他達拉非或其鹽之組合，其中該安倍生坦或其鹽之量與該他達拉非或其鹽之量之重量比在約1:1至約1:10之範圍內。
32. 一種用於治療患者疾病之方法，其包括向該患者投與治療量之安倍生坦或其鹽與他達拉非或其鹽之組合，其中該疾病選自由以下組成之群：高血壓、肺高血壓、心肌梗塞、心絞痛、急性腎衰竭、腎功能不全、腦血管痙攣、腦局部缺血、蛛膜下出血、氣喘、動脈粥樣硬化、血管內凝血、血管成形術後再狹窄、由局部缺血或中毒引起之高血壓、由局部缺血或中毒引起之腎衰竭、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)及氣喘氣道病狀，且其中該安倍生坦或其鹽之量與該他達拉非或其鹽之量之重量比在約1:1至約1:10之範圍內。

八、圖式：

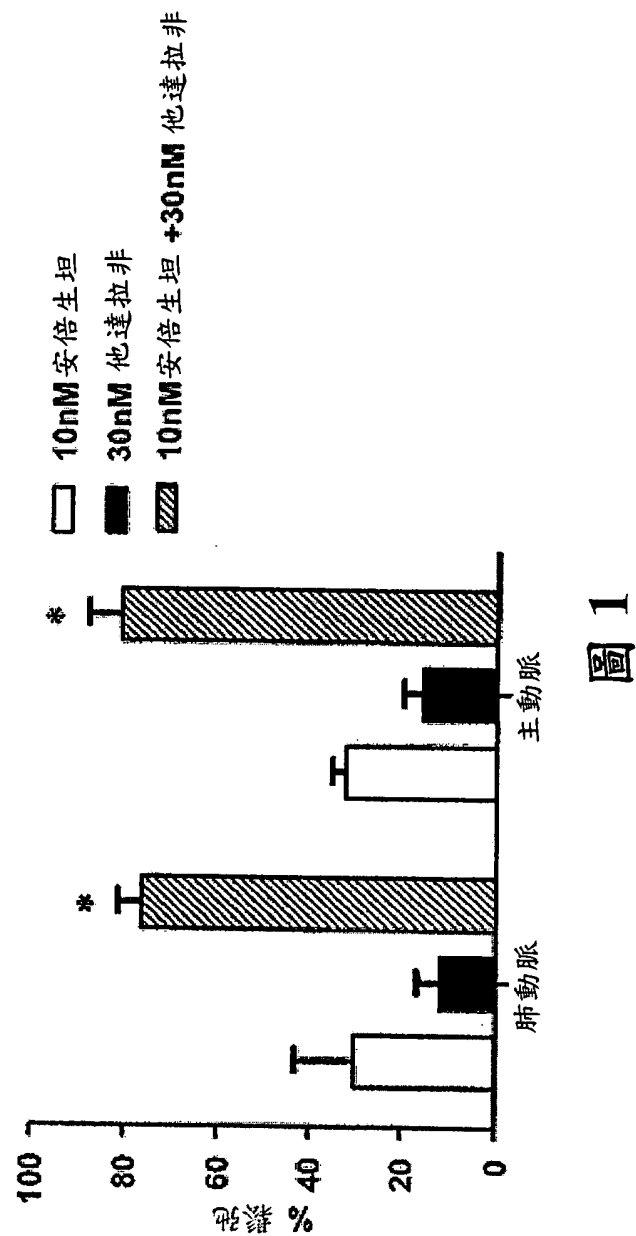


圖 1

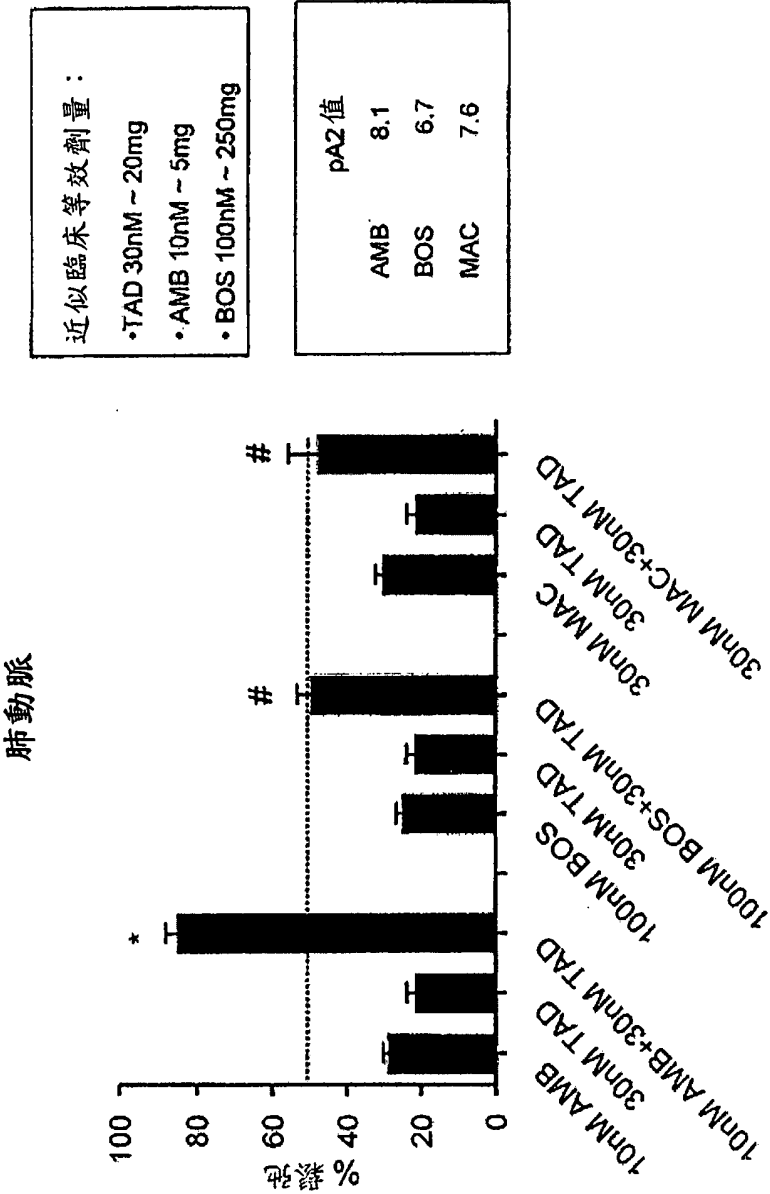
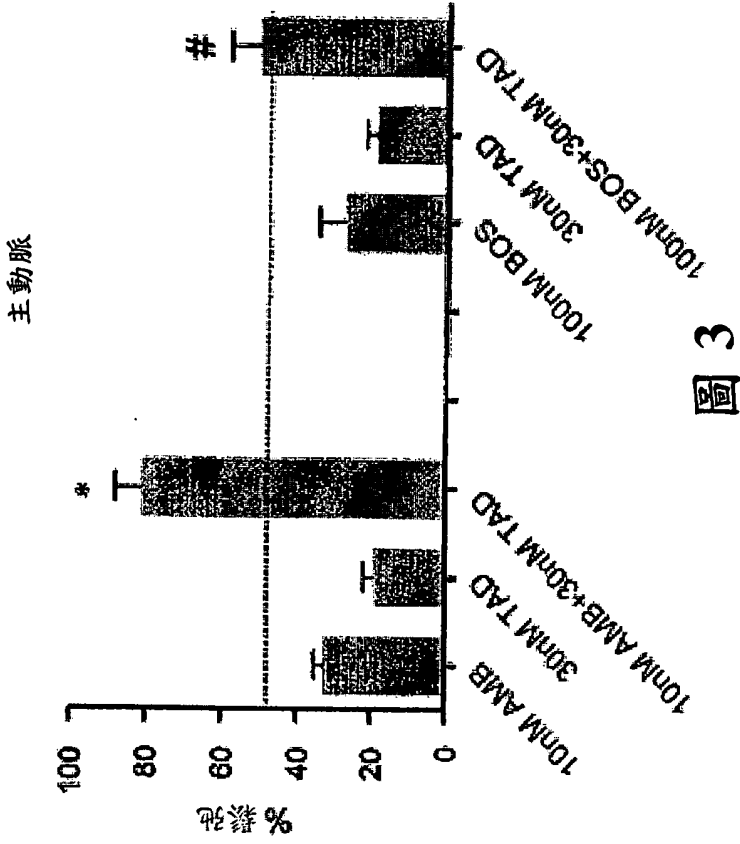


圖 2



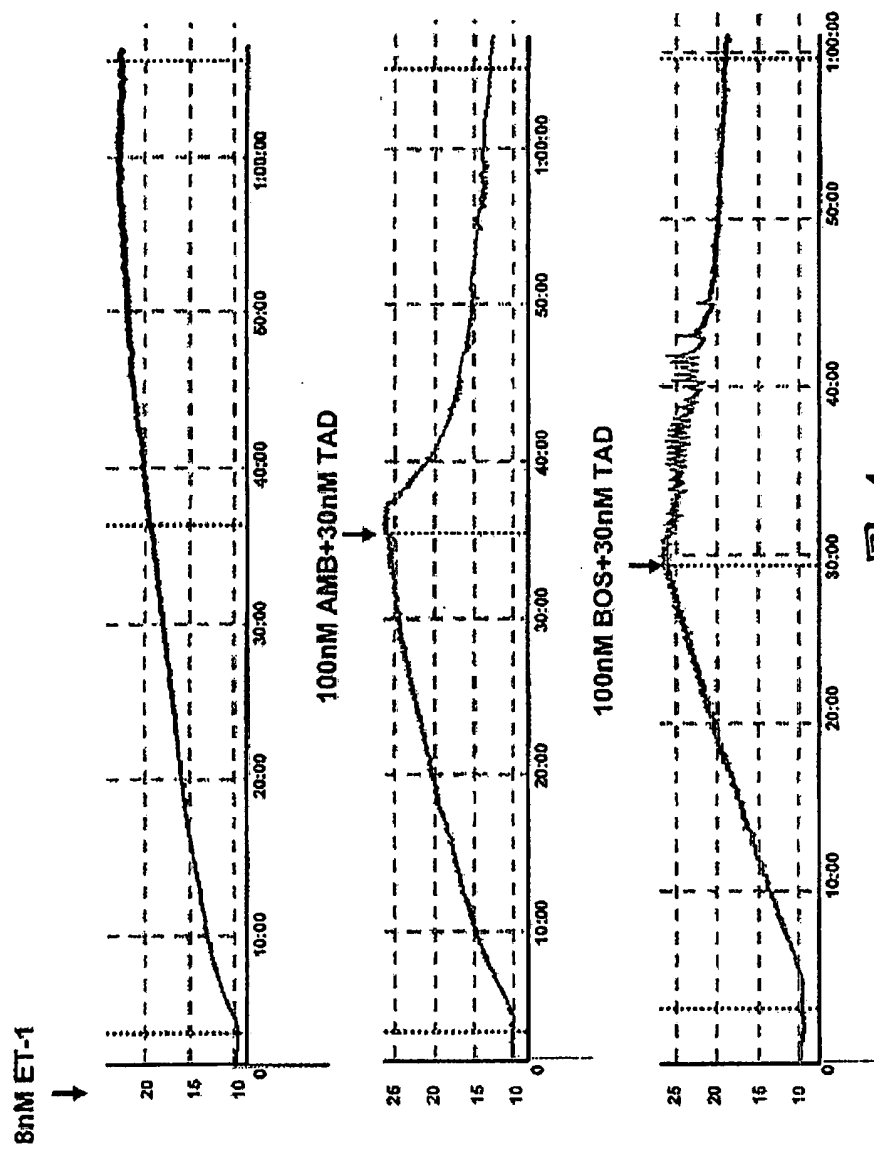
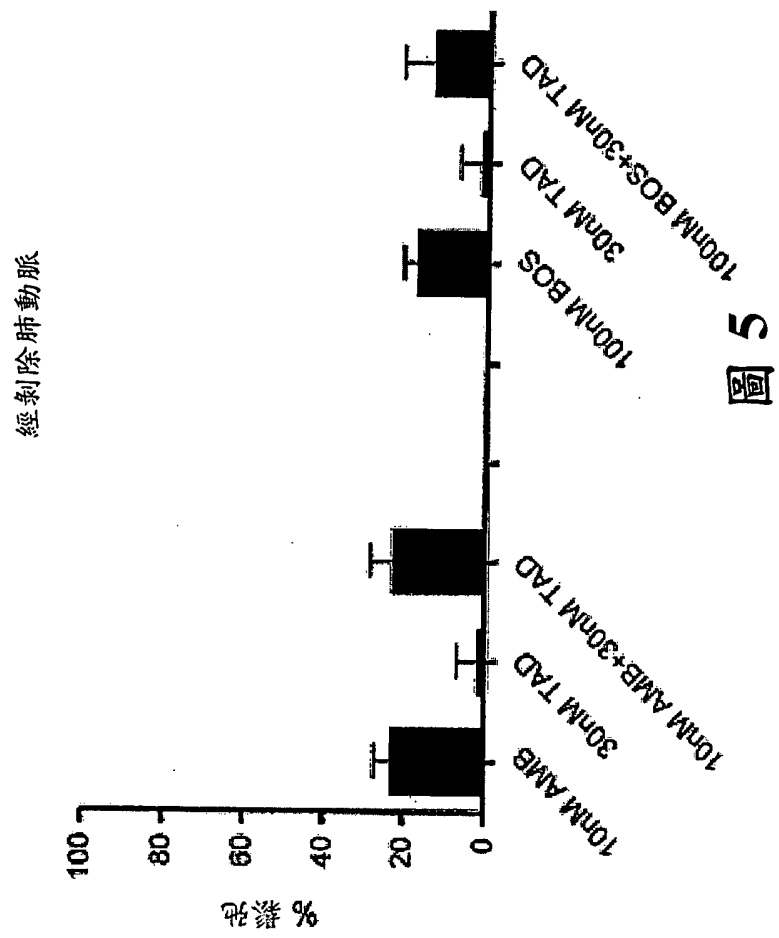
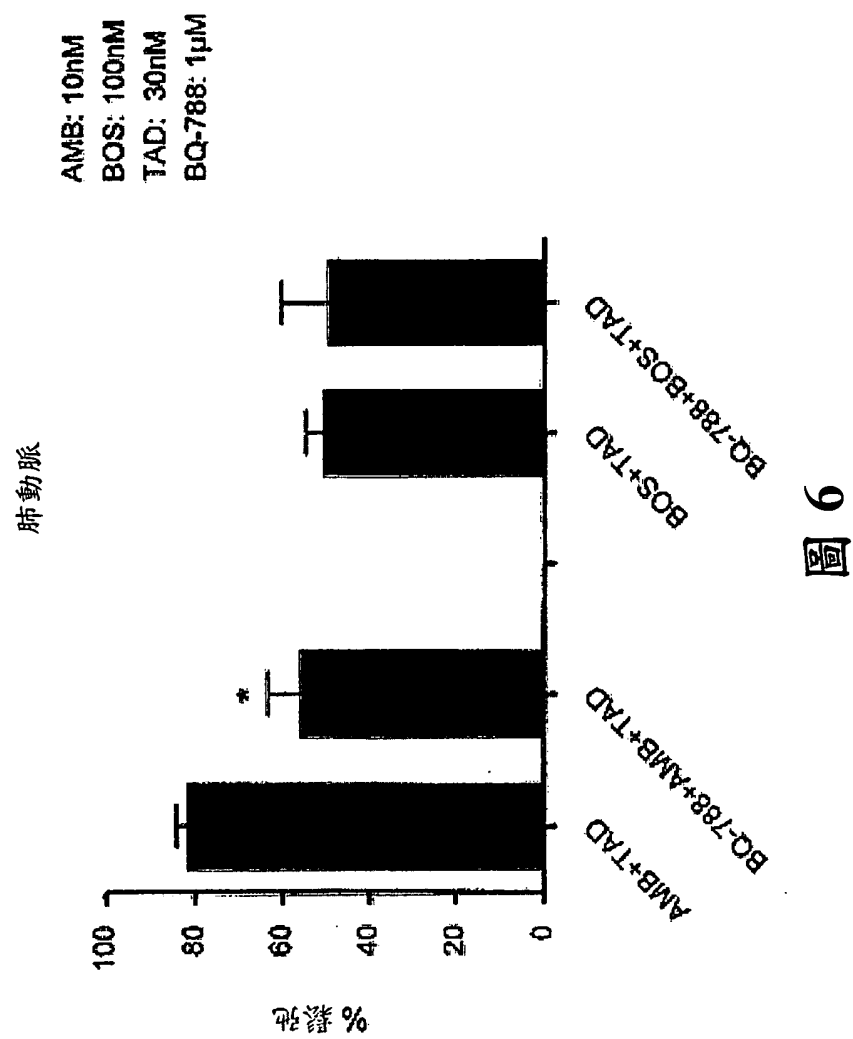


圖 4





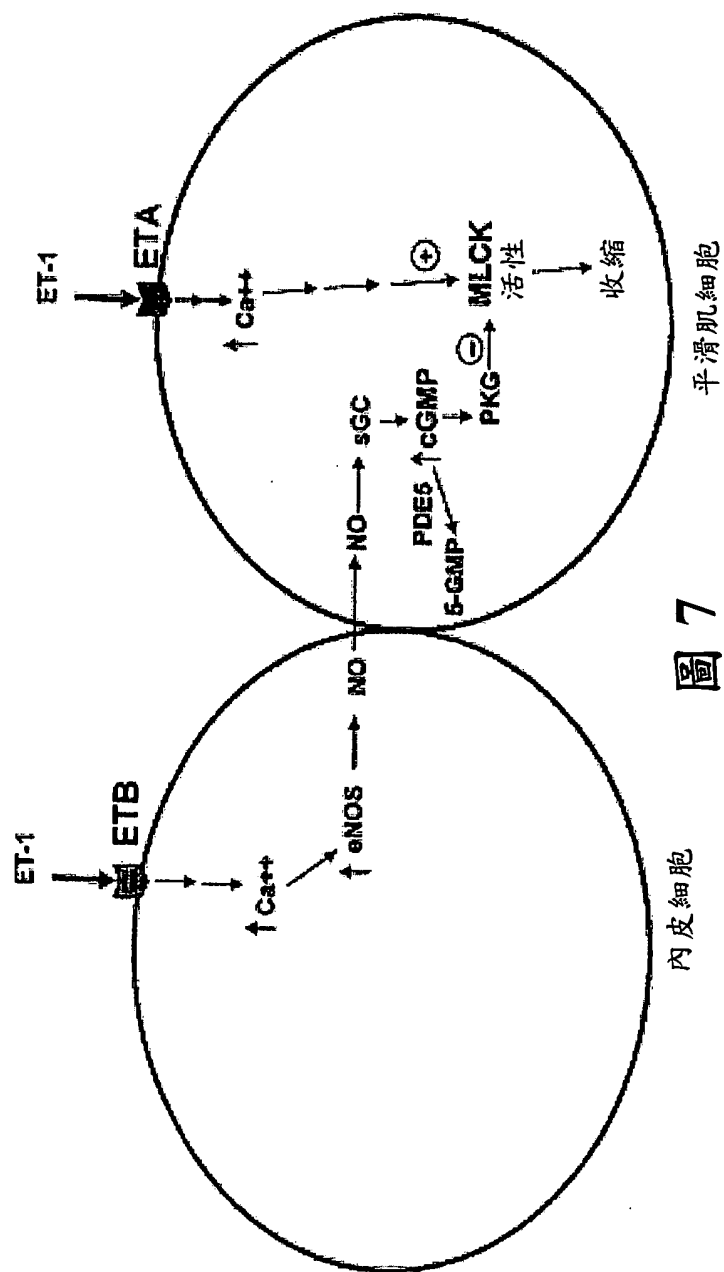


圖 7

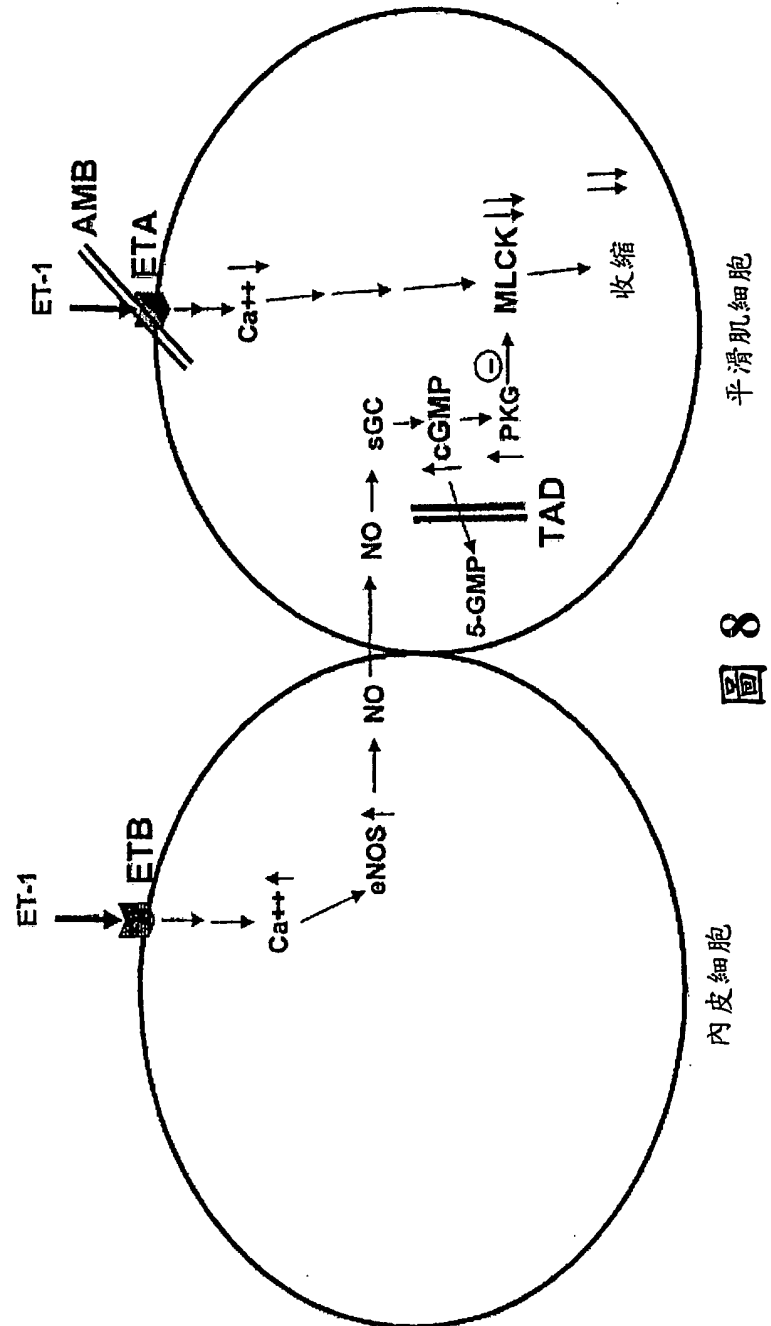


圖 8

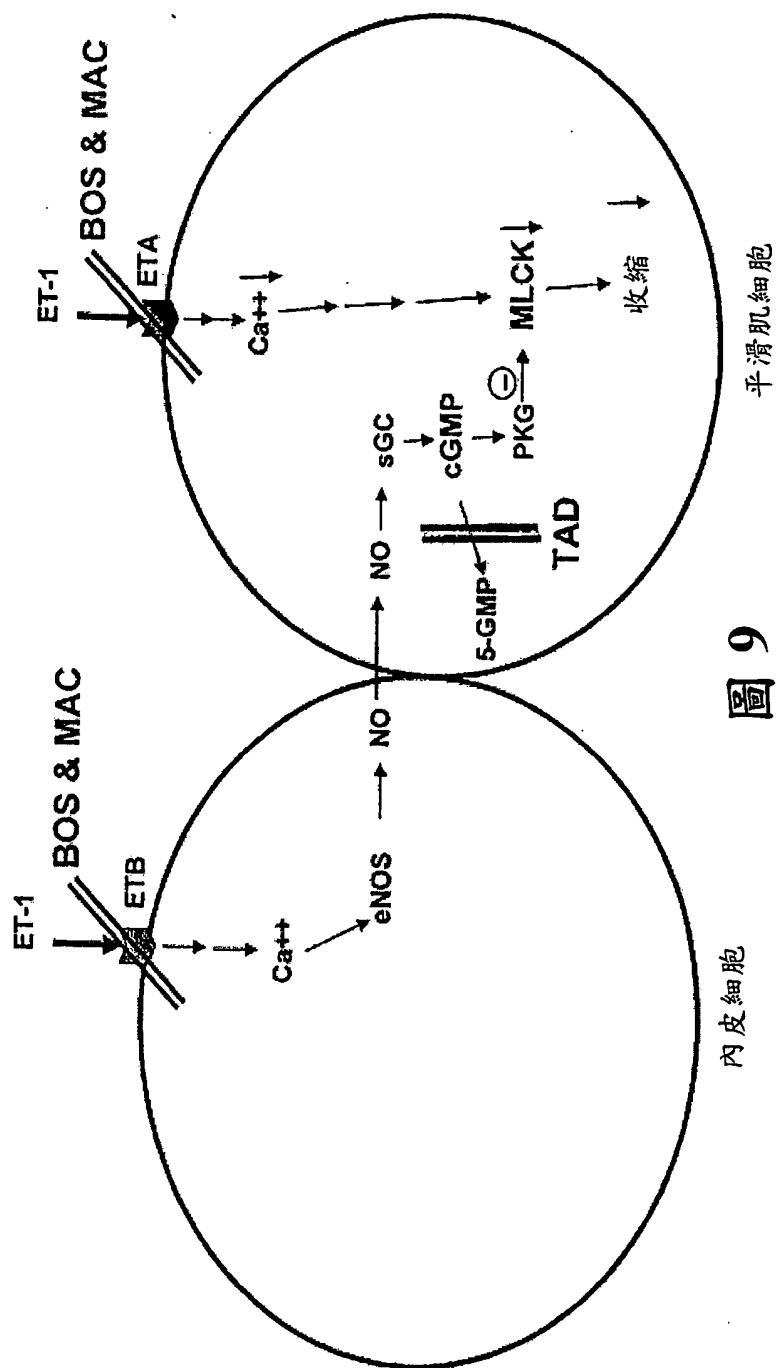


圖 9

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)