



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102883722 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201180023177. 8
(22) 申请日 2011. 03. 14
(30) 优先权数据
61/282, 659 2010. 03. 15 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2012. 11. 08
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/028390 2011. 03. 14
(87) PCT国际申请的公布数据
W02011/115922 EN 2011. 09. 22
(73) 专利权人 联合治疗公司
地址 美国马里兰州
(72) 发明人 马丁尼·A·罗斯布拉特
路易斯·J·鲁宾
(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理
有限公司 11291
代理人 杨黎峰 李欣
(51) Int. Cl.
A61K 31/513(2006. 01)
A61K 31/522(2006. 01)
A61K 31/557(2006. 01)
A61K 31/5578(2006. 01)
A61K 31/5585(2006. 01)

A61P 9/08(2006. 01)
A61P 9/10(2006. 01)
(56) 对比文件
Richard N. Channick, et al.. safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. 《Journal of the American College of Cardiology》. 2006, 第 48 卷 (第 7 期), 1433-1437.
Robert Voswinckel, et al.. acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. 《Pulmonary Pharmacology & Therapeutics》. 2008, 第 21 卷 824-832.
Kritvikrom Durongpisitkul MD., et al.. combination therapy of prostacyclin for pulmonary hypertension in congenital heart disease. 《J. Med. Assoc. Thai》. 2005, 第 88 卷 (第增刊 8 期), S60-S65.

审查员 刘会英

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称
用于肺动脉高血压的治疗

(57) 摘要
一个实施方式涉及一种治疗肺动脉高血压的方法, 该方法基于将药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的口服治疗剂和药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的吸入治疗剂联合给药至有需要的对象。这些药剂联合给药的好处是消除或减轻与任一药剂的单一疗法相关的一种或多种副作用以及诸如皮下给药或静脉给药的其他给药途径相关的一种或多种副作用。

1. 一种用于有需要治疗肺动脉高血压的对象的组合物,所述组合物包括药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的口服治疗剂和药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的吸入治疗剂,其中,所述口服治疗剂是曲前列环素或其药学上可接受的盐或酯的口服治疗剂,所述吸入治疗剂是曲前列环素或其药学上可接受的盐或酯的吸入治疗剂。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中,所述口服治疗剂是曲前列环素的二乙醇胺盐的口服治疗剂,所述吸入治疗剂是曲前列环素的钠盐的吸入治疗剂。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中,所述对象是人。

4. 根据权利要求 3 所述的组合物,其中,与利用单独使用的用于肺动脉高血压的口服治疗剂或吸入治疗剂的治疗相比,所述联合给药将用于肺动脉高血压的肠胃外疗法的开始时间延迟。

用于肺动脉高血压的治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2010 年 3 月 15 日提交的序列号为 61/282,659 的美国临时申请的优先权。

[0003] 本说明书中所提到的所有的出版物、专利申请和专利通过引用全部并入本申请。

背景技术

[0004] 肺动脉高血压 (PAH) 是肺循环时的压力升高并最终导致心力衰竭和死亡的一种病症。尽管已发现很多起因和病症都与 PAH 关联,但这些起因和病症中的很多起因和病症共有一些基本的病理生理学特征。这些过程中的一个重要的特征是内皮细胞(所有血管壁的内部细胞层)的功能障碍,内皮细胞通常负责大量的调节血管张力以及修复和抑制血块形成的物质的产生和新陈代谢。在 PAH 的环境中,内皮功能障碍可以导致有害物质过多产生以及损害保护性物质的产生。仍不知道内皮功能障碍是 PAH 的发展中的主要事件还是下游级联的一部分,然而在任一种情况下,其是表征肺动脉高血压的进展型血管收缩和血管增生中的重要因素。

[0005] 因此,需要开发一种无创式的治疗方法来治疗 PAH。

发明内容

[0006] 一个实施方式是一种治疗肺动脉高血压的方法,所述方法包括将药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的口服治疗剂和药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的吸入治疗剂联合给药至有需要的对象。

[0007] 另一实施方式提供了一种降低通过皮下或静脉内输送给药的肺动脉高血压治疗的副作用的方法,所述方法包括将药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的口服治疗剂和药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的吸入治疗剂联合给药至有需要的对象。所述副作用可包括全身性低血压、感染、血栓症、输注部位疼痛、导致死亡的突然输注中断、腿痛或上述副作用的组合。

具体实施方式

[0008] 除非另有指明,否则“一”表示“一个或多个”。

[0009] 本文中使用的措辞“联合给药”表示给药口服治疗剂和吸入治疗剂,使得口服治疗剂和吸入治疗剂的生物活性的有效时间段将在所治疗的对象中重叠。

[0010] 一个实施方式是一种治疗肺动脉高血压的方法,该方法包括将药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的口服治疗剂和药学上有效量的用于治疗肺动脉高血压的吸入治疗剂联合给药至有需要的对象。在一个实施方式中,该方法减轻或消除了与该口服治疗剂或该吸入性治疗剂的单药治疗相关的至少一种副作用或者与用于肺动脉高血压的其他治疗(例如,皮下给药这样的药剂或静脉给药这样的药剂)相关的至少一种副作用。例如,通过刚刚描述的联合给药的一个实施方式消除或减轻的该副作用可以包括全身性低血压、感染、

血栓症、部位输液疼痛、导致死亡的突然输液中断、腿痛或上述副作用的组合。

[0011] 用于治疗肺动脉高血压的口服治疗剂可以选自曲前列环素、贝前列素、波生坦、他达拉非、安贝生坦、马西替坦和西地那非或者上述口服治疗剂的药学上可接受的盐或酯。口服治疗剂还可包括这些口服治疗剂的组合。在一些实施方式中，口服治疗剂是曲前列环素或其药学上可接受的盐或酯。第 7, 384, 978 号美国专利中描述了曲前列环素的合适的口服制剂。在一个实施方式中，口服治疗剂是曲前列环素的二乙醇胺盐。

[0012] 用于治疗肺动脉高血压的吸入治疗剂可以选自曲前列环素、阿肽地尔和伊洛前列素或者上述吸入治疗剂的药学上可接受的盐或酯。吸入治疗剂还可包括这些吸入治疗剂的组合。在一个实施方式中，吸入治疗剂是曲前列环素或其药学上可接受的盐或酯。第 6, 756, 033 号美国专利中描述了曲前列环素的合适的吸入制剂。在一个实施方式中，吸入治疗剂是作为 Tyvaso® 市售的曲前列环素的钠盐。

[0013] 已确定，以下三种主要的基于内皮的途径的异常作为当前用于 PAH 的治疗的基础：

[0014] (1) 内皮素过度产生。内皮素是一种血管收缩剂和血管生成物质，在 PAH 中，其由受损的内皮细胞过量产生。通过阻断受体，内皮素受体拮抗剂(ERA) 抵消过量的内皮素合成的结果并产生临床受益。

[0015] (2) 一氧化氮(NO) 未足量产生。一氧化氮是有效的血管舒张剂和血管增生抑制剂，在 PAH 中，一氧化氮通过受损的肺血管内皮细胞而未足量产生。一氧化氮通过环磷酸鸟苷(cGMP) 介导这些作用。通过抑制使 cGMP 发生分解代谢的酶的分解，5 型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5i) 比如西地那非、他达拉非增大 cGMP 的量，由此最小化 PAH 中的 NO 活性减弱的影响，产生临床受益。

[0016] (3) 前列腺环素未足量产生。前列腺素是多种器官系统或细胞中产生的内过氧化物的异质系列且具有大量重要的调节活性。在脉管系统中，前列腺素 I₂(PGI₂, 前列腺环素) 是内皮细胞产生的最丰富且最重要的前列腺环素，并作为有效的血管舒张剂和生长繁殖抑制剂。和 NO 一样，在 PAH 环境中，由肺血管内皮细胞产生的前列腺环素减少。用前列腺环素或其类似物治疗 PAH 对于 PAH 产生临床受益。

[0017] 在当前可用的用来治疗 PAH 的各种治疗方法中，基于前列腺环素的治疗可能是最有效的。例如，已示出，依前列醇提高 PAH 中的存活率。然而，这些方法具有若干缺点。具体地，因为物质的药理学，对 PAH 的“前列腺环素替代疗法”可能是麻烦的、复杂的且危险的。前列腺环素可以通过低 pH 而失去活性，使得由于胃中的低 pH 能够使该化合物失去活性，从而前列腺环素不适合于口服给药。而且，前列腺环素在血液中的半衰期为 3-5 分钟，这可能要求持续输送以达到持续的药理作用。因此，需要利用输液泵和插入到颈内静脉或锁骨下静脉的永久导管来通过持续的静脉系统来输送依前列醇(前列腺环素)。这种方法的严重并发症可包括血流感染、泵故障和导管移位并可导致死亡。

[0018] 基于前列腺环素的治疗的替代方法可以基于使用前列腺环素类似物，比如曲前列环素和伊洛前列素。曲前列环素是一种长效类似物，可以通过静脉内和皮下输送，但通过静脉内的方法具有与依前列醇相同的限制，并且通过皮下的方法受到部位疼痛的限制。利用肺作为前列腺环素治疗的输送部位可能是可取的：首先，肺脉管系统是疾病部位，并且与全身途径相比，当通过吸入途径给药时，肺泡腔邻近脉管系统将允许疾病部位中有较大的药

物浓度。第二,肺及其脉管系统的较大表面积可以促进药物方便吸收进入体循环从而有助于充分的药物循环和药物分布。曲前列环素和伊洛前列素已被批准用于 PAH 的吸入输送。

[0019] PAH 中的单独的吸入前列腺素类疗法的一个限制是输送等同于通过肠胃外途径可以输送的量的充足药物的能力。由于对气道的局部刺激作用和体循环的快速吸收,从而导致无法忍受的副作用,因此比被批准用于吸入伊洛前列素或吸入曲前列环素的剂量高的剂量是难以忍受的。肠胃外疗法对由于吸入疗法而恶化的患者可仍有效。这表明了对于这些患者而言,需要的前列腺环素的量比仅通过吸入途径有效输送的量。

[0020] 口服的前列腺环素类似物在单独使用时可能对胃 pH 值不那么敏感,但它们的生物利用度可能较差。贝前列素(一种口服前列腺环素类似物)可以在其对 PAH 产生长期作用的能力方面受到限制,这主要是由于不具有将足够的药物输送至循环中且同时不产生不可忍受的局部肠道副作用的能力。曲前列环素正作为用于 PAH 的口服输送的前列腺环素类似物而经受临床试验,但迄今为止,用于产生治疗性的血中浓度的剂量容忍度具有限制因素。

[0021] 上述治疗的缺点可以通过将两种无创式途径一起利用来解决以提高药物利用度。这样的组合可以比单独的任一种途径更有效并且可以更接近于静脉疗法的疗效而同时不发挥其固有毒性。具体地,在一个实施方式中,可以使用吸入输送和口服输送的组合。在一个实施方式中,通过两种不同的途径将至少两种药物组合物输送至有需要的对象。所述组合物可以相同或可以不同。这种组合可以克服基于前列腺环素的疗法所面临的关于肠胃外输送的毒性的挑战和通过非注射途径输送足够量的有效药物的受限能力的挑战。

[0022] 前列腺环素

[0023] 以上所述的疗法中使用的前列腺环素可以是本领域公知的任何类型的前列腺环素(PGI₂)或其类似物,比如类二十烷酸系列中的任何一种。在一个实施方式中,前列腺环素可以是适合于治疗 PAH 的症状的任何一种前列腺环素和 / 或其类似物。例如,前列腺环素可以是依前列醇、曲前列环素、伊洛前列素、贝前列素、以上前列腺环素的任一种的类似物或上述物质的组合。贝前列素可以用于引起血管舒张,血管舒张接着可以降低血压。贝前列素还可抑制血小板凝聚。

[0024] 取决于所选择的输送途径,在实施方式中可以使用不同的药物组合物或相同的药物组合物。例如,在疗法的一个实施方式中,可以使用贝前列素和曲前列环素的组合。具体地,在组合疗法的实施方式中,以口服方法输送给对象的第一药物组合物可以包括前列腺环素,比如贝前列素,并且通过吸入法而输送给对象的第二药物组合物可以包括前列腺环素,比如曲前列环素。

[0025] 组合疗法

[0026] 在一个实施方式中,可以利用如上所述的口服剂和吸入剂的任一组合来进行联合给药。例如,口服输送剂可以是曲前列环素,吸入剂可以是伊洛前列素或阿呋地尔。优选地,在一个实施方式中,吸入治疗剂是泰瓦索(Tyvaso)或其药学上可接受的盐或酯,口服输送剂可以是波生坦或其药学上可接受的盐或酯。在可替代的实施方式中,吸入治疗剂是泰瓦索或其药学上可接受的盐或酯,口服输送剂是西地那非或其药学上可接受的盐或酯。

[0027] 根据患者的要求,联合给药的时间可以不同。例如,吸入法可以一天进行四次,而口服输送可以一天进行两次。例如,口服给药中的两次可以与四次吸入中的两次同时发生。可替代地,为了治疗效果,它们不一定同时发生。在可替代的实施方式中,吸入可以以与四

次不同的频率进行,例如,一次、两次、三次、五次或更多,口服输送可以以与两次不同的频率进行,比如一次、三次、四次或者更多。如上所述,吸入法给药和口服输送给药可以同时发生,但不一定同时发生。

[0028] 因为几乎所有的血液经过肺循环,所以如果肺变得过于缩窄,则血液会难以被合适地充氧且难以经过肺循环。这个问题会随着肺动脉高血压而加剧,这是因为患者的血小板也过度地粘附至肺动脉的壁。因此,肺动脉缩窄和血小板粘附的组合作用大大限制了血液流经肺动脉,这导致心脏在尝试足够努力地泵送从而迫使血液进入肺泡时发生右心扩张,最终导致右心衰竭。刚刚描述的组合疗法可以有效地消除或减轻这样的问题。

[0029] 在一个实施方式中,组合疗法的目标在于:对于吸入法而言,提供肺动脉的有效血管舒张,且对于口服输送而言,提供期望的抗血小板作用,比如防止血小板过于粘附至肺小动脉。相应的吸入剂的剂量和口服输送剂的剂量可以被优化,使得吸入法可以对患者的肺动脉提供最大血管舒张作用,且口服输送剂可以提供最佳的抗血小板作用。可以通过如上所述的本发明的组合疗法提供的其他受益方面可以包括全身性低血压、感染、血栓症、输注部位疼痛、导致死亡的突然输液中断或腿疼。

[0030] 通过以下实施例进一步说明本发明,然而本发明绝不仅限于以下实施例。

[0031] 实施例

[0032] 实施例 1

[0033] Galie 等人于 2009 年所著的“The new guideline for the diagnosis and treatment of PAH”(“PAH 的诊断和治疗的新指南”)强调了需要探讨联合疗法,其以全文引用的方式并入本文。本文示出的结果可以被认为具有医学重要性,这是因为其将是满足这样的医学需要的首先批准的联合疗法。另外,PAH 的发病机理未被完全理解,针对两种不同的病理生理学途径的联合疗法的基本原理看起来是合理的,尤其是在比如 PAH 的这样的致命疾病中。

[0034] 泰瓦索与波生坦或西地那非的组合未显示出相关的药代动力学(PK)相互作用,从而增加了在期望不调整剂量的情况下这样的组合的可行性。这与在西地那非和波生坦被联合给药或他达拉非和波生坦被联合给药时所看到的 PK 相互作用形成对比。关于其他前列腺素类(尤其是瑞莫杜林(皮下(SC)注射)和伊洛前列素(吸入))的临床经验进一步支持曲前列环素的疗效,尽管作为单一疗法。泰瓦索具有比瑞莫杜林更容易应用的一个优势,且由于每日应用次数较少,预计其顺应性比伊洛前列素的顺应性好。然而,可以受益于该联合疗法的目标人群可以被更好地定义。

[0035] 患者的状态可以定义为:稳定且令人满意、稳定但不令人满意或者不稳定且恶化。可以假设,招募进 TRIUMPH 中的患者基于其大约 350m 的 6 分钟步行试验(6-MWT)和世界卫生组织功能分级(WHO FC) III 是“稳定但不令人满意”的患者。如果该假设是正确的,则联合疗法实际上未达到理想目标(即,指南所定义的稳定且令人满意的状态),而是,其仅提高了运动能力(在指示中所提出的)。在充分地将目标人群限定为临床稳定的患者之后,如前所述,这是可接受的。这还防止将泰瓦索用作依前列醇的取代物,在更严重或更不稳定的患者中,依前列醇是首要选择。

[0036] 考虑到曲前列环素是皮下剂型和吸入剂中相同的活性成分,则需要解决一些问题。在瑞莫杜林 SC 注册且通过实际的临床经验之后,看到有效剂量高于关键临床研究中使

用的有效剂量,关键临床研究中使用的有效剂量约为 10ng / kg / min。估计当前临床实践中的瑞莫杜林剂量的典型范围大约为 20-100ng / kg / min,平均为 53ng / kg / min。如本发明人所观察的,随着长期使用而对连续剂量递增的这种需求仅是在连续输注中。这种差异的一个可能的解释是在连续暴露于药物的情况下与间断暴露于药物的情况下相比的前列腺环素受体的功能,其中,在连续暴露于药物的情况下的耐受性较大。

[0037] 考虑到长期扩展研究并非组间平行对照的以及不能排除对剂量递增的需要,则这个解释显得是合理的。在长期非盲扩展 TRIUMPH 研究中,已采用了高达 72 μ g q. i. d. (每天四次)的剂量。不能排除使用更高剂量(当前正利用瑞莫杜林进行实践)的可能性。然而,应当添加一合适的警告以弥补安全数据的任何缺乏。总之,吸入曲前列环素的疗效基于一个关键试验的结果,该试验结果示出除了波生坦或西地那非以外还吸入曲前列环素的被给药的患者 6 分钟步行距离(6-MWD)的统计学的明显增高。该联合满足了联合疗法尚未满足的医学需求,但目标群应当被限定为临床稳定的患者。

[0038] 实施例 2

[0039] TRIUMPH 的安慰剂对照阶段显示出,与安慰剂组中的 +3.0 米相比,除了波生坦或西地那非以外还给药泰瓦索引起在 6-MWD 时有 +21.6 米的显著平均提高。这伴随着 NT-Pro-BNP 的浓度的提高以及生存质量的一些分数的提高,但功能分级或临床恶化的时间没有提高。在为期 12 周的研究时间段中,实际上预料到在 12 周结束时没有明显的效果。

[0040] 长期数据支持结果的长期稳定性,尽管考虑到非对照设计,这些结果难以解释。

[0041] 泰瓦索是 PAH 的处理中的用于组合疗法的首要应用。记录的 6-MWT 的增加与关于其他组合示出的增加相一致,所述其他组合具体地为伊洛前列素和现有的波生坦疗法、西地那非和依前列醇、以及他达拉非和波生坦。当前的结果被认为具有医学重要性,这是因为其将是满足这样的医学需求的首先被批准的组合疗法。而且,PAH 的发病机制未被完全了解,针对两种不同的病理生理学途径的组合疗法的基本原理显得是合理的,尤其是在比如 PAH 的致命疾病中。泰瓦索与波生坦的组合或泰瓦索与西地那非的组合并不显示出相关的 PK 相互作用,从而在期望不调整剂量的情况下提高了这样的组合的可行性。这与在西地那非和波生坦被联合给药或他达拉非和波生坦被联合给药中所看到的 PK 相互作用形成对比。关于其他前列腺素类(尤其是瑞莫杜林(SC 注射)和伊洛前列素(吸入))的临床经验提供对曲前列环素的疗效进一步支持,尽管作为单一疗法。泰瓦索具有比瑞莫杜林更容易应用的明显优势,且由于每日应用次数较少,本发明人预计其顺应性比伊洛前列素的顺应性好。然而,利用泰瓦索的该联合疗法的目标群应当被充分地限定为临床稳定的患者,以防止将泰瓦索用作依前列醇的取代物,依前列醇专门适用于不稳定的患者。

[0042] 由于针对两种不同的病理生理学途径,则泰瓦索和波生坦或西地那非(两种口服 PAH 治疗)的组合呈现为合理的。没有看到 PK 相互作用。6MWT 的增加适度,但与其他的一致。先前针对瑞莫杜林或伊洛前列素示出的疗效也支持泰瓦索的疗效。其允许有更简单且更不频繁的应用。然而,和其他前列腺素类一样,不能排除随着长期给药而对效果的耐受性和对较高剂量的需要。

[0043] 对比于泰瓦索和西地那非组合,当泰瓦索与波生坦组合时,仍未得出关于泰瓦索的优越性的结论。泰瓦索与西地那非和波生坦中的任一种的组合是可接受的,条件是目标群被充分地限定为临床稳定的患者且所期望的治疗目标是明确的。

[0044] 实施例 3

[0045] 在美国和其他国家, **Remodulin®** (曲前列尼尔钠) 注射剂已被批准用于持续皮下输注和持续静脉输注以治疗肺动脉高血压 (PAH)。在美国, **Tyvaso®** (曲前列环素) 吸入溶液剂也已批准用于治疗 PAH。曲前列环素是前列腺环素 (PGI₂) 的化学稳定的三环苯并类似物, 其表现出抗血小板聚集的作用和有效的血管舒张作用。UT-15C 是曲前列环素的二乙醇胺盐, 其目前由联合治疗公司作为 PAH 的缓释的口服治疗选项而研制。

[0046] 总结: 假定将相同的生物活性分子一曲前列环素通过这些给药途径中的每一种给药途径输送, 进行本发明以帮助确定利用口服曲前列环素和吸入曲前列环素 (UT-15C 和泰瓦索) 的联合治疗是否可以大鼠 PAH 模型中的肺动脉高血压有额外的作用。如果联合的口服给药和吸入给药可以防止肠胃外疗法的开始或延迟开始肠胃外疗法的时间, 则其在临床上合意的, 肠胃外疗法是最具创伤性的途径且通常保留用于晚期疾病。

[0047] 该研究利用血栓素激动剂的给药来提升作为 PAH 的模型的大鼠中的肺动脉压 (PAP)。将曲前列环素通过口服灌胃法 (UT-15C)、仅鼻吸入法 (泰瓦索) 或以联合的口服疗法和吸入疗法的方式给药至大鼠, 然后进行 PAP 评定。在曲前列环素疗法期间的、对最新培育成的啮齿动物 PAH 模型进行的、用以监测 PAP 测量的该初步试验中, 曲前列环素疗法通常降低 PAH 病症期间的 PAP, 与给药途径无关。而且, 当除了作为联合给药疗法的一部分的吸入低剂量的曲前列环素之外还给药口服曲前列环素时, 观察到 PAP 的另外的降低 (幅度或持续时间)。

[0048] 试验设计: 针对该研究, 培育能够通过以外科方式植入到大鼠肺动脉中的导管的遥测技术来测量实时 PAP 的急性 PAH 的大鼠模型。为了在该模型中引发 PAH, 以静脉 (IV) 输注的方式给药血栓素激动剂 U44069, 持续 15 分钟, 且每 5 秒监测并记录 PAP。

[0049] 为了建立该模型, 执行 U-44069 的浓度和输注速率的初始测试和优化以最佳地实现提升的 PAP。还以上文示出的在 GLP 临床前动物研究中具有有限毒性的剂量执行口服曲前列环素或吸入曲前列环素的疗效的初始剂量范围确定评估。在初始的单独的口服曲前列环素范围确定研究和吸入曲前列环素范围确定研究之后, 执行口服曲前列环素和吸入曲前列环素的联合给药。下面描述研究设计和结果。

[0050] 研究设计

[0051]

组号	组名称	用于灌胃法的目标剂量 (mg/kg/天)	用于灌胃法的制剂浓度 (mg/mL)	用于吸入法的目标剂量 ^A (µg/kg/天)	吸入暴露的持续时间 (分钟)	动物数目
						雄性
1	低剂量	5	1	5.26	9	2
2	中度剂量	10	2	10.6	17	2
3	高剂量	15	3	34.1	55	2

[0052] ^A 目标剂量是基于估计的 0.3kg 的体重计算的。

[0053] 用以提升 PAP 的 U-44069 的 IV 剂量

[0054] 所述动物以 10mL / kg / hr 的剂量速率接收 U-44069 (0.5mg / mL), 持续时间 15 分钟, 总剂量为 1.25mg / kg/ 剂量。所述动物接收 3 到 4 次 IV 剂量 / 时段 (session),

如下所述。

[0055] 剂量 1, 口服灌胃法

[0056] 1. 如下处理动物：

[0057] 2. 进行 15 分钟的 IV

[0058] 3. 在 15 分钟的输注之后尽可能快地进行口服灌胃

[0059] 4. 在灌胃后的 1 小时时, 进行 15 分钟的 IV

[0060] 5. 在灌胃后的 2 小时时, 进行 15 分钟的 IV

[0061] 剂量 2, 吸入法

[0062] 如下处理动物：

[0063] 1. 进行 15 分钟的 IV

[0064] 2. 在 15 分钟的输注之后尽可能快地进行吸入暴露

[0065] 3. 在吸入完成后的大约 5 分钟时, 进行 15 分钟的 IV

[0066] 4. 1 小时后, 进行 15 分钟的 IV

[0067] 剂量 3, 吸入法和口服灌胃法

[0068] 如下处理动物：

[0069] 1. 进行 15 分钟的 IV

[0070] 2. 在 15 分钟的输注之后, 尽可能快地进行口服灌胃

[0071] 3. 在口服灌胃之后, 尽可能快地进行吸入暴露。所有的动物暴露于低剂量
5. 26 $\mu\text{g} / \text{kg}$)

[0072] 4. 在吸入完成后大约 5 分钟时, 进行 15 分钟的 IV

[0073] 5. 1 小时之后, 进行 15 分钟的 IV

[0074] 6. 在口服灌胃之后 2 小时时, 针对两个动物进行 15 分钟的 IV (一个动物低口服
剂量, 一个动物高口服剂量)

[0075] 吸入曲前列环素给药、口服曲前列环素给药和联合曲前列环素给药的结果：

[0076] 以下的数值概括了对于各个被遥测的动物的曲前列环素的独立途径或联合给药
的结果。在 U-44069 输注期间的最大 PAP 值被表示为自基线(未处理的)PAP 的百分比变化。

[0077] ●在所有记录的情况中, 除了动物 2001 之外, U-44069 的 IV 给药将 PAP 增大至该
基线的 150%。然而, 应当注意, 针对该动物的基线压力大大高于其他动物。

[0078] ●吸入法—5. 26 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$ 、10. 6 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$ 或 34. 1 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$: 在以所有
剂量水平的吸入暴露之后, PAP 降至基线的大约 120%, 且 PAP 在 15 分钟的注射期间相对稳
定。在完成吸入暴露之后 1 小时时执行 U-44069 的另外的 IV 注射之后, 当与紧接在给药之
后(IPD)的值相比时, PAP 显著增大。在给药后(PD)1 小时(1hr PD)时, 当与 IPD 值相比时,
PAP 显著增大。

[0079] ●口服灌胃法—5mg / kg/ 剂量、10mg / kg/ 剂量或 15mg / kg/ 剂量 : 在所估计
的给药后 1 小时和给药后 2 小时的时间点处, 通常观察到剂量相关形式的 PAP 降低。

[0080] ●联合给药—低剂量吸入(5. 26 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$) + 低剂量口服灌胃(5mg / kg/ 剂
量)、中度剂量口服灌胃(10mg / kg/ 剂量) 或高剂量口服灌胃(15mg / kg/ 剂量) :

[0081] ○组 1 : 曲前列环素的联合给药表现出在仅给药低剂量的吸入曲前列环素时未观
察到至 1 小时的持续效应。PAP 的持续降低可能在动物 #1001 中更明显, 这是因为 U-44069

对增大该动物中的 PAP 具有更大的药理学效应,且曲前列环素的用以朝着基线值降低 PAP 的作用更明显。

[0082] ○组 2:对于两个动物而言,虽然联合给药疗法中的低吸入剂量(5.26 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$)是单独的中度剂量吸入(10.6 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$)的一半,但在 IPD 时间点处, PAP 的降低相等或更大。对于动物 #2002,该增大的 PAP 降低持续至 1hr PD 且该降低甚至大于单独的口服剂量。对于动物 #2001,当与单独的中度剂量吸入相比时, PAP 降低在 IPD 时较大(可能地附加的)且在 1hr PD 时略低,但其在 1hr PD 时比仅仅口服略高。这可能是由于该动物的可变性。此外,U-44069 对增大动物 #2002 中的 PAP 具有较大的药理作用,这可能使得曲前列环素对朝着基线值降低 PAP 有较大作用。

[0083] ○组 3:虽然联合给药疗法中的低吸入剂量(5.26 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$)小于在单独的吸入条件中给药的高剂量(34.1 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{天}$)的六分之一,但在 IPD 时间点处,联合给药疗法用以降低 PAP 的能力与单独的高剂量吸入等效(#3001)或比单独的高剂量吸入大(#3002),该作用持续至 1hr PD。在联合给药成分期间,U-44069 对提高动物 #3002 中的 PAP 有较大的药理作用,这可能使得曲前列环素在 IPD 时间点更好地降低 PAP。

[0084] ○对于联合给药,还呈现出,对通过吸入的曲前列环素很见效、但对通过灌胃的曲前列环素没那么见效的动物(#1001 和 #2002)能够在吸入疗法期间在 1hr PD 时表现出持续效应。更精确的剂量范围确定研究(用于 PAP 测量的剂量和时间点)将帮助我们更好的理解这样的观察。

[0085] 尽管上文提及特定的优选实施方式,但应当理解,本发明不局限于此。本领域的技术人员将会想到,可以对公开的实施方式进行各种改动,且这样的改动意欲落入本发明的范围内。