



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101711279 A

(43) 申请公布日 2010. 05. 19

(21) 申请号 200880014605. 9

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

(22) 申请日 2008. 05. 02

代理人 王达佐 洪欣

(30) 优先权数据

60/915, 784 2007. 05. 03 US

60/915, 785 2007. 05. 03 US

60/947, 316 2007. 06. 29 US

60/947, 289 2007. 06. 29 US

(51) Int. Cl.

C12N 9/02 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 11. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/062565 2008. 05. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02008/137791 EN 2008. 11. 13

(71) 申请人 博尔托拉制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 大卫·R·菲利普斯

帕特里克·安德烈

查尔斯·J·和穆西

权利要求书 3 页 说明书 29 页 附图 12 页

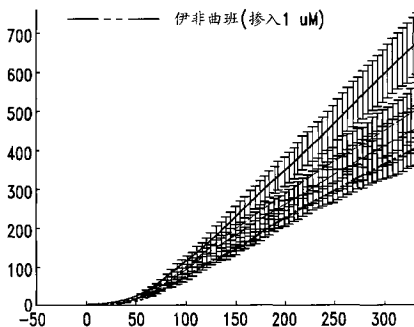
(54) 发明名称

TP 调节剂在阿司匹林敏感群体以及其他群体
中治疗心血管疾病的用途

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗或预防个体心血管病
症的方法和组合物, 由于对 COX-1 酶抑制剂抑制
剂的敏感性、不耐受性或抵抗, 对所述个体用所述
抑制剂治疗是不可行的。另外, 本发明提供了治疗
个体心血管病症的方法, 所述个体正接受治疗有
效剂量的 TP 调节剂并被指示或建议避免和 / 或不
服用阿司匹林或另一 COX-1 抑制剂。

— 未处理的
- - - 伊非曲班 (掺入 0.3 μ M)
- · - 阿司匹林 (325 mg/天, 5 天)
- - - 伊非曲班 (掺入 1 μ M)



1. 在个体中治疗或预防疾病、病症或损伤的方法,已证明或预计对所述个体用 COX-1 抑制剂治疗是有害的,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的 TP 调节剂,以及任选的 ADP 受体调节剂或 CD39 调节剂。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 COX-1 抑制剂是阿司匹林。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 COX-1 抑制剂是非甾族抗炎药。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述个体是阿司匹林不耐受的。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述个体是阿司匹林敏感的。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 TP 调节剂是伊非曲班、特波格雷、吡考他胺、S-18886、UK-147535、塞曲司特-AA-2414、雷马曲班、利多格雷、BMI-531 或提供一氧化氮的 TP 拮抗剂。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ADP 受体调节剂是 N-[2-(甲巯基)乙基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)巯基]-5'-腺苷酸、二氯亚甲基双膦酸单酸酐、2-(丙巯基)-5'-腺苷酸、二氯亚甲基双(膦酸)单酸酐、(+)-(S)- α -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-乙酸甲酯或 2-乙酰基-5-(α -环丙甲酰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ADP 受体调节剂是氯吡格雷。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 TP 调节剂的有效量为约 1mg/kg 至约 200mg/kg。

10. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 TP 调节剂的有效量为约 5mg/kg 至约 150mg/kg。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 TP 调节剂的有效量为约 10mg/kg 至约 100mg/kg。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 TP 调节剂的有效量包括约 20mg/kg 至约 50mg/kg。

13. 如权利要求 1 所述的方法,其还包含在向所述个体施用所述治疗有效量的 TP 调节剂以及任选的 ADP 受体调节剂或 CD39 调节剂之前,鉴定所述个体是否为阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的步骤。

14. 如权利要求 13 所述的方法,其中询问所述个体以确定其是否有既往的阿司匹林施用后的不良反应,其中肯定的回答将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述不良反应选自:用力呼气量减少、哮喘、恶心、胃出血、耳鸣、鼻塞、咳嗽、荨麻疹、以及血压降低。

16. 如权利要求 1 所述的方法,其中将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的是通过:

向所述个体施用阿司匹林;和

筛选存在白细胞三烯 E4 (LTE4) 的来自所述个体的生物学样品,其中所述生物学样品中存在 LTE4 将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的。

17. 如权利要求 16 所述的方法,其中所述生物学样品是血液或尿液。

18. 如权利要求 1 所述的方法,其中将所述个体确定为阿司匹林敏感的是通过:

向所述个体施用阿司匹林;和

测量所述个体的用力呼气量 (FEV₁),其中 FEV₁ 减少将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的。

19. 如权利要求 1 所述的方法,其中将所述个体确定为阿司匹林敏感的是通过:
向所述个体施用阿司匹林;和
测量所述个体的鼻容量,其中鼻容量减少将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的。
20. 如权利要求 1 所述的方法,其中施用后约 2 小时至约 10 小时,所述施用导致所述 TP 调节剂的平均血浆浓度为约 10ng/ml 至约 500ng/ml。
21. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 TP 调节剂是 TP 拮抗剂。
22. 如权利要求 21 所述的方法,其中所述 TP 拮抗剂是伊非曲班。
23. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述疾病或病症是心血管疾病或病症。
24. 如权利要求 23 所述的方法,其中所述心血管疾病或病症是急性冠状动脉综合征或血栓形成病症。
25. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述急性冠状动脉综合征选自急性心肌缺血、急性心肌梗死以及心绞痛。
26. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述血栓形成病症选自动脉粥样硬化、血小板增多、外周动脉堵塞以及狭窄。
27. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述疾病或病症选自镰状细胞贫血、中风、哮喘、肺动脉高压以及急性肺损伤。
28. 如权利要求 1 所述的方法,包括向所述个体施用有效剂量的 ADP 受体调节剂。
29. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述 ADP 受体调节剂的有效剂量为约 1mg/kg 至约 200mg/kg。
30. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述 ADP 受体拮抗剂的有效剂量为约 1mg/kg 至约 150mg/kg。
31. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述 ADP 受体调节剂的有效剂量为约 10mg/kg 至约 100mg/kg。
32. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述 ADP 受体调节剂的有效剂量包括约 20mg/kg 至约 50mg/kg。
33. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述 ADP 受体调节剂是噻吩并吡啶衍生物。
34. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述噻吩并吡啶衍生物是噻氯匹定或普拉格雷。
35. 如权利要求 28 所述的方法,其中通过施用所述 ADP 受体调节剂减少所述 TP 调节剂的有效剂量。
36. 如权利要求 35 所述的方法,其中通过施用所述 ADP 受体调节剂,所述 TP 拮抗剂的有效剂量减少至少约 25%。
37. 如权利要求 35 所述的方法,其中在所述 ADP 受体调节剂存在的情况下,所述 TP 调节剂的有效剂量减少至少约 50%。
38. 如权利要求 35 所述的方法,其中通过施用所述 ADP 受体调节剂,所述 TP 调节剂的有效剂量减少至少约 75%。
39. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述个体具有冠状动脉支架。
40. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述个体正在进行或计划进行冠状动脉旁路搭桥手术。
41. 治疗个体心血管病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的 TP 调节剂,以及任

选的 ADP 受体调节剂或 CD39 调节剂,并指示或建议所述个体不服用阿司匹林或 NSAID。

42. 如权利要求 41 所述的方法,其中所述个体已经患有急性动脉血栓形成。

43. 如权利要求 41 所述的方法,其中未知所述个体为阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的。

44. 在个体中治疗或预防血栓形成的方法,已证明对所述个体用 COX-1 抑制剂治疗是有害的,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的 TP 调节剂,以及任选的 ADP 受体调节剂或 CD39 调节剂。

45. 在个体的体外循环冠状动脉旁路搭桥手术中,减少血小板损失或凝集的方法,包括在所述环冠状动脉旁路搭桥手术之前,向所述个体施用治疗有效量的 TP 调节剂,以及任选的 ADP 受体调节剂或 CD39 调节剂。

46. 在阿司匹林敏感的或阿司匹林抵抗的个体中抑制血小板凝集的方法,所述方法包括向所述个体施用足以保持至少 350nM 的血液浓度达至少 6、12、24 或 48 小时的量的伊非曲班。

47. 如权利要求 46 所述的方法,其还包括向所述个体施用 ADP 受体拮抗剂。

TP 调节剂在阿司匹林敏感群体以及其他群体中治疗心血管疾病的用途

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本发明依据 35 U. S. C. § 119(e) 要求 2007 年 5 月 3 日提交的第 60/915, 784 号美国临时专利申请、2007 年 5 月 3 日提交的第 60/915, 785 号美国临时专利申请、2007 年 6 月 29 日提交的第 60/947, 316 号美国临时专利申请以及 2007 年 6 月 29 日提交的第 60/947, 289 号美国临时专利申请的权益, 在此将这些 (4 个) 临时申请通过引用全文并入。

[0003] 背景

技术领域

[0004] 本发明涉及在阿司匹林敏感群体和其他群体中, 使用诸如血栓烷受体抑制剂的抗血栓形成剂治疗或预防血栓形成和其他心血管疾病和病症的方法。

[0005] 相关领域描述

[0006] 动脉血栓形成引起急性心肌梗死和血栓性中风, 并且在西方世界是致病率和死亡率的主要因素。已经彻底了解血小板在动脉血栓形成中的作用, 因为动脉血栓主要是由血小板构成的, 而且抗血小板药物可以有效减少急性心肌梗死和血栓性中风的发生。血小板自身不但在动脉血栓形成中, 而且也在动脉粥样硬化疾病进展中发挥关键作用。近期发现, 血小板与动脉粥样硬化有关, 该发现来自动脉粥样硬化疾病是对炎症的反应以及从血小板血栓释放的炎性介质 (如 sCD40L、RANTES、TGF α 、PF4、PDGF) 是动脉粥样硬化病灶发展的促成因素这一认识 (参见, Huo Y., et al., Nat Med 9 :61-67(2003) ;Massberg S., et al., J. Exp. Med. 796 :887-896(2002) ;Burger P. C., et al., Blood 707 :2661-2666(2003))。

[0007] 已经确定了负责血小板血栓形成的机制。在动脉剪切率 (shear rates) 下, 血小板粘附主要受胶原蛋白的介导, 其从血浆中募集 vonWillebrand 因子, 该因子反过来被血小板膜 GP Ib-V-IX 识别, 引发血小板在血管损伤处的募集。血小板也通过血小板上的两种胶原蛋白受体即整合素 $\alpha_2\beta_1$ 和含有免疫球蛋白的胶原蛋白受体 GP VI 直接与胶原蛋白结合。血小板激活最初受初级激动剂、血小板粘附过程中的胶原蛋白和凝血酶即响应暴露于血管病灶位点的组织因子 (TF) 所产生的蛋白酶的介导, 也受不同配体使用的 GP IIb-IIIa (纤维蛋白原, vWF, CD40L) 的介导。另外, 由激活的血小板释放的几个次级激动剂, 在自分泌环中发挥作用, 增强血小板激活。一个是血栓烷 A_2 (TXA₂), 其是前列腺素类途径的产物, 所述前列腺素类途径是对初级血小板激动剂做出反应, 由磷脂释放的花生四烯酸启动的。释放的花生四烯酸酯 (盐) (arachidonate) 连续地被血小板酶 COX-1 修饰, 产生前列腺素 H₂ (PGH₂), 其是产生血栓烷 A_2 (TXA₂) 的广泛分布的血栓烷合酶的底物。PGH₂ 和 TXA₂ 这两种产物是通过与也称为 TP 的 TXA₂ 受体结合诱导血小板激活的有力的血小板激动剂。另一个次级激动剂是腺苷二磷酸 (ADP), 其是在血小板激活后从血小板致密体 (platelet dense bodies) 释放的。ADP 与两种 G 蛋白偶联受体 P₂Y₁ 和 P₂Y₁₂ 结合。其他次级介质包括 Gas6 和 CD40L。

[0008] 用于调节患有心血管疾病患者血小板功能的主要抗血小板药物是阿司匹

林。阿司匹林的广泛使用基于数百个随机的临床试验,其显示,有害事件减少了 20% 至 25% (BMJ 324:71-86(2002))。最初研究中的一项是第二次国际梗死生存研究 (Second International Study of Infarct Survival, ISIS-2),其是在 17,187 个疑似急性心肌梗死案例中进行的静脉内链激酶、口服阿司匹林、两者都有或两者都无的随机试验 (ISIS-2 Collaborative Group, J. Am. Coll. Cardiol. 72:3A-13A(1988) 和 ISIS-2 Collaborative Group, BMJ 376:1337-1343(1998))。随后,总结于 Antithrombotic Trialists' s Collaboration, BMJ 324:71-86(2002) 的大量试验扩充了这些观察,其表明大体上血管事件减少 22%。另外的实例包括一级预防项目 (Primary Prevention Project, de Gaetano G., et al., Lancet 357:89-95(2001)),其中阿司匹林的使用 (100mg/天 (mg/d)) 明显地将濒危患者的心血管死亡从 1.4% 减少至 0.8%。在最近完成的 HOT 试验中,使高血压患者随机选择低剂量的阿司匹林 (75mg/天) 或安慰剂 (参见, HOT Study Group, Lancet 351:1755-1762(1998))。所述低剂量阿司匹林治疗方案使心血管事件减少了 15% 并使心肌梗死减少了 36%。这些数据清楚地表明阿司匹林在濒危患者群体中有效地减少了 20% 至 25% 的发病率和死亡率 (参见, Patrono C et al., Chest 726:234S-264S(2004))。

[0009] 氯吡格雷 (Clopidogrel (噻吩并吡啶 (thienopyridine))) 是第二广泛使用的抗血小板药。其是要求肝代谢以产生活性代谢物的前体药物,该代谢物不可逆地灭活 ADP 受体 $P2Y_{12}$ 。尽管在 CAPRIE 试验 (参见, Lancet 348:1329-39(1996)) 中已经证明氯吡格雷比阿司匹林更有效,但随后的 CURE 试验 (参见, Yusuf S., et al., NEJM 345:494-502(2001)) 证实,与安慰剂加阿司匹林相比,将氯吡格雷与阿司匹林结合使患有不稳定性心绞痛或非 ST 段抬高 MI 患者的风险相对减少 20%。所述 PCI-CURE 次级研究证明,这种受益扩展至经历经皮介入 (percutaneous intervention, PCI) 的患者 (参见 Mehta, et al., Lancet 358:527-33(2001))。

[0010] 阿司匹林抑制血栓形成的药理学作用主要归结于抑制血小板中的前列腺素 H (PGH) 合酶 1 (COX-1) (图 1)。血小板激活之后,COX-1 首先作为氧化酶将花生四烯酸 (释放自磷脂) 氧化为前列腺素 G_2 (PGG₂),其次,作为过氧化物酶产生前列腺素 H_2 (PGH₂),而发挥作用。PGH₂ 通过至少四种酶代谢,产生血小板激动剂血栓烷 A₂ (TXA₂) 和几种前列腺素:前列腺素 D₂ (PGD₂),其是血小板功能抑制剂;前列腺素 E₂ (PGE₂),其对血小板功能表现出双重活性;以及另外的代谢物前列腺素 F_{2 α} (PGF_{2 α})。

[0011] 阿司匹林通过血管膜扩散,其首先与精氨酸残基 (120) 结合,然后通过活性位点 (Ser-529) 不可逆地乙酰化 COX-1 起作用。因为 COX-1 的抑制是不可逆的,阿司匹林的抗血小板活性持续整个血小板寿命范围期。阿司匹林的最佳抗血栓形成活性要求抑制超过 90% 的 TXA₂ 的合成,并在变动剂量范围为 75mg/天至和 320mg/天之间的剂量下获得 (参见, BMJ 308:81-106(2004); 和 Patrono C, NEJM 330:1287-94(1994))。阿司匹林还通过乙酰化丝氨酸残基 516 (图 1) 抑制 COX-2 (图 1)。COX-2 是酶的可诱导形式,该酶是炎症和癌症中产生大部分前列腺素的原因。阿司匹林对血管 PGI₂ 心血管保护效果的抑制,长久以来被认为是作为对阿司匹林保护效果的可能的制动机制 (brake) 起作用。例如,乙酰水杨酸和研究了 3000 个预定要进行颈动脉内膜切除术的患者的乙酰水杨酸和颈动脉内膜切除术试验表明,低剂量组 3 个月的的中风结合率、MI 或 3 个月的死亡的联合率明显比高剂量的阿司匹林组低 (Taylor, et al., Lancet 1999;353:2179-84)。

[0012] 阿司匹林固有的一些药物代谢动力学和药效学特性赋予其纯粹的抗血栓形成功效。防止了对全部血管树的效果的短半衰期（在人的循环中~ 20 分钟）、对 COX-1 比 COX-2 更高的选择性（约 100 倍）和 COX-2 在血管和炎性细胞中更新的事实，在几个小时内发生，而不能向循环的血小板中再生 COX-1。

[0013] 虽然阿司匹林的成功是显著的，但已经显而易见的是，某些个体并不能从阿司匹林治疗中受益，而其他的不能从其保护效果受益。第一批涉及所谓的“阿司匹林抵抗”现象，其描述了尽管有阿司匹林治疗仍然发展的血栓形成事件。新兴的数据表明，对阿司匹林和氯吡格雷的抗血栓形成的反应是可变的，并可包括无反应者。阿司匹林抵抗已经和阿司匹林不能抑制 TXA₂ 的水平（TXA₂ 生物合成的标记）或实现体外血小板功能检测（即，富血小板血浆或全血中透光集中度测定，RPF（Ultegra 快速血小板功能化验），血小板功能分析仪，PFA-100 和凝血弹性描记器（thromboelastograph））相联系。阿司匹林抵抗的更准确的定义应该指的是其不能预防血栓形成事件。

[0014] 存在几种假说解释患者在阿司匹林治疗时血栓形成事件。首先，可能最常被接受的是，存在大量在不依赖前列腺素的途径中起作用的血小板激动剂。其次基于有报告指出尽管阿司匹林导致最好的 COX-1 抑制还是合成 COX-2 依赖性 TXA₂（参见，Vejar, M., et al., *Circulation* 81(1 Suppl):14-11(1990)）。与这个发现一致的是，冠状动脉旁路移植（coronary artery bypass graft, CABG）患者的血小板更新被怀疑引发阿司匹林抵抗，因为新形成的表达 COX-2（参见，Rocca B., et al., *PNAS* 99:7634-9(2002)）的血小板对阿司匹林的抑制可能较不敏感（参见，Zimmermann N., et al., *Circulation* 108:542-7(2003)）。在相同的研究中，所述作者证明了混合的血栓烷合酶与受体拮抗剂（特波格雷（terbogrel））在阿司匹林治疗个体中的另外的抗凝集活性，这证明存在不依赖 TXA₂ 的 COX-1 合成。Catella-Lawson 描述了阿司匹林抵抗另一可能因素，其表明伴随施用 COX-1 的可逆抑制（即，布洛芬）降低了阿司匹林的抗凝集活性（参见，Catella-Lawson F., et al., *NEJM* 345:1809-17(2001)）。

[0015] 第二批涉及处于心血管血栓形成事件风险的个体，其是阿司匹林敏感的，因此其不能利用阿司匹林提供的心血管保护。

[0016] COX-1 在许多自体调节系统中的广泛作用起源于阿司匹林导致的许多副作用。实际上，COX-1 不但是血小板凝集所必须的，而且也是胃粘膜的完整性、肾脏的水-盐平衡和正常的血管紧张度所必须的。

[0017] 阿司匹林最常见的副作用是主要增加了上消化道出血（参见，Patrono, et al., *Chest* 726:234S-264S(2004)）。这种副作用归结于 TXA₂ 的促凝集活性（pro-aggregatory activity）的抑制和 PGE₂ 和 PGI₂ 水平降低介导的胃肠粘膜的细胞保护作用降低。虽然质子泵抑制剂的使用已经证明降低出血风险的某些水平的功效（参见，Lanas A., et al., *NEJM* 343:834-9(2000)），但还是没有抗分泌剂在患有心血管疾病的冠状动脉疾病（CAD）患者中保护效果的临床评价，所述患者要求每日剂量（75mg-325mg）的阿司匹林。另外，据估计，服用 75mg 至 325mg 剂量的阿司匹林的 10 个个体中有 1 个将发生胃十二指肠溃疡（参见，Yeomans N.D., et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22:795-801(2005)）。

[0018] 阿司匹林另一个严重副作用涉及阿司匹林不耐受性。在正常群体中已经报道了阿司匹林加剧的呼吸道疾病（患病率约 10%）、荨麻疹/血管性水肿（< 0.5%）和更多罕见

的全身敏感性（过敏反应）。阿司匹林或 NSAID 激发的荨麻疹 / 血管性水肿能发生于患有慢性特发性荨麻疹 (chronic idiopathic urticaria) 的患者中。白细胞三烯水平的增加疑似增强血管通透性并诱导荨麻疹 (参见, Grattan C. E., et al., Clin. Exp. Dermatol. 28 : 123-7 (2003))。一次或多次 NSAID 激发后, 荨麻疹 / 血管性水肿还能发生于没有特发性荨麻疹历史的患者中, 其被认为是由针对 NSAID 的药物特异性的 IgE 抗体的产生引发的。在很少情况下, NSAID 能以 IgE 依赖性方式激发过敏反应。然而, 阿司匹林敏感性中阿司匹林最常见的副作用涉及鼻炎和哮喘。用阿司匹林或 NSAID 口服激发表明 5% 至 20% 的患哮喘的成人产生了严重的支气管收缩, 并因此对这些治疗不耐受。因此, 阿司匹林和 NSAID 对于哮喘患者是禁忌的 (参见, Spector S. L., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 64 :500-506 (1979) 和 Stevenson et al., In Allergy :Principles and Practice, Rosby Yearbook, Inc., St. Louis MO., 1747-65 (1993))。

[0019] COX-1 的抑制被认为是阿司匹林 (或其他 NSAID) 诱导的哮喘发作的直接原因 (图 2)。COX-1 的抑制使花生四烯酸代谢向增加白细胞三烯 (LTs) 合成的方向改变。与阿司匹林 (或其他 NSAID 对 COX-1 的作用) 不耐受性有关的白细胞三烯代谢物包括 LTB₄ (在中性粒细胞趋化性和活化作用)、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄, 已知它们都能介导支气管和血管收缩, 并增加血管通透性和嗜酸粒细胞的趋化性。大部分半胱氨酰白细胞三烯的促炎作用来自其对 CysLT₁ 受体的结合 (参见, Sousa A. R., et al., N. Engl. J. Med. 347 :1493-1499 (2002))。

[0020] 阿司匹林提高 LT 水平的机制归结于 PGE₂ 合成的阻断 (参见, Pavord I. D., et al., Lancet 345 :436-438 (1995))。PGE₂ 是 5- 脂肪氧化酶活化蛋白 (FLAP) 和 5- 脂肪氧化酶的内源抑制剂。因此, PGE₂ 水平的降低增强了 LT 的合成和组胺从肥大细胞 (参见, Szczeklik A., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 111 :913-921 (2003))、人嗜酸粒细胞 (参见, Docherty J. C, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 748 :534-8 (1987)) 和嗜中粒细胞 (参见, Tenor H. A., et al., Br. J. Pharmacol. 778 :1727-35 (1996)) 的释放。然而, 对 PGE₂ 的单一抑制并未引起哮喘发作本身, 因为阿司匹林耐受性的和阿司匹林不耐受性的哮喘患者之间的 PGE₂ 的流体水平 (fluid level) 没有不同 (参见, Szczeklik A., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 154 :1608-1614 (1996))。

[0021] 存在造成不耐受性反应的其他机制, 并且已经描述了某些机制。当与阿司匹林耐受性的哮喘患者比较时, 在阿司匹林不耐受性的哮喘患者的支气管活组织检查中已经显示了比例过高的表达 LTC₄ 合酶 (形成 LTC₄ 的酶, LTC₄ 是 LTD₄ 和 LTE₄ 的前体) 的细胞 (大部分为嗜酸粒细胞), 而在耐受性的和不耐受性的哮喘患者中报道了类似水平的 COX-1、COX-2、5-L0、FLAP 和 LTA₄ 水解酶的表达 (参见, Cowburn A. S., et al., J. Clin. Invest. 101 : 834-846 (1998))。尚未证实这种细胞的存在是否是不耐受性的起源或结果。患有慢性鼻窦炎的阿司匹林敏感患者中, 表达 CysLT₁ (半胱氨酰白细胞三烯受体) 的鼻炎白细胞数目的增多也有描述 (参见, Sousa A. R., et al., N. Engl. J. Med. 347 :1493-1499 (2002))。最后, 在 5-L0 基因上发现了遗传多态性, 该基因可能涉及阿司匹林不耐受性 (参见, Kim S. H., et al., J. Korean Med. Sci. 20 :1017-22 (2005))。然而, 需要更多的工作以确定遗传多态性是否与不耐受性相关。

[0022] 已成功地使用几种方法学治疗阿司匹林诱导的哮喘发作。半胱氨酰白细胞三烯合成的抑制剂和 cys-LT 受体的选择性拮抗剂证明了阿司匹林诱导的呼吸反应的显著衰减

(参见, Holgate ST., *J. Allergy Clin. Immunol.* 38 :1-13(1996) ;Israel, *Am. Rev. Respir. Dis.* 748 :1447-1451(1993) ;Nasser et al., *Thorax* 49 :749-56(1994) ;Christie et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 743 :1025-29(1991) ;Dahlen et al., *Eur. Resp. J.* 6 :1018-26(1993) ;和 Yamamoto et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 750 :254-7(1994))。其他方法证明, 通过在阿司匹林治疗之前吸入 PGE₂, 在阿司匹林不耐受性哮喘患者中的显著保护作用 (Sestini et al., *Am. J. Crit. Care Med* 753 :572-5(1996))。

[0023] 治疗阿司匹林不耐受性的最常见的方法是阿司匹林脱敏作用。乙酰水杨酸脱敏作用指首先停止阿司匹林治疗, 然后缓慢地增加对口服乙酰水杨酸的暴露, 消除药理学和免疫学反应。已证明这种方法减少参与与呼吸道反应相关的阿司匹林敏感性反应的所有促炎标记 (参见, Namazy J. A., Simon R. A., *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89 :542-50(2002))、减少白细胞三烯的产生、下调白细胞三烯的 cys-LT1 受体和减少组胺水平。

[0024] 如前文所概括的, 乙酰水杨酸脱敏作用治疗为正常群体所利用。然而, 由于许多原因, 内科医师很少在已知的阿司匹林敏感的心血管疾病 (CAD) 患者中使用这种疗法。首先, 其需要小心的机械方法和心脏病学家和变态反应学家的参与。其次, 没有在 CAD 患者中研究过阿司匹林脱敏作用的安全性。实际上, 美国心脏病学院 (American College of Cardiology) 和美国心脏协会 (American Heart Association) 指导方针指出了冠心病和心肌梗死患者的阿司匹林治疗的 I 类适应证 (参见, Braunwald, et al., *Circulation* 702 :1193-1203(2000) ;Ryan et al., *Circulation* 700 :1016-30(1999)), 除非报道了对阿司匹林或 NSAID 的真实敏感性。在这些患者中推荐的替代疗法是使用噻吩并吡啶 (氯吡格雷或噻氯匹定 (ticlopidine))。然而, CURE 和 CREDO 试验的结果为对患有不稳定心绞痛 / 无 Q 波心肌梗死患者的阿司匹林加氯吡格雷联合用药提供了新的 I 类适应证 (参见 Braunwald et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 36 :990-1062(2000))。这种联合治疗还适用于减少急性和亚急性支架血栓形成的风险 (参见, Mehta et al., *Lancet* 358 :527-33(2001) ;Moses J. W., et al., *NEJM* 349 :1315-23(2003) ;和 Morice M. C., et al., *NEJM* 346 :1773-80(2002))。

[0025] 因此, 有人也许会问, 是否可能对阿司匹林不耐受性群体使用替代药物, 该药物能模拟阿司匹林提供的心血管保护作用, 但不引起阿司匹林固有的炎性反应。尽管这是长久以来的需求, 这个问题还难以回答。确实, 现有的对抗血栓形成剂的临床研究通常从研究中排除了阿司匹林敏感性个体。

[0026] TXA₂, 其是 COX-1 作用产生的促血栓形成产物 (prothrombotic product), 通过作用于又被称为 TP 的 TXA₂ 受体激活血小板。活体外试验表明阿司匹林和 TP 拮抗剂抑制诸如胶原蛋白的血小板激动剂诱导的血小板刺激事件, 并且动物模型试验表明在阻断动脉血栓形成中, TP 拮抗剂和阿司匹林一样有效。因此, 所述数据表明, TXA₂ 是被阿司匹林阻断的促血栓形成介质, 并且 TP 拮抗剂为阻断这种促血栓形成介质的作用提供了替代策略。然而, 由于其紧密相关的作用模式, 在阿司匹林敏感的群体中治疗或预防脑血管和心血管血栓的 TP 拮抗剂治法的适应性仍然是未知的和不确定的。

[0027] 约 30 年来, TXA₂ 受体拮抗剂的发现和开发已经成为许多制药公司的目标 (参见, Dogne J-M, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* 11 :1663-1675(2001))。这些公司所鉴定的化合物, 其具有或不具有伴随的 TXA₂ 合酶抑制活性, 包括伊非曲班 (ifetroban, BMS)、利多格雷 (ridogrel, Janssen)、特波格雷 (B1)、UK-147535 (Pfizer)、GR 32191 (Glaxo) 和

S-18886 (Servier)。临床前药理学已证实,这种类型的化合物具有通过抑制血栓烷途径所获得的有效抗血栓形成活性。这些化合物还预防 TXA_2 和在血管床内作用于 TXA_2 受体的其他前列腺素类化合物所诱导的血管收缩。几种这些化合物在人内的药物代谢动力学特性与每天一次的剂量给药是一致的(参见, Samara E., *Cardiovasc. Drug Rev.* 14 :272-285(1996) 和 Liao W, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* 55 :2(1994))。虽然这些化合物中的某些具有组织特异性,但总的来说,就其对胃肠出血的最小效果,这种类型的化合物看起来是安全的。

[0028] 然而,不幸的是, TXA_2 拮抗剂在美国的 II/III 期临床试验并未证明是成功的。因此,这些化合物都没有上市。在 CARPORT 试验中,发现 GR 32191 缺乏预防再狭窄的活性(参见, Serruys P.W., et al., *Circulation* 84 :1568-1580(1991))。在 RAPT (Ridogrel vs. Aspirin Patency Trial, 利多格雷与阿司匹林的开放试验比较) 研究中,除了链激酶之外,907 名患有急性心肌梗死的患者随机接受阿司匹林或利多格雷。并没有发现利多格雷在增强链激酶的溶解纤维蛋白功效上比阿司匹林更好,虽然所述研究断定利多格雷可能在预防新的心脏病事件中比阿司匹林更有效 (The RAPT Investigators, *Circulation* 89 :588-595(1994))。在对 PCTA 之后的后期临床结果和再狭窄的 M-HEART-II 研究中,在 752 名患者中研究了磺曲苯 (sulotroban)。发现磺曲苯与阿司匹林或安慰剂对再狭窄没有不同,并且比阿司匹林在减少定义为死亡、MI 或临床上重要的再狭窄的结合终点的临床事件上要差(参见, Savage M.P., et al., *Circulation* 92 :3194-3200(1995))。然而,通常接受的是,临床适应证不理想的选择是这种药物类型的功效明显缺乏的主要原因。DAVID 研究肯定了这一点,该研究证明吡考他胺 (Picotamide, 血栓烷合酶和受体双重拮抗剂) 比阿司匹林在减少患有外周动脉疾病的 2 型糖尿病患者的死亡率上明显有效(参见, Neri Serneri, *European Heart Journal* 25 :1845-52(2004))。

[0029] 很多年以来,人们相信 ADP 和 TXA_2 在血小板凝集中的功能为使血小板进一步活化并向损伤处募集循环的血小板,同时保持 GPIIb-IIIa 的活化状态。试验证据表明,血栓形成病症的管理中所使用的现代技术的抗血小板疗法(氯吡格雷加阿司匹林)的临床功效来自这两种药物去稳定活性的协同作用。实际上,血栓形成的体内动物模型已表明 ADP 和 TXA_2 的主要功能实际上可能涉及血栓稳定性并不涉及血栓生长。虽然 20 年前,在狗冠状动脉血栓形成中报道了 TXA_2 对动脉血栓凝聚的贡献 (Fitzgerald, D. J., et al., *J. Clin. Invest.* 77 :496-502(1986)), 但其在人动脉血栓形成中的相对作用仍然没有被很好地理解。

[0030] 塞曲司特 (seratrodast), 其是 TXA_2 受体拮抗剂, 和奥扎格雷 (ozagrel), 其是血栓烷合酶抑制剂, 现在作为抗哮喘药在日本上市了。塞曲司特和雷马曲班 (ramatroban), 其是血栓烷受体拮抗剂, 因为相同的适应证在美国处于临床试验中。这些药剂关于阿司匹林敏感个体的适应性也还未被证实。TP 调节剂可能在促进支气管收缩上通过阻断 PGD_2 的作用部分地起作用(参见, Johnston et al., *Eur. Resp. J.* 8 :411-415(1995))。

[0031] 根据全国过敏性与传染性疾病研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), 在美国, 包括 500 万儿童在内, 约 1700 万人患有哮喘, 这等于美国人口的 6.4%。其他机构提供了类似的估计: 810 万儿童 (全国健康访谈调查 (National Health Interview Survey), 1997); 每 1000 人中 51 人 (全国健康访谈调查 (National Health Interview Survey), 1995); 1450 万或美国人口的 5% (全国妇女健康信息中心

(National Womens Health Information Center)),以及1995年1490万(全国心脏、肺和血液研究所(National Heart,Lung,and Blood Institute))。在这些人中,10%至20%为阿司匹林不耐受的个体,预防脑血管和心血管动脉血栓形成的阿司匹林疗法对其而言是不当的(Jenkins, C. etal., BMJ 328 :434(2004))。因此,对于在阿司匹林敏感患者中预防或治疗有害的脑血管和心血管事件的方法,有大量未满足的需求。本发明提供了实现该未满足的需求的方法和组合物。

[0032] 发明概述

[0033] 令人惊奇地发现,内源性血小板剂介导 TP 调节剂的抗血栓形成作用,该血小板剂被阿司匹林抑制,并且明显地被 PGD₂ 部分抑制,PGD₂ 是其效果在某些其他系统中被 TP 调节剂阻断的试剂。因此本发明提供了用于治疗或预防个体心血管病症的方法和组合物,由于对 COX-1 酶抑制剂的敏感性、不耐受性或抵抗,对所述个体用所述抑制剂治疗是不可行的。在某些实施方案中,所述 COX-1 抑制剂是阿司匹林或 NSAID。

[0034] 在一实施方案中,本发明提供了通过单独或与 ADP 受体调节剂联合施用治疗有效的量的血栓烷 A₂ 受体 (TP) 调节剂治疗这些个体的方法。在具体的实施方案中,TP 调节剂是血小板 TP 的拮抗剂或血栓烷合酶的混合抑制剂。TP 调节剂可以是或可以不是混合的 TP 拮抗剂或 TP 抑制剂。在具体的实施方案中,ADP 调节剂是血小板 ADP 受体的拮抗剂或灭活剂或人 CD39(例如,重组的可溶性外腺苷二磷酸酶 (ecto-ADPase)/CD39) 的调节剂。

[0035] 在某些实施方案中,不耐受性是与阿司匹林或其他 COX-1 抑制剂接触所引起的急性哮喘。在其他实施方案中,敏感性是由 COX-1 抑制剂诱导的胃肠出血导致的。在再其他实施方案中,敏感性是由 COX-1 抑制剂对肾脏或其功能的副作用导致的。在某些实施方案中,个体不另外需要施用 COX-1 抑制剂所加重或诱导的效果。在某些另外的实施方案中,除由施用 COX-1 抑制剂(例如,阿司匹林)带来的哮喘之外,个体不同时需要哮喘治疗。

[0036] 在某些实施方案中,个体是已知对 COX-1 抑制剂敏感的、不耐受的或抵抗的个体,或被预计是对 COX-1 抑制剂敏感的、不耐受的或抵抗的。在其他实施方案中,通过首先询问个体以确定其是否有既往的阿司匹林或其他 NSAID 施用后的不良反应,选择个体以施用 TP 调节剂,其中肯定的回答将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的个体。在另外的实施方案中,不良反应选自:用力呼气量减少(decreased forced expiratory volume)、哮喘、呼吸短促、呼吸或吞咽困难、恶心、胃出血、贫血或低血细胞计数、鼻炎、鼻塞、咳嗽、荨麻疹、晕厥、头晕或血压降低。

[0037] 在其他实施方案中,通过向个体施用阿司匹林或 NSAID 进行治疗,并筛选存在白细胞三烯 E₄(LTE₄) 的来自所述个体的样品,来选择治疗的个体,其中样品中存在升高的 LTE₄ 水平将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的个体。所述样品可以是但不限于血液、血浆、血清或尿液。

[0038] 仍然在其他实施方案中,通过向个体施用激发剂量的阿司匹林或其他 NSAID 并测量所述个体的用力呼气量(FEV₁),选择治疗的个体,其中 FEV₁ 的降低将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的个体。

[0039] 仍然在另一实施方案中,通过向个体施用阿司匹林或其他 NSAID 并通过鼻声反射测量所述个体的鼻容量(nasal volume)选择阿司匹林敏感的个体,其中鼻容量减少将所述个体鉴定为阿司匹林敏感的个体。可通过鼻内或任何其他感兴趣的途径施用阿司匹林。

[0040] 在其他实施方案中,待治疗的个体是已经被发现与治疗任何病症的阿司匹林或 NSAID 治疗方案不符合的患者,该病症包括但不限于由于有害的副作用导致的心血管病症。

[0041] 在任何上文的某些实施方案中,所述 TP 拮抗剂是伊非曲班、5- 乙炔酸、6-[3-[[[(氰氨基) [(1,1- 二甲基乙基) 氨基] 亚甲基] 氨基] 苯基]-6-(3- 吡啶基)-, (ε)-) (特波格雷)、4- 甲氧基 -N, N' - 二 (3- 吡啶甲基) -1,3- 苯二甲酰胺 (吡考他胺)、S-18886、5-[(2- 氯苯基) 甲基] -4,5,6,7- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶、N-[2- (甲巯基) 乙基] -2- [(3,3,3- 三氟丙基) 巯基] -5' - 腺苷酸、二氯亚甲基双膦酸单酸酐、2- (丙巯基) -5' - 腺苷酸、二氯亚甲基双 (膦酸) 单酸酐、(+)-(S)-α - (2- 氯苯基) -6,7- 二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -5 (4H) - 乙酸甲酯、2- 乙酸基 -5- (α - 环丙甲酰基 -2- 氟苄基) -4,5,6,7- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶及其制药学上可接受的盐。

[0042] 在某些实施方案中,TP 调节剂或混合的 TP 拮抗剂具有一氧化氮 (NO) 提供部分。在某些实施方案中,施用 TP 调节剂或混合的 TP 拮抗剂和 NO 供体或被代谢在体内释放 NO 的化合物。这些试剂在本领域是熟知的,包括但不限于硝酸甘油和精氨酸。

[0043] 在任何上文的其他实施方案中,还向个体施用 HMG-CoA 还原酶抑制剂。这些抑制剂,通常称为抑制素,包括阿活他汀 (atorvastatin, Lipitor)、辛伐他汀 (simvastatin, Zocor)、帕伐他汀 (pravastatin, Pravachol)、洛伐他汀 (lovastatin, Mevacor)、氟伐他汀 (fluvastatin, Lescol) 和罗苏伐他汀 (rosuvastatin, Crestor)。可单独或与所述 TP 调节剂联合施用还原酶抑制剂。

[0044] 在任何上文的某些另外的实施方案中,可以在联合治疗中与直接凝血酶抑制剂或 Factor Xa 抑制剂一起施用 TP 拮抗剂。它们可以单独施用或共同配制于单一药物组合物中。

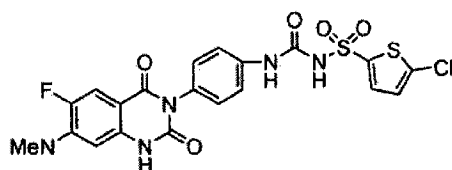
[0045] 在任何上文的某些实施方案中,心血管病症是选自急性心肌缺血、急性心肌梗死和心绞痛的急性冠状动脉综合症状。在另外的实施方案中,心血管病症是选自动脉粥样硬化、血小板增多、外周动脉堵塞、狭窄的血栓形成病症。在某些实施方案中,阿司匹林敏感的、不耐受的、或抵抗的个体具有冠状动脉支架。在一实施方案中,个体计划进行、正在进行或最近已经进行冠状动脉旁路移植手术。

[0046] 在任何上文的某些实施方案中,只要寻求的益处是想要的,就可以施用 TP 拮抗剂。在具体的实施方案中,以缓释形式施用 TP 拮抗剂,其中每两周、每周或每月施用 TP 拮抗剂。可能需要至少一至两周的定量给药期以开始获得益处。

[0047] 在具体的实施方案中,ADP 受体拮抗剂或灭活剂是噻吩并吡啶的衍生物 (例如,氯吡格雷)、普拉格雷 (prasugrel) 或噻氯匹定。在某些另外的实施方案中,在 ADP 受体拮抗剂的存在的情况下,减少 TP 拮抗剂的有效剂量。所述减少可以是至少约 25%、50% 或 75%。

[0048] 在一实施方案中,ADP 受体拮抗剂具有式 I 所示的结构:

[0049]



[0050] 式 I

[0051] 或是其制药学上可接受的盐。

[0052] 在任何上文的某些实施方案中,个体中 PGD_2 水平足够介导 TP 调节剂的去血栓形成作用。在某些另外的实施方案中,本发明提供了通过施用血栓烷 A_2 受体拮抗剂或血栓烷合酶抑制剂和抑制或灭活所述 ADP 受体(例如, P_2Y_{12}) 的第二药剂进行治疗的方法,其中,被治疗的个体的 PGD_2 水平不受 COX-1 抑制剂施用的影响,并因此能介导所述第一药剂的去血栓形成作用。

[0053] 在另一方面,本发明涉及令人惊讶的发现,即 PGD_2 是部分地介导 TP 调节剂的去血栓形成作用的有力去血栓形成剂,其部分地介导 TP 调节剂的去血栓形成效果,并且阿司匹林拮抗了 TP 调节剂的这种有益作用。在此方面,本发明提供了在人类单个个体中治疗心血管病症的方法,所述个体正接受治疗有效剂量的 TP 调节剂并正被指示或建议避免和/或不服用阿司匹林或另一 COX-1 抑制剂。所述指示或建议可以是包括文字或口头递送在内的任何媒介。这种建议可以通过例如避免阿司匹林或其他 COX-1 抑制剂对 PGD_2 水平的影响,起使 TP 调节剂的去血栓形成活性最大化的作用。在另外的实施方案中,还通过治疗有效剂量的 ADP 调节剂治疗所述个体。在此方面的任何上文的某些另外的实施方案中,待治疗的个体不是阿司匹林敏感的、不耐受的也不是抵抗的或者阿司匹林以另外方式不当的个体。在此方面的某些另外的实施方案中,个体患有可以是/或可以不是阿司匹林敏感的哮喘。在此方面某些另外的实施方案中,个体患有冠状动脉疾病或急性心肌梗死或中风。在其他实施方案中,个体患有急性血栓形成事件。在某些实施方案中,个体是患有哮喘和心血管病症的个体。

附图说明

[0054] 图 1 说明阿司匹林对 COX-1 与 COX 2 的抑制对前列腺素合成的下游影响。

[0055] 图 2 说明 COX-1 抑制所影响的代谢途径以及其是如何涉及阿司匹林或 COX-1 抑制剂敏感性的。

[0056] 图 3 说明伊非曲班和阿司匹林在正常志愿者中的抗血栓形成活性。Y 轴代表荧光单位, X 轴代表单位为秒的时间。

[0057] 图 4 说明伊非曲班和阿司匹林与氯吡格雷的联合的抗血栓形成曲线。Y 轴代表荧光单位, X 轴代表单位为秒的时间。

[0058] 图 5 说明 PGD_2 对血栓稳定性的影响。Y 轴代表荧光单位, X 轴代表单位为秒的时间。图 5A 说明 TP 拮抗剂诱导的去血栓;图 5B 说明维持稳定的血栓要求通过 TP 的、连续的、 TXA_2 诱导的信号传导;图 5C 表示之前的阿司匹林治疗阻碍 TP 拮抗剂的去血栓形成活性,以及加入生理浓度的 PGD_2 诱导了含阿司匹林的血液中的去血栓形成活性。

[0059] 图 6 列出根据本发明所用的某些优选的 TP 调节剂。

[0060] 图 7 提供描述在健康志愿者(图 7A)和阿司匹林不耐受(AERD)的哮喘患者(图 7B)中,使用灌注槽分析(perfusion chamber assay)测定的 100nm 或 350nm 的伊非曲班(103)与阿司匹林相比的抗血栓形成活性的曲线图。相对对照,荧光强度的减少表示血栓形成的抑制。

[0061] 图 8 提供表示在健康志愿者(图 8A)和阿司匹林不耐受(AERD)的哮喘患者(图 8B)中,用胶原蛋白诱导的血小板凝集分析测定的 $1\mu\text{M}$ 、100nM 和 350nM 的伊非曲班(103)

与阿司匹林相比的抗血栓形成活性的柱状图。如图所示,浓度大于 100nM 时,既在正常志愿者 ($P = 0.0281$) 又在 AERD 患者中,显示了统计上明显的胶原蛋白诱导的血小板凝集的抑制。NS 标示不明显。

[0062] 图 9 是表示在阿司匹林不耐受 (AERD) 的哮喘患者中,用灌流槽分析测定的 2mM SQ29548 和 5 μ M 特波格雷与阿司匹林相比的抗血栓形成活性的曲线图。

[0063] 图 10 提供表示在健康志愿者 (图 10A) 和阿司匹林不耐受 (AERD) 的哮喘患者 (图 10B) 中,用花生四烯酸诱导的血小板凝集分析测定的 1 μ M、350nM 和 100nM 的伊非曲班与阿司匹林相比的抗血栓形成活性的曲线图。

[0064] 发明详述

[0065] 本发明部分地基于令人惊奇的发现,该发现是 TP 调节的抗血栓形成作用被血小板内源剂介导,该内源剂的合成被阿司匹林的使用阻碍,并且部分地被 PGD_2 阻碍, PGD_2 是一种药剂,其效果在某些其他系统中被 TP 调节剂阻断。已知 COX-1 抑制剂抑制 PGD_2 的合成 (参见图 1)。因为 TP 拮抗作用不抑制 PGE_2 (被认为是阿司匹林不耐受反应的主要原因),并且不阻断 PGD_2 的产生,本发明证实以 TP 为靶点是用于阿司匹林敏感的、阿司匹林不耐受的和阿司匹林抵抗的个体中理想的阿司匹林替代疗法。

[0066] 因此,本发明提供了在个体中用于治疗或预防包括诸如心血管病症在内的疾病、病症和损伤的方法和组合物,由于对 COX-1 酶抑制剂的敏感性、不耐受性或抵抗,对所述个体用抑制剂治疗是不可行的。另外,本发明提供了在个体中治疗疾病和病症的方法,该方法包括向所述个体提供治疗有效剂量的 TP 调节剂并指示或建议所述个体避免和 / 或不服用阿司匹林或任何其他 COX-1 抑制剂。本发明还提供了适合实施本发明方法的组合物和试剂盒。

[0067] 定义

[0068] 根据本发明以及本文中所用的,除非另外明确指出,用如下含义定义如下术语。

[0069] 本文中使用的冠词“a”和“an”指的是所述冠词的语法目标的一个或多于一个 (即,至少一个)。作为实例,“要素 (an element)”意思是一个要素或多于一个要素。

[0070] 术语“阿司匹林”或“ASA”指的是正 - 乙酰水杨酸及其制药学上可接受的制剂。

[0071] 术语“非甾族抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drug)”或“NSAID”指的是具有镇痛、解热和抗炎活性但不是甾族化合物的药物。本文的 NSAID 限于 COX-1 抑制剂。

[0072] 本文所用术语“阿司匹林不耐受的个体”或“COX-1 抑制剂不耐受的个体”指的是具有或可能具有对阿司匹林 (例如,口服、静脉内、气管中或鼻内) 或其他 COX-1 抑制剂的哮喘反应。阿司匹林诱导的或 COX-1 抑制剂诱导的哮喘的一个表现可以是慢性的,包括患有上呼吸道及下呼吸道嗜酸粒细胞炎症的个体,最常见地包括作为 cysLT 产生的标识的 N-乙酰 LTE 的基准分泌的上升。COX-1 抑制剂诱导的哮喘或阿司匹林诱导的哮喘还指急性疾病,其中阿司匹林或例如 NSAIDs,引起威胁生命的支气管痉挛,其可以伴随有诸如皮肤荨麻疹和腹部绞痛的粘膜与皮肤的表现 (mucocutaneous manifestation)。粘膜与皮肤的表现可以在不具有支气管哮喘的背景下发生,并很少涉及特异反应性或嗜酸粒细胞增多。所述术语包括具有支气管痉挛或血管性水肿历史的个体,该历史与阿司匹林或非甾族抗炎药 (NSAID) 的使用有关。所述术语还包括患者,其中由于支气管痉挛、血管性水肿或鼻息肉

的历史,导致ASA/NSAID的使用被显示为不当的患者,该历史与ASA/NSAID的施用相关并且已经被阳性的激发试验一同发生并且已经被阳性激发试验(鼻的、口服的或支气管的)或N-乙酰LTE分泌的上升证实。

[0073] 术语“阿司匹林抵抗”或“COX-1 抑制剂抵抗”指证明缺乏ASA和/或NSAID或其他COX-1 酶抑制剂对出血时间和/或血小板功能的效果的个体。

[0074] 术语“阿司匹林敏感的”或“COX-1 抑制剂敏感的”指由于阿司匹林不耐受性(参见上文)、活性GI疾病(例如,胃溃疡)的历史、与ASA/NSAID的使用相关的GI症状(例如,心口灼热、恶心或腹痛)或出血素质,不能服用ASA/NSAID的患者。

[0075] 本文所用术语“心血管病症”指影响心脏和循环系统的任何疾病或病症,包括血栓形成病症(即涉及在血管中形成凝块的病症;凝块可以由血小板、红细胞纤维蛋白、粒性白细胞组成)和急性冠状动脉综合征(例如,急性心肌缺血、急性心肌梗死和稳定或不稳定性心绞痛)和脑血管病症(例如,与血栓形成相关的中风)、心肌梗死、稳定或不稳定性心绞痛、PTCA后的闭塞、PTCA后的再狭窄以及间歇性跛行、短暂性脑缺血发作、诸如局部缺血性中风的中风和可逆的缺血性神经功能缺损。诊断患有上述心血管病症患者的方法对医药领域的普通技术人员而言是已知的。

[0076] 本文所用术语“血栓烷”或“TX”指称为二十烷类的脂类家族的成员。血栓烷由血栓烷合酶在血小板中产生,其作用是促进血管收缩、血小板凝集和肺中的支气管收缩。血栓烷是血管收缩、血小板凝集和血小板粘附的重要介质。血栓烷A₂或TXA₂指血栓烷的活性形式,血栓烷B₂或TXB₂指的是血栓烷的无活性形式。

[0077] 本文所用术语“血栓烷受体”或“TP”指血栓烷的细胞受体。TP在许多不同的细胞类型中表达,包括例如平滑肌细胞、内皮细胞和血小板。Genbank 登陆号NM_001060、NM_201636、U30503和E03829列出了编码血栓烷受体的核酸序列。

[0078] COX-1 抑制剂NSAID包括但不限于阿司匹林、吲哚布芬(indobufen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、萘普生(naproxen)、奥沙普秦(oxaprozin)、吲哚美辛(indomethacin)、酮咯酸(ketorolac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、萘布美通(nabumetone)、布洛芬(ibuprofen)、扑热息痛(acetaminophen)、依托度酸(etodolac)。优选的COX-1 抑制剂是阿司匹林。根据本发明所用的TP调节剂、TP拮抗剂、血栓烷合酶抑制剂和ADP受体调节剂的治疗效果不通过Cox-1的抑制进行介导。

[0079] 应当理解,除非另有说明,提到ADP受体调节剂或血栓烷受体调节剂包括本领域已知药物的所有制药学上可接受的形式。例如,组合物中可使用药物的任何制药学上可接受的盐。然而,所述剂量指所述药物自身,例如以其酸或碱形式。

[0080] 用于关于健康的状况时,术语“慢性的”表示持续长时间的状况,其可以是一生或持续不确定的长度,通常持续一个月或更长。用于施用药剂时,术语“慢性的(chronic)”、“慢性地(chronically)”等指通常持续至少一个月或更长时期且可以是不确定时期的施用。

[0081] 如本文所用,除非上下文另有说明,“治疗(treat)”以及诸如“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等类似的词是获得有益或想要得到的结果包括并优选临床结果的方法。治疗可任选地涉及减少或改善疾病或状况(例如,血栓形成或相关的疾病或病症)或延缓所述疾病或状况的进展。

[0082] 如本文所用,除非上下文另有说明,“预防(prevent)”以及诸如“预防(prevention)”、“预防(preventing)”等类似的词是防止疾病或状况(例如,血栓形成或相关的疾病或病症)的发作或复发或防止疾病或状况的症状发生或复发的方法,或任选地为延缓疾病或状况的发作或复发或延缓疾病或状况的症状的发生或复发的方法。

[0083] 通常,提供个体有效量抗血栓形成剂或有效量用于既定目的。如本文所用,诸如抗血栓形成剂的物质的“有效量”或“治疗有效量”是足以影响想要得到的、诸如包括临床结果在内的有益结果的生物学或生理学效果的量。例如,在本发明方法的某些实施方案的语境中,抗血栓形成剂的有效量是足以减少或改善体内或体外的血栓形成或相关疾病或病症的量。

[0084] 诊断患有所述疾病或病症患者的方法是本领域普通技术人员已知的。

[0085] A. 治疗和预防血栓形成以及其他疾病和病症的方法。

[0086] 可在体内和体外实施本发明的方法,以抑制、减少或预防血小板凝集或血液凝固,或治疗或预防血栓形成和其他疾病和病症。在一实施方案中,将本发明的方法实施于使用前保存的血小板制品。在其他的实施方案中,将本发明的方法在体内实践于个体,例如包括哺乳动物以及特别是人的患者。

[0087] 在某些实施方案中,本发明的方法包括单独地或与一种或更多另外的治疗剂联合地,向已经被确定为阿司匹林抵抗的、阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的个体提供一种或更多的 TP 拮抗剂。另外,在其他的实施方案中,本发明的方法包括将血小板与单独的或联合一种或更多另外的治疗剂的一种或更多的 TP 拮抗剂接触。血小板可存在于个体中或者其可以永久地或暂时地从个体移除。

[0088] 可单独地或与一种或更多另外的治疗剂联合地使用有效量的诸如 TP 拮抗剂的 TP 调节剂来实施本发明的方法。在具体的实施方案中,另外的治疗剂是抗血栓形成剂。在某些实施方案中,另外的治疗剂是 ADP 调节剂,如 ADP 受体拮抗剂或 CD39 调节剂或 HMGCoA 还原酶抑制剂。与一种或更多另外的治疗剂联合使用时,可以同时或不同时以及通过相同或不同的施用途径,向个体或血小板提供所述 TP 调节剂以及一种或更多的另外的治疗剂。

[0089] 在各种实施方案中,实施本发明的方法以治疗或预防由阿司匹林或其他 COX-1 抑制剂或 NSAID 治疗或预防的任何疾病或病症。另外,可以在诸如预防血小板凝集或对个体损伤的医疗程序中,实施本发明的方法。疾病或病症的具体实例以及可以从本发明的方法中受益的医疗程序,在下文做了描述。

[0090] 动脉血栓形成以及血凝固病症与多种心血管相关的疾病和病症有关,其包括但不限于诸如急性心肌梗死的心肌梗死、血栓性中风、动脉粥样硬化疾病、不稳定性心绞痛、顽固性心绞痛、短暂性脑缺血发作、内陷性中风、弥散性血管内凝血、感染性休克、深静脉血栓形成、肺栓塞、再闭塞、再狭窄、肺栓塞和闭塞性冠状动脉血栓或其他血栓溶解剂治疗、经皮腔内冠状动脉成形术或冠状动脉旁路移植(CABG)所导致的并发症。另外,本发明的方法和组合物可用于治疗或预防肺动脉高压(pulmonary hypertension),如缺氧诱导的肺动脉高压,和与 Cox-2 有关的血管内血栓形成(Cathcart, M. C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. March 28, 2008 DOI:10.1124/jpet.107.134221)。

[0091] 经常将阿司匹林开给患有心脏病发作的患者,以限制对心肌的损伤程度,预防另外的心脏病发作和提高幸存。还经常将阿司匹林长期开给患有先前心脏病发作或中风的患

者,并开给患有短暂性脑缺血发作(TIA)和劳累性心绞痛的患者,以预防心脏病发作和缺血性中风。还将阿司匹林开给患有不稳定性心绞痛的患者以预防预防心脏病发作和提高幸存。另外,还将阿司匹林开给患有缺血性中风的患者以限制对脑的损伤、预防其他中风和提高幸存。

[0092] 本发明的方法可用于治疗或预防任何这些或其他血栓形成或血凝固相关的疾病或病症。TP调节剂,任选地,与ADP受体调节剂在COX-1抑制剂敏感的、不耐受的或抵抗的个体中治疗和预防外周动脉疾病、动脉或静脉血栓形成、不稳定心绞痛、短暂性脑缺血发作和高血压特别有用。因此,本发明的疗法避免使用包括特别是阿司匹林在内的COX-1抑制剂。

[0093] 在具体的实施方案中,本发明包括抑制、减少或预防血小板凝集或血液凝固的方法,其包括向阿司匹林抵抗的、阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的患者提供TP拮抗剂,所述患者处于血小板凝集或血液凝固风险中或经诊断患有血小板凝集或血液凝固。

[0094] 在相关的实施方案中,本发明包括治疗或预防血栓形成或心血管疾病或病症的方法,其包括向阿司匹林抵抗的、阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的患者提供TP拮抗剂,该患者处于血小板凝集或血液凝固风险中或经诊断患有血小板凝集或血液凝固。

[0095] 在其他相关的实施方案中,本发明包括在诸如CABG的冠状动脉旁路搭桥手术期间,在患者中治疗或预防血栓形成或血栓形成事件的方法,其包括向阿司匹林抵抗的、阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的患者提供TP拮抗剂,该患者正进行或准备进行冠状动脉旁路搭桥手术。经常将阿司匹林开给正在进行手术以打开或绕过堵塞的动脉的患者,该手术包括具备或不具备冠状动脉支架安置的经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)以及冠状动脉旁路搭桥手术(CABG)。阿司匹林还是被长期开的药,以预防支架和/或旁路血管中的血液凝固。

[0096] 在本发明的各种实施方案中,在医疗程序中或医疗程序之前,向个体提供TP调节剂,和任选地ADP受体调节剂。通常,在诸如冠状动脉手术的医疗程序中或之后,向个体提供有效量的TP调节剂,和任选地所述ADP受体调节剂,以减少血小板凝集或血栓形成。

[0097] 可使用诸如体外循环冠状动脉旁路搭桥手术(on-pump coronary artery bypass surgery)的心肺转流术(cardiopulmonary bypass)进行心肺手术。然而,这经常与血小板计数的减少和血小板激活的升高相关。本发明提供了进行体外循环冠状动脉旁路搭桥手术的方法,其包含在体外循环冠状动脉旁路搭桥手术之前或期间,单独地或与ADP受体拮抗剂联合地提供TP拮抗剂。该方法能在所述程序中减少血小板的损失。

[0098] 本发明的方法还有利于治疗正进行透析的患者。特别是,能在透析之前或期间,向患者单独地或与ADP受体拮抗剂联合地提供TP拮抗剂,以预防凝固和减少可在透析泵单位(pump unit)中粘附或凝固的血小板的损失。可选地或另外,可单独地或与ADP受体拮抗剂联合地,用TP拮抗剂包被诸如管的与患者血液接触的泵单位或其部分。

[0099] 同样,可单独地或与ADP受体拮抗剂联合地,用TP拮抗剂包被支架或其他装置,以预防在支架中或在所述支架附近的血液凝固。

[0100] 血小板增多(thrombocythemia)或血小板增多(thrombocytosis)的特征为,在骨髓中血小板的产生增加,其能导致血液凝固的增加。因此,本发明提供了治疗血小板增多(thrombocythemia)或血小板增多(thrombocytosis)的方法,该方法向诸如阿司匹林敏感

的或阿司匹林抵抗的患者任选地与ADP受体拮抗剂联合地提供TP拮抗剂,该患者经诊断患有该疾病或处于该疾病风险中。

[0101] 本发明的方法还可以适用于治疗和预防急性肺损伤,例如在阿司匹林敏感的或阿司匹林抵抗的个体中。急性肺损伤或低血氧性呼吸衰竭(hypoxemic respiratory failure),其严重的形式是急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),其经常与诸如脓毒症的系统性炎性过程有关,并且也是由外伤、肺炎以及烧伤等引起的。患有急性肺损伤的患者通常是通气的并且阿司匹林治疗是不当的。本发明提供了治疗急性肺损伤的方法,该方法包括单独地或与ADP受体拮抗剂联合地向患有急性肺损伤的患者提供TP拮抗剂。

[0102] 本发明的方法,其提供了使用阿司匹林或COX-1抑制剂治疗的代替方案,还有利于治疗患有病毒感染或病毒感染痊愈的儿童,所述儿童处于雷伊氏综合征(Reyes Syndrome)的风险中或正发展该综合症。因此,本发明提供了治疗对阿司匹林或其他水杨酸做出反应而处于发展雷伊氏综合征风险中的个体的方法,该方法包括单独地或与ADP受体拮抗剂联合地向个体提供TP拮抗剂。在某些实施方案中,实施所述方法以减少疼痛、不适或发烧。

[0103] 在某些实施方案中,所述方法还包括例如通过询问患者确定患者是否是阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的。在本发明方法的具体实施方案中,还指示患者不服用阿司匹林或任何其他COX-1抑制剂。

[0104] 在其他的实施方案中,任何所述方法还包括向患者提供诸如ADP受体拮抗剂的ADP调节剂。可同时或以任何次序向患者提供TP调节剂和ADP调节剂。

[0105] 应以共同适时(co-timely manner)的方式施用TP调节剂,和任选地ADP调节剂,并且应以足以呈现想要得到的益处的量递送。优选地,以本文所述的单位剂型的形式一起递送调节剂。治疗持续的时间将与待治疗的病症的持续时间相符。通常,鉴于许多列举的心血管状况的长期本质或长期预防的需要,治疗将是长期的。

[0106] 在具体的实施方案中,使用比之前认为需要或之前用来治疗患者更高剂量或更高血浆浓度的TP调节剂,实施本发明的方法。这可以是,例如,比使用标准的体外U-46619诱导的血小板凝集分析确定的有效抑制血小板凝集的浓度高至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍。

[0107] 可以以单剂量施用TP调节剂,和任选地ADP调节剂,或周期性地施用,以保持想要得到的血浆浓度。例如,可以每6、12、24、48或72小时施用。

[0108] 在具体的实施方案中,以足以实现高于或等于1、5、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000nM的血浆浓度的量,施用TP调节剂。在具体的实施方案中,以足以实现高于或等于350nM的血浆水平的量,施用TP调节剂。在某些实施方案中,以足以实现1nM至10nM、1nM至100nM、10nM至1000nM、50nM至500nM、100nM至500nM、200nM至400nM、200nM至1000nM或500nM至1000nM范围内的血浆浓度的量,施用TP调节剂。

[0109] 在具体的实施方案中,以足以实现至少100nM、至少150nM、至少200nM、至少250nM、至少300nM或至少350nM的血浆浓度的量,施用伊非曲班或其他TP调节剂。在某些实施方案中,以足以实现至少100nM、至少150nM、至少200nM、至少250nM、至少300nM或至少350nM的血液浓度达至少6、12、24或48小时的量,施用伊非曲班。

[0110] 在具体的实施方案中,施用从约 0.01mg/kg 至约 100mg/kg、从约 0.1mg/kg 至约 100mg/kg、从约 1mg/kg 至约 100mg/kg 或从约 10mg/kg 至约 100mg/kg 的范围的量的伊非曲班或其他 TP 调节剂。在具体的实施方案中,施用约 1mg/kg 至约 10mg/kg、从约 2mg/kg 至约 10mg/kg、从约 4mg/kg 至约 8mg/kg 或约 6mg/kg 至 8mg/kg 的范围的量的抗血栓形成剂。在一实施方案中,其被以约 7mg/kg 施用。

[0111] 可施用治疗有效量的诸如 ADP 调节剂的其他化合物,该治疗有效的量包括本文所述的任何剂量和范围。当然,所施用的组合物的量将取决于被治疗的个体、所述个体的重量、痛苦的严重性、施用方式以及开药医师的判断。有效量的测定是本领域的技术人员力所能及的,特别是根据本文提供的详细的公开。

[0112] 1. TP 调节剂

[0113] 本文所用术语“血栓烷 A₂ 受体拮抗剂”或“血栓烷受体拮抗剂”或“TP 拮抗剂”指化合物,其在标准生物测定或在体内或以治疗有效的量使用时,抑制了至少或至少约 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 的血栓烷受体的表达或活性。在某些实施方案中,TP 拮抗剂抑制血栓烷 A₂ 与 TP 的结合。TP 拮抗剂包括竞争性拮抗剂(即与激动剂竞争 TP 的拮抗剂)和非竞争性拮抗剂。TP 拮抗剂包括所述受体的抗体。抗体可以是单克隆的。其可以是人的或人源化的抗体。TP 拮抗剂还包括血栓烷合酶抑制剂,以及具有 TP 拮抗剂活性和血栓烷合酶抑制剂活性的化合物。

[0114] TP 拮抗剂包括,例如小分子,例如,伊非曲班(BMS;[1S-(1 α ,2 α ,3 α ,4 α)]-2-[[3-[4-[(戊基氨基)羰基]-2-噁唑基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基]苯丙酸)、5-丙烯酸、6-[3-[[[(氰氨基)[(1,1-二甲乙基)氨基]亚甲基]氨基]苯基]-6-(3-吡啶基)-,(ϵ -)(特波格雷)、5-[(2-氯苯基)甲基]-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶、N-[2-(甲巯基)乙基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)巯基]-5'-腺苷酸、二氯亚甲基二膦酸单酸酐、2-(丙巯基)-5'-腺苷酸、二氯亚甲基双(膦酸)单酸酐、(+)-(S)- α -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-乙酸甲酯、2-乙酰基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶、4-甲氧基-N,N'-二(3-吡啶甲基)-1,3-苯二甲酰胺(吡考他胺)、利多格雷(Janssen)、磺曲苯、UK-147535(Pfizer)、GR 32191(Glaxo)、伐哌前列素(variprost)和 S-18886(Servier)。

[0115] 第 6,509,348 号美国专利还描述了本文中适合使用的另外的其他 TP 拮抗剂。其包括但不限于 1992 年 3 月 31 日授权的第 5,100,889 号美国专利公开的间苯撑 7-氧杂二环庚基取代的杂环胺的前列腺素类似物,其包括优选的 [1S-(1 α ,2 α ,3 α ,4 α)]-2-[[3-[4-[[[(4-环己丁基)氨基]羰基]-2-噁唑基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基]苯丙酸(SQ 33,961)或其酯或盐、[1S-(1 α ,2 α ,3 α ,4 α)]-2-[[3-[4-[[[(4-氯苯基)丁基]氨基]羰基]-2-噁唑基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基]苯丙酸或其酯或盐、[1S-((1 α ,2 α ,3 α ,4 α))-3-[[3-[4-[[[(4-环己丁基)氨基]羰基]-2-噁唑基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基]苯乙酸或其酯或盐、[1S-((1 α ,2 α ,3 α ,4 α))-2-[[3-[4-[[[(4-环己丁基)氨基]羰基]-2-噁唑基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲基]苯氧基]乙酸或其酯或盐、[1S-((1 α ,2 α ,3 α ,4 α))-2-[[3-[4-[[[-7,7-二甲辛基)氨基]羰基]-2-噁唑基]-7-氧杂二

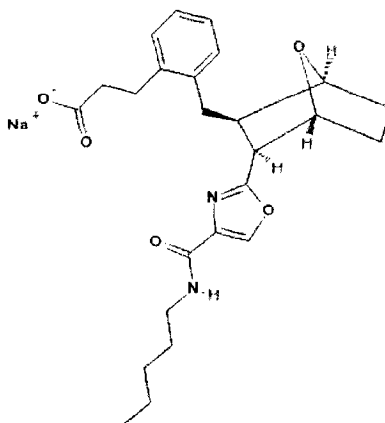
环 [2.2.1] 庚 -2- 基] 甲基] 苯丙酸或其酯或盐和伊非曲班 ;1992 年 3 月 31 日授权的第 5,100,889 号美国专利公开的 7- 氧杂二环庚基取代的杂环胺的前列腺素类似物,其包括 [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(1- 吡咯烷基) 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(环己氨基) 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(2- 环己乙基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[[2-(4- 氯苯基) 乙基] 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 氯苯基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[[4-(4- 氯苯基) 丁基] 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4a-[(6- 环己己基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(6- 环己己基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(丙氨基) 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 丁苯基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(2,3- 二氢 -1H- 吡啶 -1- 基) 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-N-(苯磺酰)-4- 己烯胺、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-N-(甲磺酰基)-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯胺、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-7-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-5- 庚烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-1H- 咪唑 -2- 基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α ,3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(7,7- 二甲辛基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐、[1S-[1 α ,2 α (E),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸、[1S-[1 α ,2 α ,3 α ,4 α)]-3-[4-[(4- (环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚烷 -2- 己酸或其酯或盐、与优选的化合物,其是 [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α)]-6-[3-[4-[(4- 环己丁基) 氨基] 羰基]-2- 噁唑基]-7- 氧杂二环 [2.2.1] 庚 -2- 基]-4- 己烯酸或其酯或盐;Snitman et al. 的第 4,537,981 号美国专利公开的

7-氧杂二环庚烷和 7-氧杂二环庚烯化合物,特别是 [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α (1E, 3S*, 4R*), 4 α)]-7-[3-(3-羟基-4-苯基-1-戊烯基)-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-5-己烯酸 (SQ 29,548); Nakane et al. 的第 4,416,896 号美国专利公开的 7-氧杂二环庚烷取代的氨基前列腺素类似物,特别是 [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-7-[3-[[2-(苯氨基)羰基]肼基]甲基]-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-5-己烯酸; Nakane et al. 的第 4,663,336 号美国专利公开的 7-氧杂二环庚烷取代的肼前列腺素类似物,特别是 [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-7-[3-[[[(1-酮庚基)氨基]乙酰基]氨基]甲基]-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-5-庚烯酸和相应的四唑,和 [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-7-[3-[[[(4-环己基-1-氧代丁基)氨基]乙酰基]氨基]甲基]-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-5-庚烯酸; 1990 年 12 月 11 日授权的 4,977,174 号美国专利公开的 7-氧杂二环庚烷咪唑前列腺素类似物,其包括 [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-6-[3-[[4-(4-环己基-1-羟丁基-1H-咪唑-1-基)甲基]-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-4-己烯酸或其甲酯、[1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-6-[3-[[4-(3-环己丙基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-4-己烯酸或其甲酯、[1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-6-[3-[[4-(4-环己基-1-氧代丁基)-1H-咪唑-1-基]甲基]-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-4-己烯酸或其甲酯、[1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-6-[3-(1H-咪唑-1-基甲基)-7-氧杂二环 [2.2.1] 庚-2-基]-4-己烯酸或其甲酯或 [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α)]-6-[3-[[4-[(4-环己丁基)氨基]羰基]-1H-咪唑-1-基]甲基]-7-氧杂二环-[2.2.1] 庚-2-基]-4-己烯酸或其甲酯; Witte et al. 的第 4,258,058 号美国专利公开的苯氧烷基羧酸,特别是 4-[2-(苯磺酰胺基)乙基]苯氧乙酸 (BM 13,177-Boehringer Mannheim), Witte et al. 的第 4,443,477 号美国专利公开的磺酰胺基苯羧酸,特别是 4-[2-(4-氯苯磺酰胺基)乙基]苯乙酸 (BM 13,505, Boehringer Mannheim), 第 4,752,616 号美国专利公开的芳烷基苯基羧酸,特别是 4-(3-((4-氯苯基)磺酰基)丙基)苯乙酸、伐哌前列素 (yapiprost)、(E)-5-[[[(吡啶基)[3-(三氟甲基)苯基]亚甲基]氨基]氧代]戊酸(也称为 Janssen Research Laboratories 的 R68,070)、3-[1-(4-氯苯甲基)-5-氟-3-甲基吡啶-2-基]-2,2-二甲基丙酸 [(L-655240 Merck-Frosst) Eur. J. Pharmacol. 135(2) : 193, Mar. 17, 1987]、5(Z)-7-([2,4,5-顺式]-4-(2-羟苯基)-2-三氟甲基-1,3-二噁烷-5-基)庚烯酸 (ICI 185282, Brit. J. Pharmacol. 90(Proc. Suppl) : 228 P-Abs, March 87)、5(Z)-7-[2,2-二甲基-4-苯基-1,3-二噁烷-顺式-5-基]庚烯酸 (ICI 159995, Brit. J. Pharmacol. 86(Proc. Suppl) : 808 P-Abs., December 85)、N,N'-双[7-(3-氯苯氨基磺酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉基]二磺酰亚胺 (SKF 88046, Pharmacologist 25(3) : 116 Abs., 117 Abs, August 83)、[1 α (Z)-2 β , 5 α]-(+)-7-[5-[[1,1'-联苯]-4-基]甲氧基]-2-(4-吗啉基)-3-氧代环戊基]-4-庚烯酸 (AH23848-Glaxo, Circulation 72(6) : 1208, December 85)、溴化丙烯左洛啡烷 (CM 32,191 Sanofi, Life Sci. 31(20-21) : 2261, Nov. 15, 1982)、(Z,2-内-3-氧代)-7-(3-乙酰-2-二环 [2.2.1] 庚基-5-庚-3Z-烯酸、4-苯基-缩氨基硫脲 (EP092-Univ. Edinburgh, Brit. J. Pharmacol. 84(3) : 595, March 85)、GR 32,191(伐哌前列素 (Vapiprost))-[1R-[1 α (Z), 2 β , 3 β , 5 α]]-(+)-7-[5-([1,1'-联苯]-4-基甲氧基)-3-羟基-2-(1-哌啶基)环戊基]-4-庚烯酸、ICI 192,605--4(Z)-6-[(2,4,5-顺式)2-(2-氯苯基)-4-(2-羟苯基)-1,3-二噁烷-5-基]己烯

酸、BAY u 3405(雷马曲班)--3-[[(4-氟苄基) 磺酰基] 氨基]-1,2,3,4-四氢-9H-咪唑-9-丙酸, 或 ON03708-7-[2 α ,4 α -(-(二-甲亚甲基)-6 β -(2-环戊基-2 β -羟乙酰胺基)-1 α -环己基]-5(Z)-庚烯酸、(±)(5Z)-7-[3-内-[(苯磺酰基)氨基]二环[2.2.1]庚-2-外-基]-庚烯酸(S-1452, Shionogi 多米曲班(domitroban), Anboxan™)、(-)-6,8-二氟-9-p-甲磺酰苄基-1,2,3,4-四氢咪唑基-1-基-乙酸(L670596, Merck) 和 (3-[1-(4-氯苄基)-5-氟-3-甲基-咪唑-2-基]-2,2-二甲基丙酸(L655240, Merck)。可以根据本发明使用 TP 拮抗剂还包括苯链烯酸和苯磺酰胺衍生物, 通常为每单位剂量 1mg 至 1000mg 和每天 1mg 至 5000mg。

[0116] 在一具体的实施方案中, TP 拮抗剂是伊非曲班, 其是如上文所述的或可选地被描述为: 3-[2-[[(1S,4R,5S,6R)-5-[4-(戊烷基氨基甲酰基)-1,3-噁唑基-2-基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-6-基]甲基]苯基]丙酸盐, 或伊非曲班钠, 其是 3-[2-[[(1S,4R,5S,6R)-5-[4-(戊烷基氨基甲酰基)-1,3-噁唑基-2-基]-7-氧杂二环[2.2.1]庚-6-基]甲基]苯基]丙酸钠。如本文所用, 术语伊非曲班包括伊非曲班以及伊非曲班钠两者。伊非曲班的结构如式 I 所示:

[0117]



[0118] 式 I

[0119] 根据本发明, 图 3 列出了本发明所用的某些示例性的 TP 调节剂, 例如特波格雷(Boehringer Ingellheim)、伊非曲班、UK-147,535(Pfizer)、S 18886(Servier)、塞曲司特-AA-2414(Takeda/AstraZenica)、雷马曲班(Bayer AG) 和利多格雷(Janssen) 以及 BMI-531(Univ. Liege)。另外, 也考虑到了包含 NO 供体部分的 TP 拮抗剂。

[0120] TP 拮抗剂还包括与 TP 结合并抑制其活性的多肽和核酸。TP 调节剂可以是选择性的或混合的 TP 拮抗剂或 TP 抑制剂。受体可以是人的受体。

[0121] 本发明考虑到的其他的 TP 调节剂和 ADP 受体拮抗剂包括, 例如, 第 6,689,786 和 7,056,926 号美国专利、第 11/556,490 和 11/556,518 号美国专利申请以及第 60/846,328 号美国临时专利申请所描述的那些及其制药学上可接受的盐。

[0122] 2. ADP 受体调节剂

[0123] 本文所用术语“ADP 受体拮抗剂”指化合物, 当以治疗有效的剂量或浓度使用时, 其能抑制或降低 ADP 受体的活性的至少 30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100%。ADP 受体拮抗剂包括小分子和 / 或前体药物, 其包括诸如氯吡格雷的噻吩并吡啶的衍生物。ADP 受体拮抗剂还包括与 ADP 受体结合

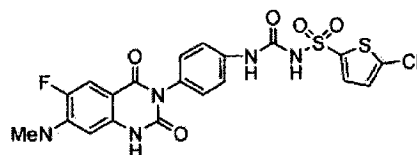
并抑制其活性的多肽和核酸。ADP 受体灭活剂是修饰所述受体以阻断其活性的试剂。ADP 受体拮抗剂可以包括所述受体的抗体。抗体可以是单克隆的。其可以是人的或人源化的抗体。其可以针对人 ADP 受体。

[0124] ADP 受体拮抗剂的实例包括但不限于诸如氯吡格雷、普拉格雷和噻氯匹定的噻吩并吡啶的衍生物,以及诸如坎格雷洛 (cangrelor) 和 AZD6140 的直接作用剂。

[0125] 根据本发明所用的 ADP 受体调节剂的实例包括第 4,051,141 或 4,127,580 号美国专利描述的 5-[(2-氯苯基)甲基]-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶、第 5,955,447 号美国专利和 Journal of Medicinal Chemistry,1999,Vol. 42,p. 213-220 描述的 N-[2-(甲巯基)乙基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)巯基]-5'-腺苷酸和二氯亚甲基二磷酸单酸酐、Journal of Medicinal Chemistry,1999, Vol. 42, p. 213-220 描述的 2-(丙巯基)-5'-腺苷酸和二氯亚甲基双(磷酸)单酸酐、第 4,529,596、4,847,265 或 5,576,328 号美国专利描述的 (+)-(S)- α -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-5(4H)-乙酸甲酯、第 5,288,726 号美国专利或 WO 02/04461 描述的 2-乙酰基-5-(α -环丙甲酰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶或其制药学上可接受的盐、5-[(2-氯苯基)甲基]-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 (特别是,其盐酸盐)、N-[2-(甲巯基)乙基]-2-[-(3,3,3-三氟丙基)巯基]-5'-腺苷酸、二氯亚甲基二磷酸单酸酐、(+)-(S)- α -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-5(4H)-乙酸甲酯 (特别是,其硫酸盐) 或 2-乙酰基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 (特别是,其盐酸盐) 或其制药学上可接受的盐,更优选地,2-乙酰基-5-(α -环丙基羰基-2-氟-苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶或其制药学上可接受的盐 (特别是,其盐酸盐) 以及这些专利和申请中所述的任何其他 ADP 调节剂和 ADP 受体拮抗剂。

[0126] 在一实施方案中,所述 ADP 受体拮抗剂具有如式 I 所示的结构:

[0127]



[0128] 式 I

[0129] 或是其制药学上可接受的盐。该化合物是 ADP 介导的血小板凝集的可逆的抑制剂,其特异地与 P_2Y_{12} ADP 受体特异性结合并具有比氯吡格雷更高的药物代谢动力学特性。另外,其已经被证明能分割成型的血栓。

[0130] 另外的且相关的抗血栓形成剂描述于,例如第 6,689,786 号、第 7,022,731 号、第 6,906,063 号、第 7,056,926 号、第 6,667,306 号、第 6,762,029 号、第 6,844,367 号、第 6,376,515 号、第 6,835,739 号、第 7,022,695 号、第 6,211,154 号、第 6,545,054 号、第 6,777,413 号、第 6,534,535 号、第 6,545,055 号、第 6,638,980 号、第 6,720,317 号、第 6,686,368 号、第 6,632,815 号、第 6,673,817 号 和 第 7,022,695 号 美国 专利 和 第 11/304,054 号、第 11/107,324 号、第 11/236,051 号、第 10/942,733 号、第 10/959,909 号、第 11/158,274 号、第 11/298,317 号、第 11/298,296 号 和 第 11/284,805 号 美国 专利 申请 中。可根据公布的方法商购或制造这些药剂。

[0131] 在具体的实施方案中,ADP 调节剂是血小板 ADP 受体的拮抗剂或灭活剂或人

CD39(例如,重组的可溶性外三磷酸腺苷酶/CD39)的调节剂。

[0132] 根据例如第 4,051,141 号、第 4,127,580 号、第 5,955,447 号美国专利和 Journal of Medicinal Chemistry,1999,Vol.42,p.213-220、第 5,721,219 号、第 4,529,596 号、第 4,847,265 号、第 5,576,328 号、第 5,288,726 号美国专利或 WO 02/04461 描述的方法或其类似的方法(还参见第 20050192245 号美国专利申请公开,根据其中所述的 ADP 调节剂主题,将其通过引用并入本文),容易地制备 ADP 受体调节剂。

[0133] 3. HMG CoA 还原酶抑制剂

[0134] 适合本文使用的 HMG CoA 还原酶抑制剂,也称为抑制素,包括但不限于第 3,983,140 号美国专利公布的美伐他汀(mevastatin)和相关化合物、第 4,231,938 号美国专利公开的洛伐他汀(mevinolin)和相关化合物、第 4,346,227 号美国专利公开的普伐他汀和相关化合物、第 4,448,784 和 4,450,171 号美国专利公开的辛伐他汀和相关化合物,优选普伐他汀、洛伐他汀或辛伐他汀。可以用于本文的其他 HMGCoA 还原酶抑制剂包括但不限于氟伐地汀(fluvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、阿活他汀、第 4,613,610 号美国专利公开的甲瓦龙酸内酯衍生物的吡唑类似物、WO 86/03488 号 PCT 申请公开的甲瓦龙酸内酯衍生物的茛类似物、第 4,647,576 号美国专利公开的 6-[2-(取代-吡咯甲酰-1-基)烷基]吡喃-2-酮及其衍生物、二氯乙酸 Searle's SC-45355(3-取代戊二酸衍生物)、第 WO 86/07054 号 PCT 申请公开的甲瓦龙酸内酯的咪唑类似物、第 2,596,393 号法国专利公开的 3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物、第 0221025 号欧洲专利申请公开的 2,3-二-取代吡咯,呋喃,噻吩衍生物、第 4,686,237 号美国专利公开的甲瓦龙酸内酯的萘基类似物、第 4,499,289 号美国专利公开的八氢萘、第 0,142,146 A2 号欧洲专利申请公开的洛伐他汀(lovastatin)的酮类似物以及其他已知的 HMG CoA 还原酶抑制剂。另外,GB 2205837 公开了适合本文使用的用于抑制 HMG CoA 还原酶的次膦酸化合物。

[0135] 4. 鉴定阿司匹林敏感的、不耐受的和抵抗的个体的方法

[0136] 鉴定阿司匹林敏感的、不耐受的和抵抗的个体的方法已为所属领域一般技术人员所熟知(参见, Jenkins et al., BMJ 328:434(2004); Cowburn A. S., et al., J. Clin. Invest. 707(4):834-846(1998); EP Patent Application Publication No. EP 1 190 714 A2; Nizankowska et al., Eur. Respir. J. 75:863-869(2000); Casadevall J., et al., Thorax 55:921-24(2000); Johnston et al., Eur. Respir. J. 8:411-15(1995); 和 Ramanuja S., et al., Circulation 110:e1-e4(2004))。

[0137] 另外,可通过查阅个体的医疗记录或询问所述个体其之前是否对阿司匹林或任何其他 COX-1 抑制剂或 NSAID 做出反应的副作用来鉴定阿司匹林敏感的个体,例如,阿司匹林(Bayer®)、布洛芬(ibuprofen, Advil®)、萘普生(naproxen, Aleve®或 Naprosyn®)、塞来考昔(celecoxib, Celebrex®)、双氯芬(diclofenac, Voltaren®)、依托度酸(etodolac, Lodine®)、非诺洛芬(fenoprofen, Nalfon®)、吲哚美辛(indomethacin, Indocin®)、酮洛芬(ketoprofen, Orudis®, Oruvail®)、酮咯酸(Toradol, Toradol®)、萘布美通(nabumetone, Relafen®)、奥沙普秦(oxaprozin, Daypro®)、舒林酸(sulindac, Clinoril®)、托美汀(tolmetin, Tolectin®)和罗非考昔(rofecoxib, Vioxx®)。对阿司匹林做出反应的典型副作用的实例包括例如,用力呼气量减少、鼻容量减少、哮喘、恶心、胃出血、耳鸣、鼻塞、咳嗽、荨麻疹和血压下降。

[0138] 基于其具有可以例如由诸如血液或尿液的生物学样品来测定的水平升高的白细胞三烯 E4, 也可以鉴定阿司匹林敏感的个体。

[0139] 例如, 第 US2006/0160165 号美国专利申请公开描述了鉴定阿司匹林抵抗的个体的方法。已经设计了几种血小板功能的实验室检测, 并且其可用于使用全血鉴定阿司匹林抵抗。所用的两种主要工具是 Ultegra 快速血小板功能分析 (Ultegra Rapid Platelet Function Assay, RPFA-ASA) 和 PFA-100 装置。

[0140] RPFA-ASA 盒 (cartridge) 被专门设计成, 寻定通过阿司匹林治疗达成所实现的血小板凝集的抑制水平。如生产商所述, 其是阿司匹林效果的定量测量。在该分析中, 金属阳离子和五倍子酸丙酯刺激之后, 纤维蛋白原包被的珠 (beads) 通过与 GP IIb-IIIa 受体结合使血小板凝集。测量凝集引发的光学信号的改变 (在全血悬浮液中, 透光率随着激活的血小板对珠的结合和凝集而增加)。使用该装置, 最近的研究检测到了阿司匹林无反应性的高发病率 (23%), 并检测了与成为阿司匹林无反应者两倍的几率的相关的冠状动脉疾病历史 (Wang, J. C. et al., Am JCardiol, 92(12):1492-4(2003))。然而, 在被开了 GP IIb-IIIa 抑制剂、潘生丁 (dipyridamole)、波立维 (plavix, 或抵克立得 (ticlid)) 或 NSAID (布洛芬、萘普生、双氯芬 (diclofenac)、吲哚美辛、吡罗昔康 (piroxicam)) 的患者中, RPFA 分析不能评价阿司匹林抵抗, 因为这些化合物干扰所述分析。

[0141] 在 PFA-100 装置中, 通过血小板栓阻塞被切割成蛋白-肾上腺素包被的膜 (用于检测阿司匹林) 的 150 μ M 的孔所需的时间, 测定柠檬酸盐血液样品的血小板止血容量 (platelet hemostatic capacity, PHC)。在 PFA-100 系统中, 以 4,000/秒至 5,000/秒的剪切率抽吸柠檬酸盐血液样品通过所述孔。在这种高剪切条件下, vWF 与 GP Iba 和 GP IIb-IIIa 两者的相互作用引发血栓形成过程。在临床事件的背景下, 预计 vWF 的血浆水平随着富血小板血栓的形成和内皮细胞损伤而增加。

[0142] B. 药物组合物

[0143] 可通过任何合适的递送方式施用 TP 调节剂和包括 ADP 受体调节剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂在内的其他药剂, 这些方式包括口服、鼻内、直肠、舌下、向颊、非肠道或经皮, 因此可相应地制备这些药剂。

[0144] 通常与载体、媒介物和 / 或诸如滑石粉、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可脂、水性或非水性溶剂、油、石蜡衍生物、乙二醇等在药物组合物中常用的赋形剂一起制备所述药剂。可向设计为口服的制剂中添加着色剂和调味剂。

[0145] 可使用水或诸如乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇、二甲基亚砷、脂肪醇、甘油三酯、甘油部分酯等的生理学上相容的有机溶剂制备溶液。可使用常规技术制备包含活性成分的非肠道组合物, 并且该组合物可包括无菌等渗盐水、水、1,3-丁二醇、乙醇、1,2-丙二醇、与水混合的聚乙二醇、林格氏溶液 (Ringer's solution) 等。

[0146] 组合物可包含一种或更多的 TP 调节剂, 并且任选地根据本发明所用一种或更多的 ADP 调节剂。其还可以包含一种或多种诸如抑制素的另外药剂。组合物可制成其制药学上可接受的盐。其中包含如下的这些酸式盐: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐 (camphorate)、樟脑磺酸盐 (camphor sulfonate)、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、

2- 羟乙基磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、巴莫酸盐 (pamoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。碱式盐包括铵盐、诸如钠盐和钾盐的碱金属盐、诸如钙盐和镁盐的碱土金属盐、诸如二环己基胺盐、N- 甲基 -D- 葡糖胺的有机碱盐和诸如精氨酸、赖氨酸的氨基酸盐等等。

[0147] 而且,可用诸如低碳烷基卤化物的试剂季铵化任何碱性含氮基团,例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;诸如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐的二烃硫酸盐;诸如癸基、十二烷基、十四烷基、和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物的长链卤化物;诸如苯基、苯乙基的溴化物和其他的芳基卤化物。因此获得水或油可溶或可分散的产品。

[0148] 可通过本领域熟知的方法制备本发明的药物组合物,其中所述方法如常规粒化、混合、溶解、封装、冻干或乳化方法。组合物可被制成多种形式,包括颗粒、沉淀或微粒、包括冷冻干燥、旋转干燥或喷雾干燥粉末的粉末、无定形粉末、片剂、胶囊、糖浆、栓剂、注射剂、乳剂、酞剂、悬浮液或溶液。制剂可任选地包含稳定剂、pH 值调节物、表面活性剂、生物利用率调节物及其组合。

[0149] 可通过使用诸如油、水、醇及其组合的无菌液体将药物制剂制备成液体悬浮液或溶液。可添加制药学上适合的表面活性剂、悬浮剂、或乳化剂供口服或非肠道施用。悬浮液可包括诸如花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油和橄榄油的油。悬浮液制剂还可包含诸如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、脂肪酸甘油酯和乙酰化脂肪酸甘油酯的脂肪酸酯。悬浮液制剂还可包含诸如乙醇、异丙醇、十六醇、甘油和丙二醇的醇。在悬浮液制剂中还可以使用诸如聚乙二醇的醚、诸如矿物油和凡士林的石油烃和水。

[0150] 可用于这些组合物中的制药学上可接受的载体包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、诸如人血清白蛋白的血清蛋白、诸如磷酸盐的缓冲物质、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、部分甘油酯与饱和植物脂肪酸的混合物、水、盐或诸如鱼精蛋白硫酸盐的电解质、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯酮、纤维素型物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯 - 聚氧乙烯嵌段共聚物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0151] 根据一实施方案,制备本发明的组合物向优选为人的哺乳动物给药。可以通过口服、非肠道、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、向颊、阴道或通过植入型药盒施用本发明的此类药物组合物。本文所用术语“非肠道”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、膜内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,口服或静脉内施用所述组合物。本发明的制剂可设计成短效、速释或长效的。另外,可以以局部而不是全身的方式施用化合物,例如以缓释制剂施用(例如,注射)。

[0152] 本发明组合物的无菌注射形式可以是水性或油质悬浮液。可根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂制备这些悬浮液。无菌注射用制剂还可以是无毒的、非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如在 1,3- 丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和可使用的溶剂中,包括水、林格氏溶液 (Ringer' s solution) 和等渗氯化钠溶液。另外,常规地使用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮媒介。为此,可使用包括合成的单或二甘油酯在内的温和的不挥发性油。诸如油酸及其甘油酯衍生物的脂肪酸这些是诸如橄榄油或蓖麻油的、天然的、制药学上可接受的油,可用于制备注射物,特别是

以其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液还可包含长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素,或在制备包括乳剂和悬浮液在内的制药学上可接受的剂型中常用的类似分散剂。为了制剂的目的,还可使用诸如 Tween、Span 的其他常用的表面活性剂和其他乳化剂或在制备制药学上可接受的固体、液体或其他剂型中常用的生物利用率增强子。可以配制通过诸如弹丸注射 (bolus injection) 或连续输注的注射非肠道施用的化合物。注射的单位剂型可以在安瓿或在多剂量容器中。

[0153] 本发明的药物组合物可以是任何口服可接受的剂型,包括胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。对口服使用的片剂而言,最常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加了诸如硬脂酸镁的润滑剂。对于胶囊形式而言,可用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服使用需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂相结合。如果需要,还可添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0154] 可选地,本发明的药物组合物可以是直肠施用的栓剂形式。其可通过混合所述药剂与合适的无刺激性赋形剂进行制备,该赋形剂在室温是固体但是在直肠温度下是液体,因此其将在直肠内溶解以释放所述药物。这些材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0155] 本发明的药物组合物还可以是局部形式,特别是当治疗的靶标包括通过局部应用容易达到的区域或器官,包括眼部、皮肤或较低肠道 (lower intestinal tract) 的疾病。容易制备每一这些区域或器官的合适的局部制剂。

[0156] 用于较低肠道的局部应用可以直肠栓剂制剂(参见上文)或以合适的灌肠剂制剂实现。还可使用局部透皮贴剂。对于局部应用,可将药物组合物配制成合适的膏药,其含有悬浮或溶解于一种或更多的载体中的活性成分。用于局部施用本发明化合物的载体包括但不限于矿物油、液状凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可选地,可将药物组合物制成适当的洗液或乳膏,其含有悬浮或溶解于一种或更多制药学上可接受的载体中的活性成分。合适的载体包括矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯、蜡、十六醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[0157] 本发明提供了包含单独的或与 ADP 调节剂联合的 TP 调节剂的剂型。这些剂型还可包含抑制素。本发明的剂型包含的 TP 调节剂和任何其他存在的药剂的量,当以处方中的量施用或服用时,足以有效。因此,在诸如片剂的一个单位剂型或诸如片剂的两个或更多单位剂型中,剂型可包含治疗有效的量的 TP 调节剂和任何其他存在的药剂。当需要在一个单位剂型中包含治疗有效的量时,有时需要使用两个或更多的单位剂型以递送治疗有效的量,例如,由于所需的药剂的体积。

[0158] 剂型可包括,例如片剂、药片 (troches)、胶囊、囊片、糖衣丸、锭剂 (lozenge)、非肠道剂 (parenterals)、液体、粉末和设计为向皮肤表面植入或施用的制剂。特别是,合适剂型是供口服施用的片剂或胶囊,以及装有静脉内负荷剂量的容器。可以通过本领域中标准的方法制备所有的剂型(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药理学),16 版. A. Oslo, ed., Easton, Pa. (1980))。

[0159] 含有有效量的任何上文的剂型在常规试验的限度内并在本发明的范围内。治疗有效的剂量可根据施用途径和剂型变化。本发明优选的化合物或多种化合物是表现出高治疗指数的制剂。治疗指数是在毒性和治疗效果之间的剂量比率,其可表示为 LD50 与 ED50 之间的比率。LD50 是对 50%群体的致死剂量,ED50 是对 50%的群体的治疗有效剂量。通过

标准的药物程序在动物细胞培养物或试验动物中测定 LD50 和 ED50。

[0160] 本文所述的组合物可提供于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿或小瓶。通常以在使用前保持制剂的无菌度和稳定性的方式密封这些容器。通常,液体制剂可在油质或水性媒介物中保存为悬浮液、溶液或乳剂。可选地,组合物可保存于在使用前仅需要直接添加无菌液体载体的冻干条件下。

[0161] 施用于患者的组合物可采用一种或更多的剂量单位的形式,其中,例如片剂、胶囊或扁囊剂可以是单剂量单位,且气雾剂形式的 TP 拮抗剂的容器可装有多个剂量单位。在某些实施方案中,以胶囊或装有静脉内负荷剂量的容器的形式提供本发明组合物的剂量单位,其包含治疗有效量的适合静脉内施用的 TP 调节剂制剂。在具体的实施方案中,以一个或更多静脉内剂量或通过持续输注施用包含诸如 TP 拮抗剂的抗血栓形成剂的组合物。在具体的实施方案中,静脉内负荷剂量包含约 1、5、10、20、30、50、100、125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000mg 抗血栓形成剂或诸如伊非曲班的 TP 拮抗剂。在具体的实施方案中,静脉内负荷剂量包含 400mg 至 500mg 伊非曲班。

[0162] 在具体的实施方案中,以一个或更多剂量的片剂制剂施用包含 TP 拮抗剂的组合物,通常用于口服施用。片剂制剂可以是例如速释制剂、控释制剂或缓释制剂。在具体的实施方案中,片剂包含约 1、5、10、20、30、50、100、125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000mg 诸如伊非曲班的 TP 拮抗剂。在具体的实施方案中,片剂制剂包括约 200mg 至 250mg 或 400mg 至 500mg 伊非曲班。

[0163] 本文所用的“控释”指以持续和控制的方式,在比速释制剂更长的时间段内从制剂中释放活性成分,该速释制剂含有相同量的将在相同时间段内释放的活性成分。例如,包含抗血栓形成剂的速释制剂可在施用于人个体的 15 分钟内释放 80% 的活性成分,而包含相同量抗血栓形成剂的本发明的缓释制剂将在超过 15 分钟的时间内、优选 6 小时至 12 小时内释放 80% 的活性成分。控释制剂允许以更低的剂量频率向需要控释制剂的哺乳动物剂量给药。另外,施用于需要控释制剂的哺乳动物后,控释制剂可改善化合物的药物代谢动力学特性或毒性特性。

[0164] 本文所用的“缓释”指的是从制剂中以持续和控制的方式在比速释制剂更长的时间内,从所述制剂中释放活性成分,其中该速释制剂含有相同量的将在相同时间段内释放的活性成分。例如,包含抗血栓形成剂的速释制剂可施用于人类个体的 15 分钟内释放 80% 的活性成分,而包含相同量抗血栓形成剂的本发明的缓释制剂将在超过 15 分钟的时间内、优选在超过 12 小时例如 24 小时的时间内释放 80% 的活性成分。而且,本发明的缓释制剂在体内比可供比较的控释制剂在更长的时间内释放活性成分,优选伊非曲班,其中该控释制剂含有相同量的将在相同时间内释放的活性成分。作为非限制性的实例,包含活性成分伊非曲班的可供比较的控释制剂,在施用于人类个体后 4 小时至 6 小时的时间段内,在体内可以释放制剂中存在的 80% 的量的活性成分,而本发明的缓释制剂可在 6 小时至 24 小时的时间内,在体内释放 80% 的相同量的活性成分。因此,本发明的缓释制剂允许以比相应的控释制剂更低的频率向患者给药。另外,施用于患者后,缓释制剂可改善活性成分的药物代谢动力学特性或毒性特性。

[0165] 可制备这些单位剂量制剂,用于每天一次、每天两次、或超过每天两次施用于患

者。根据本发明的药物组合物的期望剂量可方便地呈现为单一剂量或以合适的时间间隔施用的分剂量,例如,每天 2、3 或更多剂量。在某些实施方案中,TP 调节剂的合适的成人的每日剂量为每天 1mg 至 5000mg、1mg 至 1000mg、10mg 至 1000mg、50mg 至 500mg、100mg 至 500mg、200mg 至 500mg、300mg 至 500mg 或 400mg 至 500mg。因此,当每天施用两次时,合适的成人的单剂量为 0.5mg 至 2500mg、0.5mg 至 500mg、5mg 至 500mg、25mg 至 250mg、50mg 至 250mg、100mg 至 250mg、150mg 至 250mg 或 200mg 至 250mg。可容易地使单位剂量制剂适合多次给药。

[0166] 在具体的实施方案中,伊非曲班的单位剂型是包含约 450mg 伊非曲班的单个胶囊或每个包含约 225 毫克伊非曲班的两个胶囊。

[0167] 除了上文描述的这些代表性剂型外,制药学上可接受的赋形剂和载体以及剂型对于本领域的技术人员通常是已知的,并包括于本发明中。应当理解,任何具体患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用的具体化合物的活性、患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食以及施用时间、排泄速率、联合用药、治疗医师的判断、被治疗的具体疾病的严重性。活性成分的量还取决于组合物中的具体化合物和其他治疗剂(如果存在)。

[0168] 如本文所述的,诸如 TP 拮抗剂的本发明的抗血栓形成剂可与一种或更多的其他抗血栓形成剂或药剂联合使用,其包括,例如 TP 拮抗剂、血栓烷拮抗剂、ADP 受体拮抗剂、或 CD39 调节剂。当联合使用时,应当理解,可使用较低剂量的一种或更多的联合的抗血栓形成剂,实现期望的效果,因为两个或更多的抗血栓形成剂可协同或增加作用。因此,当单独施用抗血栓形成剂时,治疗有效剂量的一种或更多种联合的抗血栓形成剂可对应于少于 90%、少于 80%、少于 70%、少于 60%、少于 50%、少于 40%、少于 30%或少于 20%的治疗有效的剂量。

[0169] 通过相同的施用途径或通过不同的施用途径,可以同时或不同时施用两种或更多的抗血栓形成剂。例如,为了调节剂量计划,可分别地、以个体剂量单位、同时或以不同的协调时间施用抗血栓形成剂。可以以单独的单位剂型、和上文所述类似的方法分别配制各自的物质。然而,抗血栓形成剂的固定组合更方便,且是优选的,特别是口服施用的片剂或胶囊形式。

[0170] 因此,本发明还提供包括两种或更多抗血栓形成剂的单位剂量制剂,其中当联合施用,每一血栓形成剂以治疗有效的量存在。

[0171] 在具体的实施方案中,向患者提供伊非曲班和一种或更多的另外的抗血栓形成剂。另外,本发明包括联合单位剂量制剂,其包含伊非曲班和一种或更多另外的抗血栓形成剂。例如,本发明的方法可包括联合其他 TP 拮抗剂或 ADP 受体拮抗剂向患者提供伊非曲班。在具体的实施方案中,联合 P2Y₁₂ 抑制剂、氯吡格雷、普拉格雷或坎格雷洛,提供伊非曲班。在具体的实施方案中,以之前指出与阿司匹林联合使用时另外的抗血栓形成剂有效的量,提供所述另外的抗血栓形成剂(与伊非曲班或其他抗血栓形成剂联合)。

[0172] 在某些实施方案中,以约 10mg 至约 1000mg,并优选约 25mg 至约 600mg,并最优选约 50mg 至约 100mg 范围的每日口服剂量提供氯吡格雷。在一具体的实施方案中,向患者每天提供约 400mg 至 500mg 的伊非曲班和约 50mg 至 100mg 的氯吡格雷。在一相关的实施方案中,向患者每天提供约 200mg 至 400mg 的伊非曲班和约 25mg 至 50mg 的氯吡格雷。在一具体的实施方案中,向患者每天提供约 450mg 的伊非曲班和约 75mg 的氯吡格雷(例如,

Plavix®)。

[0173] 在某些实施方案中,提供如 1997 PDR(250mg/片)设计的每日剂量的噻氯匹定,尽管根据本发明,可使用的每日剂量为约 10mg 至约 1000mg,优选约 25mg 至约 800mg。在一具体的实施方案中,向患者每天提供约 400mg 至 500mg 的伊非曲班和 250mg 至 750mg 的噻氯匹定。在一相关的实施方案中,向患者每天提供约 200mg 至 400mg 的伊非曲班和 100mg 至 250mg 的噻氯匹定。在一具体的实施方案中,向患者每天提供约 450mg 的伊非曲班和约 500mg 的噻氯匹定(例如,Tidclid®)。

[0174] 在某些实施方案中,每天提供每日剂量为 1mg 至 100mg 或每天约 10mg 的普拉格雷。在一具体的实施方案中,向患者每天提供约 400mg 至 500mg 的伊非曲班和约 1mg 至 100mg 的普拉格雷。在一相关的实施方案中,向患者每天提供约 200mg 至 400mg 的伊非曲班和 1mg 至 5mg 的普拉格雷。在一具体的实施方案中,向患者每天提供约 450mg 的伊非曲班和约 10mg 的普拉格雷。

[0175] 本发明还提供了包含伊非曲班和一种或更多另外的抗血栓形成剂的单位剂量,其包括任何本文所描述的另外的抗血栓形成剂。在具体的实施方案中,另外的抗血栓形成剂是 ADP 受体拮抗剂。在具体的实施方案中,另外的抗血栓形成剂是 P2Y₁₂ 抑制剂。在具体的实施方案中,本发明的单位剂量包含每日剂量的伊非曲班和每日剂量的另外的一种或更多的抗血栓形成剂。可选地,单位剂量包括抗血栓形成剂每日剂量的一部分,如每日剂量 50%,以便可以以两个单位剂量使用每日剂量,例如,同时或不同时。

[0176] 仅以示例并非限制的方式提供下述实施例。本领域的技术人员将容易地认出多种非关键的参数,所述参数可以改变或修饰,得到基本类似的结果。

实施例

[0177] 实施例 1:伊非曲班和阿司匹林在正常志愿者中的抗血栓形成活性

[0178] 向正常志愿者(n = 10)的全血中掺入(在体外添加)的伊非曲班表现出与阿司匹林类似的抗血栓形成活性(最少 5 天,325mg/天;图 3)。通过灌流用 Factor Xa(10 μM)抑制剂抗凝的全血流过人胶原蛋白包被的 III 型灌流槽,进行实验。在体外使用 Rhodamine 6G(终浓度为 1.25 μg/ml)荧光标记血小板,并通过使用荧光显微镜测量募集于胶原蛋白表面的荧光血小板的量,实时监控血栓的形成。结果表示于图 3 中。

[0179] 实施例 2:ADP 调节剂的效果

[0180] 然后相对于掺入用氯吡格雷处理(75mg/天,两周)的正常志愿者(n = 10)的全血的伊非曲班的抗血栓形成效果,研究 ADP 调节剂的效果,这可利用灌流槽装置观察。在氯吡格雷背景下,伊非曲班(浓度范围为 30nM 至 1 μM)以与阿司匹林相同的程度抑制血栓的形成,如图 4 所述。

[0181] 实施例 3:PDG₂ 在破坏血栓稳定中的作用

[0182] 向预制成的血栓添加 TP 拮抗剂引起去血栓形成(图 5A)。因为 U46619(TXA₂ 模拟物)能促进血栓的稳定性(图 5B),结论是,维持稳定的血栓需要通过 TP 的持续的 TXA₂ 诱导的信号传导(图 5B)。还令人惊奇地发现,之前的阿司匹林处理抑制了 TP 拮抗剂的去血栓形成活性。加入生理学浓度的 PDG₂,在含阿司匹林血液中诱导了完全的去血栓形成活性。

[0183] 以上结果的讨论

[0184] 之前的体内研究已经表明,当所述血栓烷途径被阻断时,COX-1 抑制剂部分地抑制了获得的抗血小板活性。Gresele 及其合作者发现吡啶美辛阻断了达唑氧苯 (dazoxiben) (血栓烷合酶抑制剂) 促进 BM13. 177 (血栓烷受体拮抗剂) 的出血时间延长活性的能力 (参见, Gresele P., et al., J. Clin. Invest. 80 :1435-45 (1987))。Fitzgerald 及其同事证明,阿司匹林抑制了狗冠状动脉中闭塞时间的延长,其是通过联合施用 U63, 557a (血栓烷合酶抑制剂) 与 L636. 499 (血栓烷受体拮抗剂) 实现的 (参见, Fitzgerald, D. J., et al., J. Clin. Invest. 82 :1708-13 (1988))。血小板文献中长久以来公认,当阿司匹林阻断 TXA₂ 的产生时,其是促血栓形成介质,但其也降低了诸如 PGD₂ 的抗血栓形成介质的活性 (PGD₂ 是 COX-1 产生的血小板抑制性前列腺素的一种)。现在令人惊讶地发现 PGD₂ 是潜在的内源去血栓形成剂 (图 5C),其作用不被 TP 调节剂阻断。上文所述的结果表明,TP 拮抗作用所实现的去血栓形成活性是由于诸如 PGD₂ 的稳定性的内源 COX-1 依赖性抑制剂导致的。已知 PGD₂ 实现血小板反应性的机制,该机制涉及血小板腺苷酸环化酶的激活 (参见, Cooper B., et al., Blood 54 :684-93 (1979)),其是 P₂Y₁₂ 抑制剂共享的途径。因此,这些数据预示通过 TP 拮抗剂逆转血栓形成。

[0185] 患有冠状动脉疾病患者所用的现有技术的慢性抗血小板治疗包括阿司匹林和氯吡格雷的联合。评估了在直接 TP 拮抗剂 (伊非曲班,在第二周的末尾掺入全血中) 的存在下,使用氯吡格雷 (75mg/天,2周) 的 12 个健康个体的抗血栓形成特性,并将其与通过联合治疗 (使用 3 周的 75mg/天的氯吡格雷加第三周使用的 325mg/天的阿司匹林) 获得的特性比较。试验数据显示伊非曲班和阿司匹林的效果与氯吡格雷的抗血栓形成活性协同作用,并预示了在 P₂Y₁₂ 拮抗作用的背景下,TP 拮抗剂与阿司匹林比较至少不劣等 (图 4)。

[0186] CLARITY 研究已经表明,某些益处与在具有 ST 段抬高的急性心肌梗死 (AMI) 患者中使用氯吡格雷 (梗死相关动脉的通畅率的改善和局部缺血并发症的减少) 相关 (参见, Sabatine M. S., et al. NEJM 352 :1179-89 (2005))。但是,氯吡格雷不能逆转缩短的 ST 段抬高可能表明,氯吡格雷的活性代谢物 (氯吡格雷是要求肝代谢以产生阻断 P₂Y₁₂ 的活性代谢物的前体药物) 不能达到诱导去血栓形成所需要的浓度。因此,预计快速起效的 TP 调节剂将对用氯吡格雷治疗的 AMI 患者提供更高的保护。

[0187] TP 调节剂或 TXA₂ 抑制剂的一个主要优势在于,它们不影响血栓形成和炎症的内源负调节剂的合成。实际上,TP 抑制剂和混合的合酶 /TP 拮抗剂不减少 (并潜在地增加) PGD₂ 和 PGE₂ 的水平。因此预计患有冠状动脉疾病的阿司匹林耐受的和阿司匹林不耐受的哮喘患者将从 TP 拮抗剂的保护效果无相关风险地受益。

[0188] 实施例 4 :吡啶美辛或伊非曲班与 P₂Y₁₂ 拮抗剂联合的抗血栓形成效果

[0189] 在本研究中,研究了体外掺入全血的吡啶美辛 (10nM 至 10uM)、媒介物对照和伊非曲班 (10nM 至 1uM) 的抗血栓形成和抗凝集效果,所述全血包含固定浓度的直接 P₂Y₁₂ 拮抗剂。P₂Y₁₂ 是血小板表面的 2 中 ADP 受体中的一种,其是氯吡格雷的活性代谢物的靶标。

[0190] 在实时血栓形成灌流槽装置中进行本实验。在该系统中,使用胶原蛋白包被的灌流槽,以动脉剪切率,研究了通过 Factor Xa 抗凝集的全血的灌流所引发的实时血栓形成过程。对于直接 P₂Y₁₂ 拮抗剂所实现的血栓形成过程的抑制,预计吡啶美辛和伊非曲班提供另外的血栓形成过程的抑制。

[0191] 以花生四稀酸 (200 μ M 至 1mM)、U46619 (TP 激动剂) (0.5 μ M 至 5 μ M) 和胶原蛋白

(约 4 μ g/ml) 作为血小板激动剂,进行 PRP 诱导的血小板凝集。对于胶原蛋白诱导的血小板凝集的直接 P₂Y₁₂ 拮抗剂所获得的凝集过程的抑制,预计吲哚美辛和伊非曲班提供另外的凝集过程的抑制。

[0192] 实施例 5:伊非曲班和阿司匹林与氯吡格雷在体内联合的抗血栓形成效果

[0193] 使用 WT 和 P₂Y₁₂ 杂合小鼠或用氯吡格雷处理的 WT 小鼠体内评估伊非曲班和阿司匹林的抗血栓形成活性。结果将证明在体内, P₂Y₁₂ 拮抗剂与 TP 拮抗剂的联合可提供与 P₂Y₁₂ 拮抗剂和阿司匹林类似的防止凝块形成的保护。

[0194] 所用的方法是活体显微镜检查法。在该系统中,通过局部应用事先用三氯化铁浸湿的滤纸实施对肠系膜动脉的损伤。使用与电脑连接的倒置荧光显微镜实时监控荧光标记的血小板在损伤的血管壁处的募集。预计伊非曲班和阿司匹林在野生型动物中表现出类似的抗血栓形成活性,并在 P₂Y₁₂ 杂合动物中表现出完全抑制。

[0195] 将实施胃肠出血的体内监控和白细胞三烯水平的测定。预计白细胞三烯将随着阿司匹林治疗而增加,而在伊非曲班处理过的动物中保持不变。

[0196] 实施例 6:吲哚美辛或伊非曲班与氯吡格雷联合在阿司匹林不耐受的患者中的抗血栓形成效果

[0197] 进行媒介物对照、吲哚美辛 (10nM 至 10 μ M) 以及伊非曲班 (10nM 至 3 μ M) 抗血栓形成和抗凝集效果的剂量反应研究,所述媒介物对照、吲哚美辛以及伊非曲班体外掺入用氯吡格雷 (75mg/天最少 5 天, n \geq 10) 处理之前和之后的阿司匹林不耐受个体的血液中。在动脉剪切率条件下,以实时灌流槽分析进行试验。预计伊非曲班和吲哚美辛将增加氯吡格雷所实现的抑制程度。本研究的目的是证明通过使用 TP 拮抗剂可以在阿司匹林不耐受性的个体中实现另外的保护。吲哚美辛是用于体外代替阿司匹林的 COX-1 抑制剂(由于技术原因,在体外不能使用阿司匹林,或因为评价了阿司匹林不耐受的患哮喘 (AIA) 个体,在体内不能使用阿司匹林)。通过使用吲哚美辛,我们可以证实 COX-1 的抑制确实可以提供另外的抗血栓形成特性;然而,不耐受性阻碍了 COX-1 抑制剂的使用。

[0198] 和之前一样进行胶原蛋白、AA 和 U46619 诱导的血小板凝集。预计观察到与单独的氯吡格雷相比抑制的增加。

[0199] 实施例 7:伊非曲班在正常和阿司匹林敏感的或阿司匹林不耐受的患者中的耐受性、安全性和药物代谢动力学分析

[0200] 随之进行耐受性、安全性和 PD 分析。首先在正常志愿者(在基线和治疗后 5 天)中,然后在阿司匹林敏感的、阿司匹林不耐受的以及阿司匹林抵抗的个体中,评估伊非曲班的抗凝集和抗血栓形成活性。血浆中测试/达成的伊非曲班的剂量范围为 10nM 至 1 μ M。

[0201] 使用在动脉剪切率条件下、在存在和不存在固定剂量的 P₂Y₁₂ 拮抗剂的情况下进行的灌流槽系统,评估血栓形成过程,所述 P₂Y₁₂ 拮抗剂的剂量为表现出与正常志愿者中的氯吡格雷 (0.625 μ M 至 1.25 μ M) 等同的抗血栓形成活性。如上文那样,进行 U46619、AA 和胶原蛋白诱导的血小板凝集评估。

[0202] 在另外的个体中,还施用了 ADP 调节剂。监控阿司匹林不耐受性的病征和症状。单独或与 ADP 调节剂联合的 TP 调节剂不诱导阿司匹林敏感性或不耐受性或抵抗的病征和症状。

[0203] 实施例 8:伊非曲班在阿司匹林耐受的和阿司匹林敏感的患者中的抗血小板效果

[0204] 使用生理学的血小板激动剂,通过脱敏作用之后比较伊非曲班和阿司匹林的抗血小板效果,评估阿司匹林不耐受(AERD)的哮喘患者(AIA)和健康志愿者的血栓形成特性,基本上如实施例1所述。

[0205] 使用用 Fxa 抑制剂(10 μ M 034)抗凝的并灌流通过胶原蛋白包被的毛细管(1100/秒)的血液,进行实时灌流槽分析(RTTP)。使用荧光显微镜检测荧光标记(R6G)的血小板,实时监控胶原蛋白表面的血栓形成。

[0206] 通过标准程序,用胶原蛋白或花生四烯酸启动血小板凝集,进行透光率集合度测定(LTA)。

[0207] 阿司匹林脱敏作用之前(+/-伊非曲班,体外掺入)和之后进行分析。

[0208] 如图7所示,当使用灌流槽分析时,伊非曲班与阿司匹林相比,在健康志愿者(图7A)中和AERD患者(图7B)中都具有明显的抗血栓活性。

[0209] 在胶原蛋白诱导的血小板凝集分析中,伊非曲班还在健康志愿者以及AERD患者中都表现出明显的抗凝集活性(图8)。特别是,在浓度大于100nM时,伊非曲班在正常志愿者(图8A)中以及AERD患者(图8B)中,都再现了阿司匹林对胶原蛋白诱导的血小板凝集和血栓形成的效果。

[0210] 使用SQ29548,其是直接作用的TP拮抗剂,和特波格雷,其是TP和TxA合酶的混合抑制剂,证明了其他TP拮抗剂抑制血栓形成的能力。如使用灌流槽检测(RTTP)所测定的,体外掺入的SQ29548和特波格雷在AERD患者(图9)中都提供了与阿司匹林(脱敏作用后)水平类似的血栓形成抑制。

[0211] 使用花生四烯酸诱导的血小板凝集分析,还证明了在健康志愿者和AERD患者中,伊非曲班与阿司匹林相比的抗凝集活性(图10A和10B)。

[0212] 应当理解,本文所述的实施例和实施方案仅出于说明的目的,并且本领域技术人员根据所述的实施例和实施方案的启示可作出各种修饰或变化,并包括于本申请的精神和范围以及所附的权利要求的范围内。出于所有目的,特此将本文引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用全文并入。

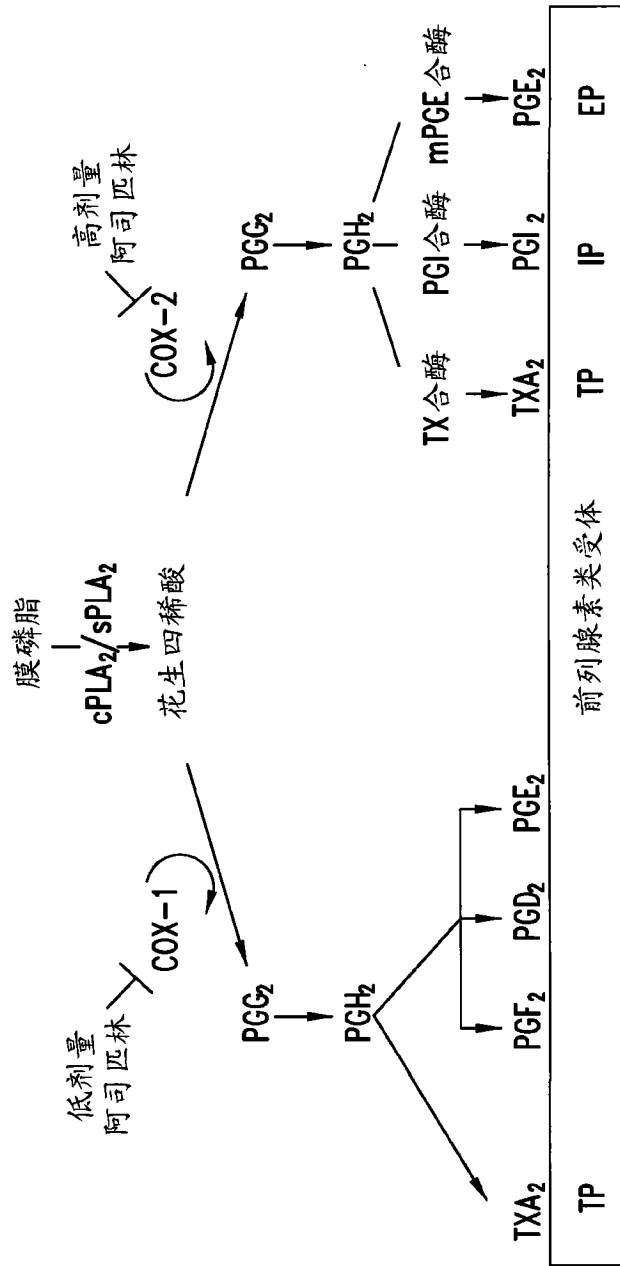


图 1

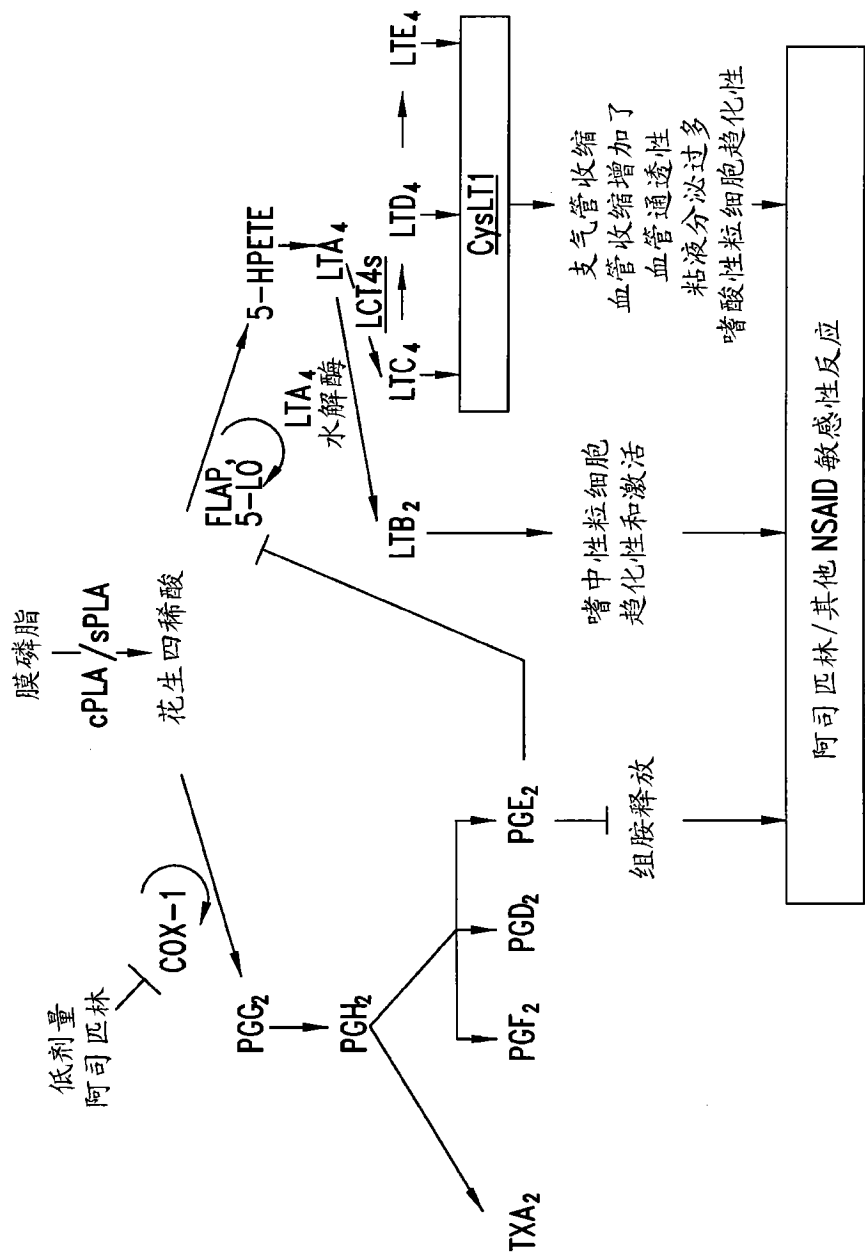


图 2

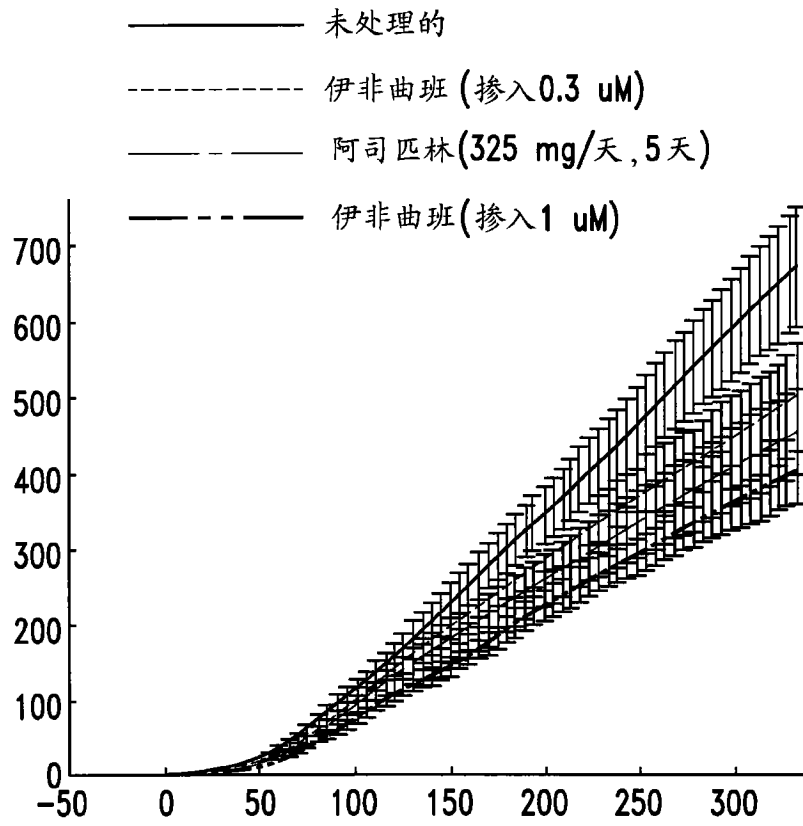


图 3

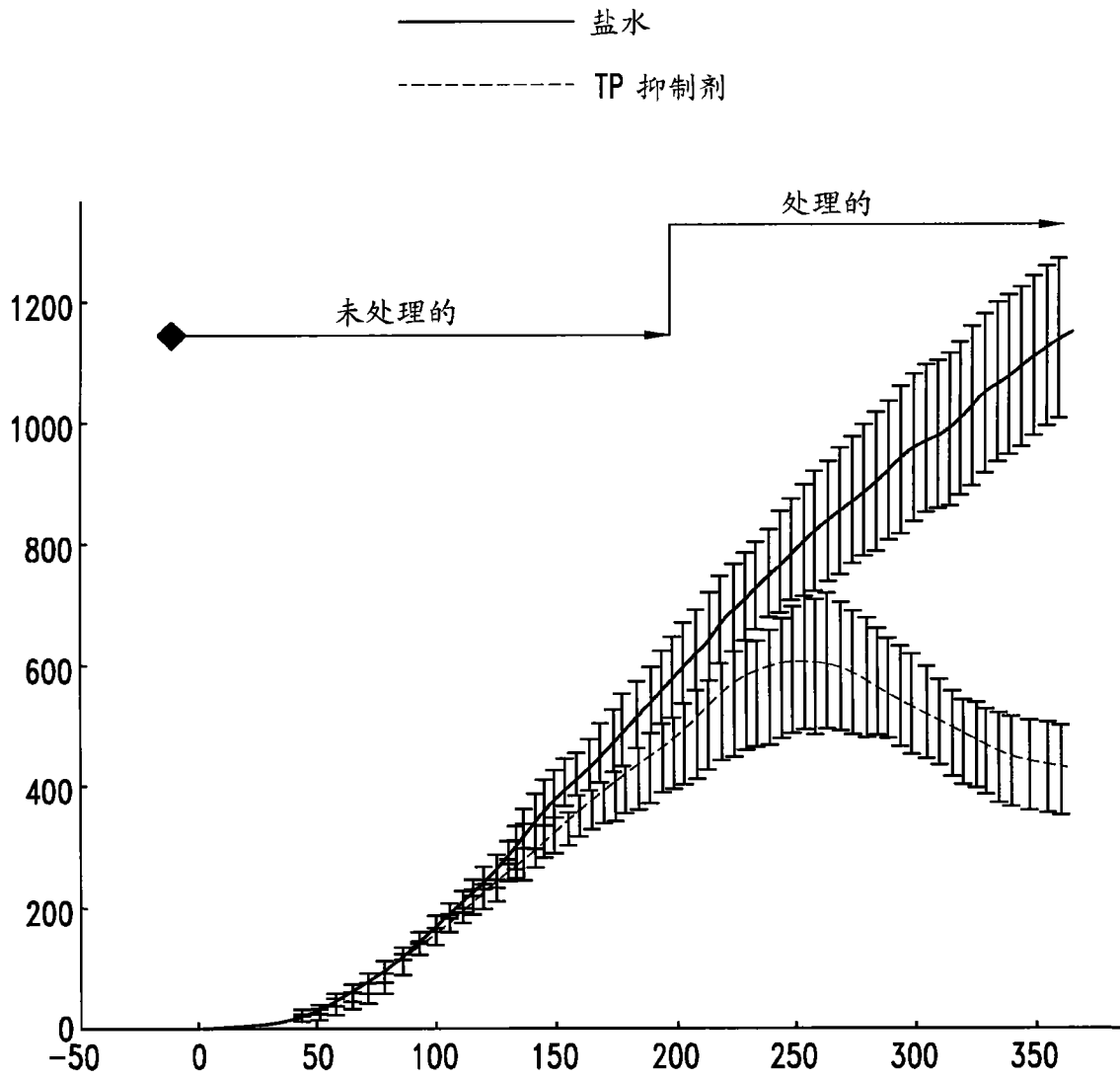


图 5A

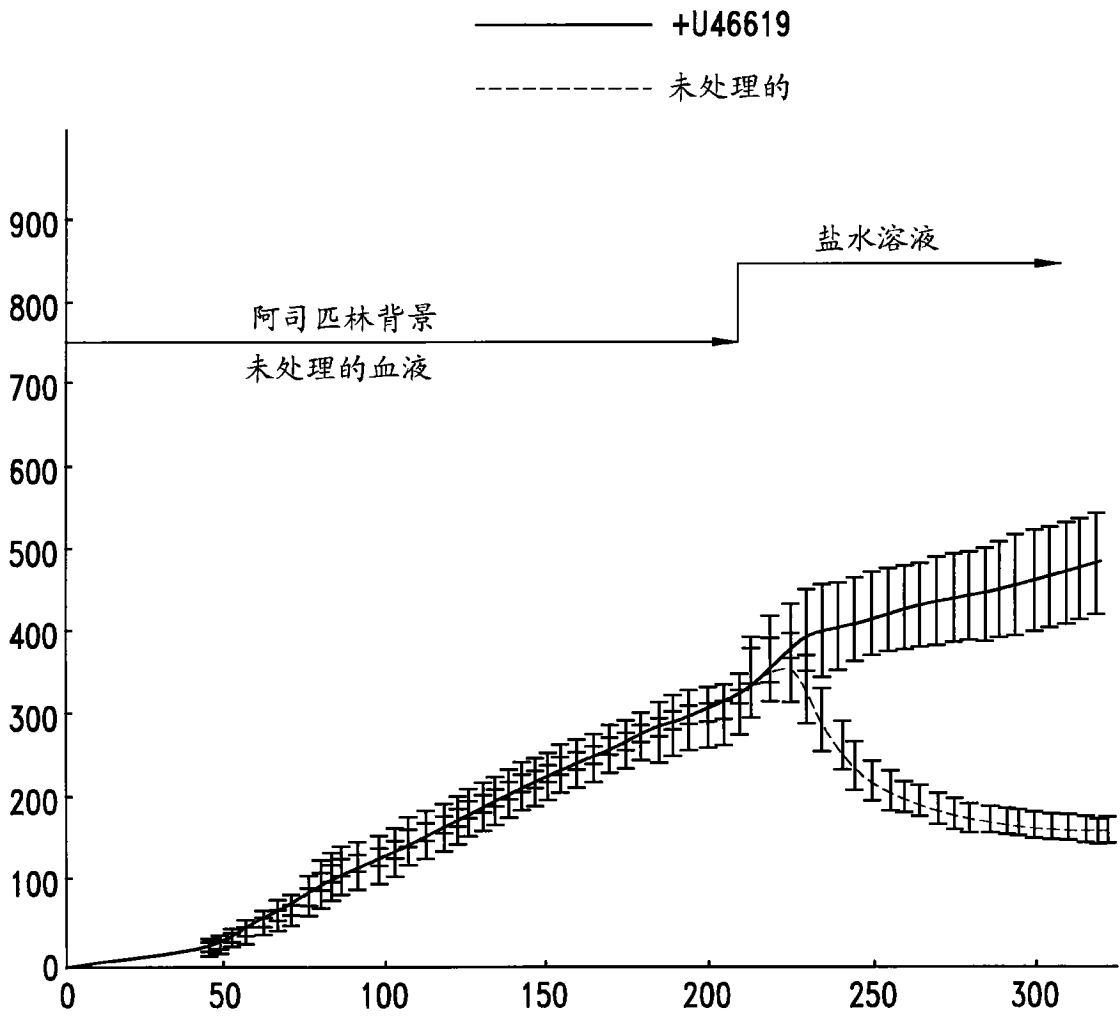


图 5B

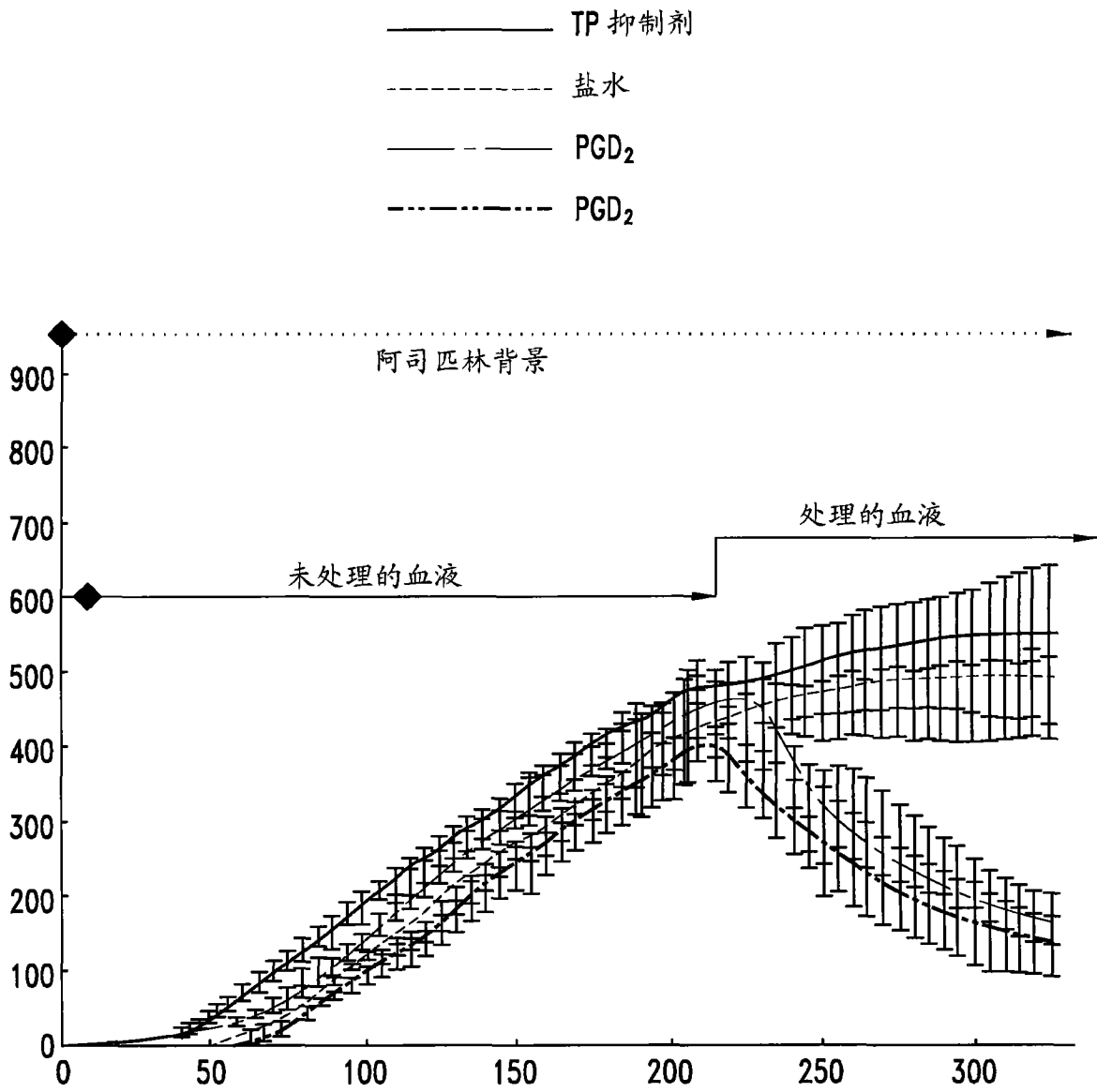


图 5C

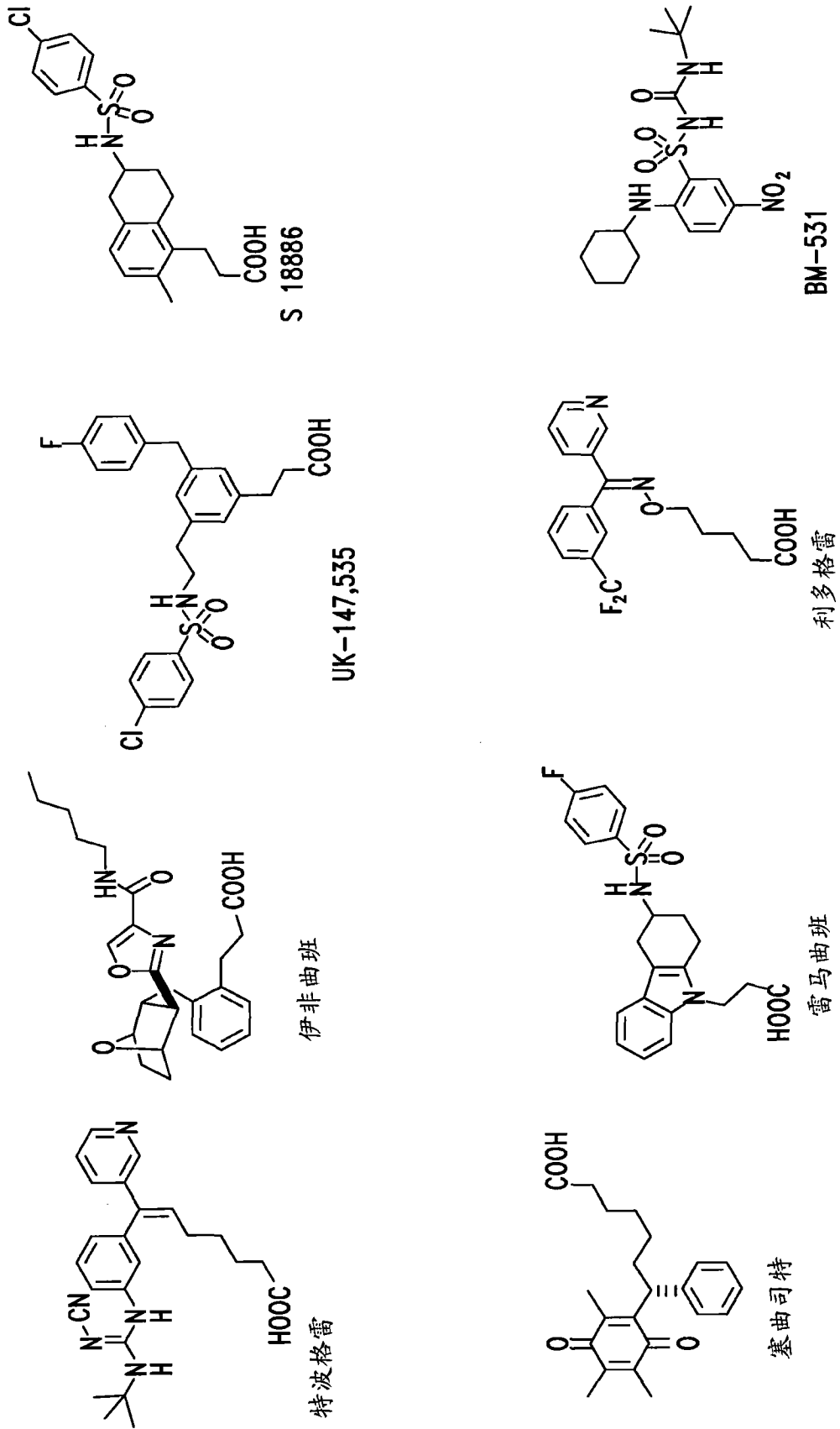


图 6

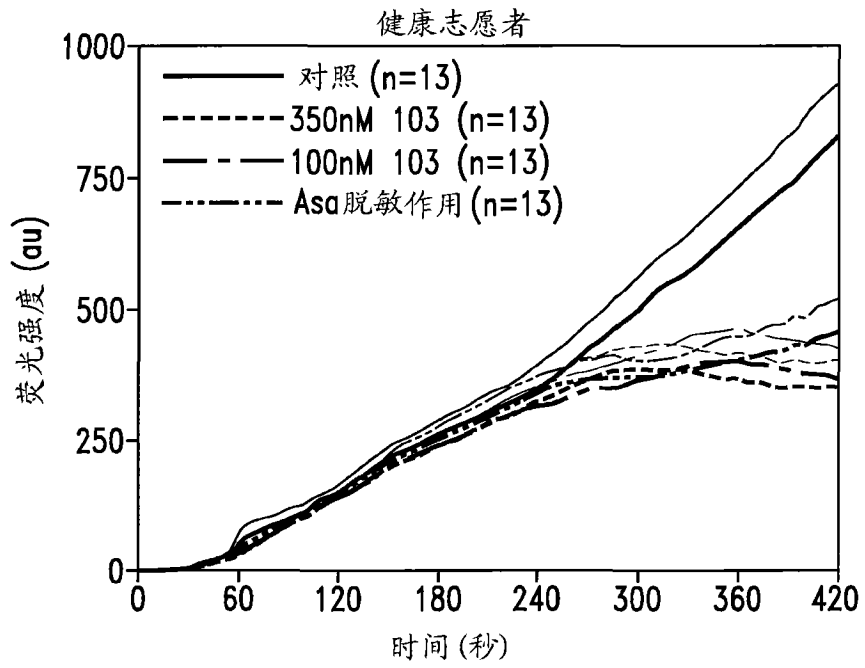


图 7A

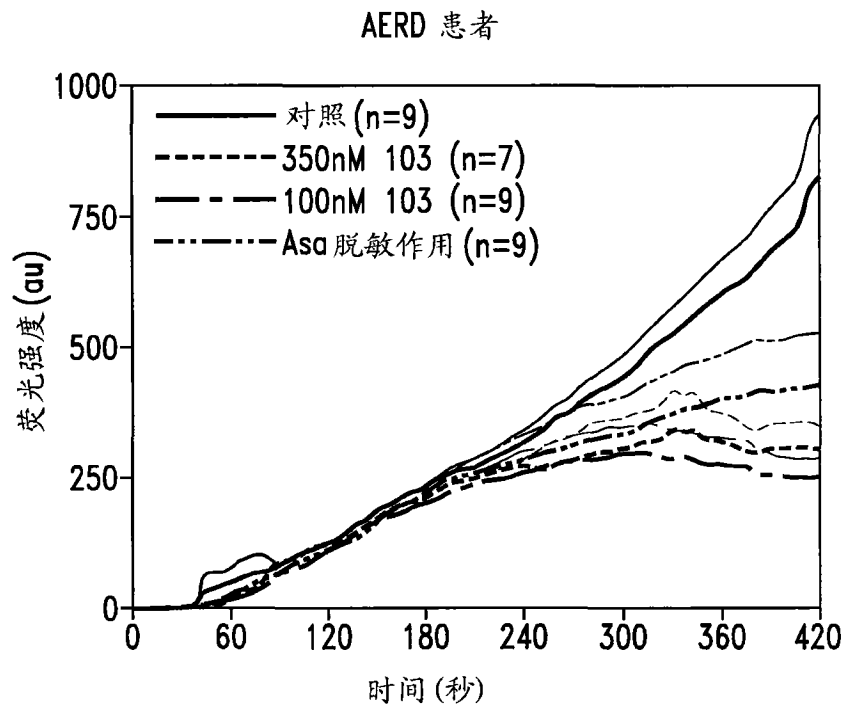


图 7B

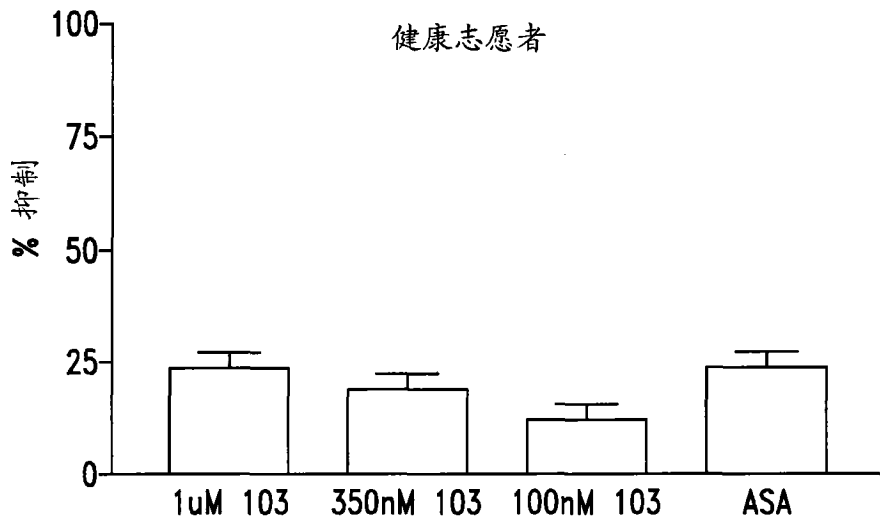


图 8A

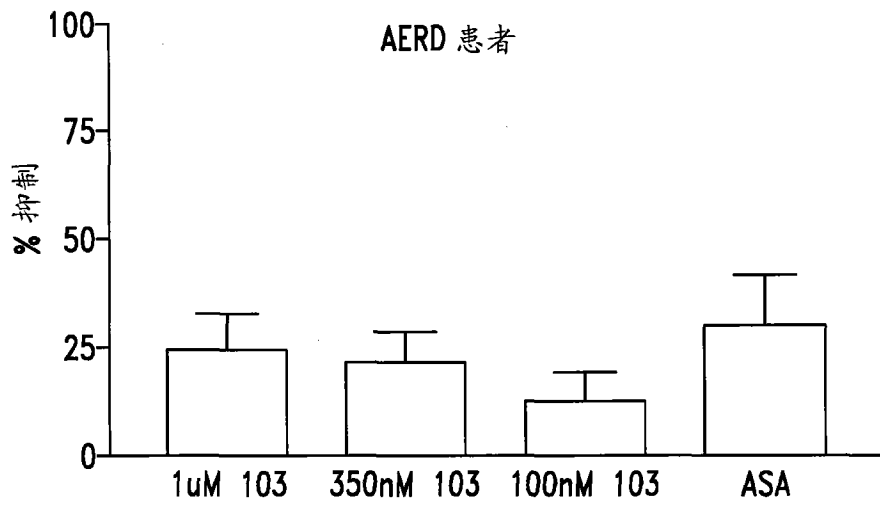


图 8B

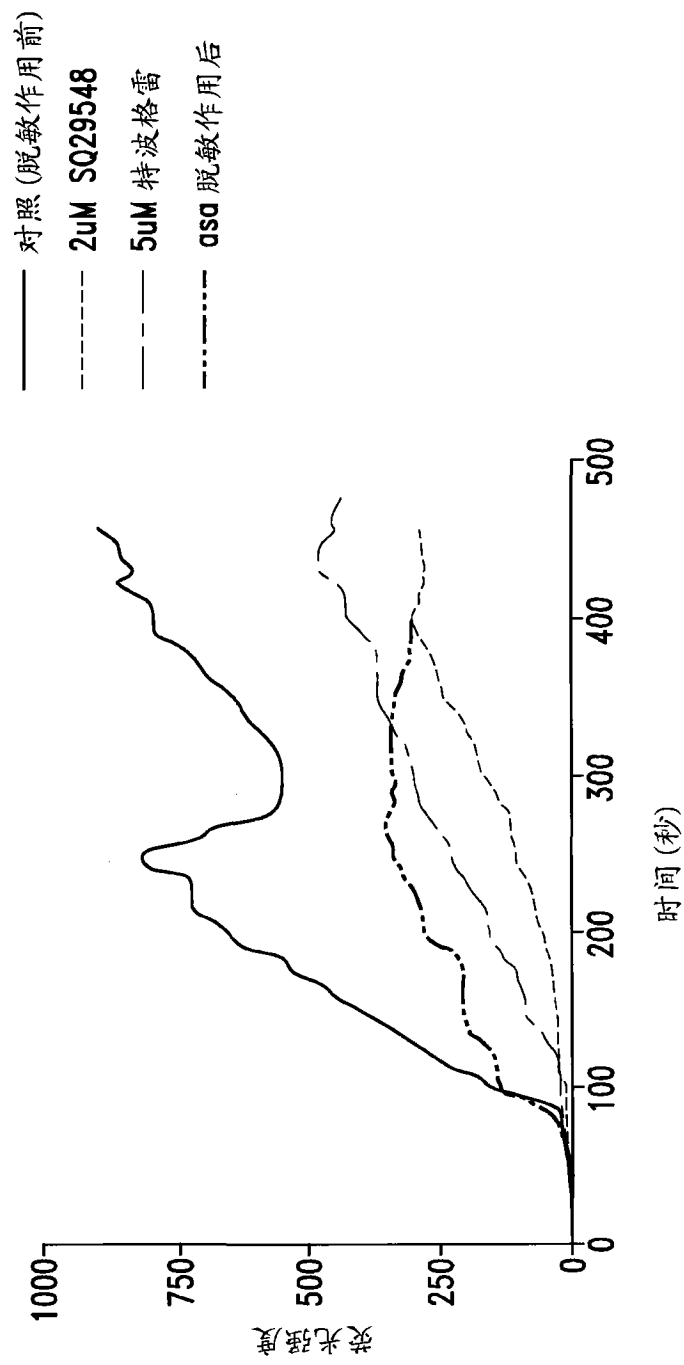


图 9

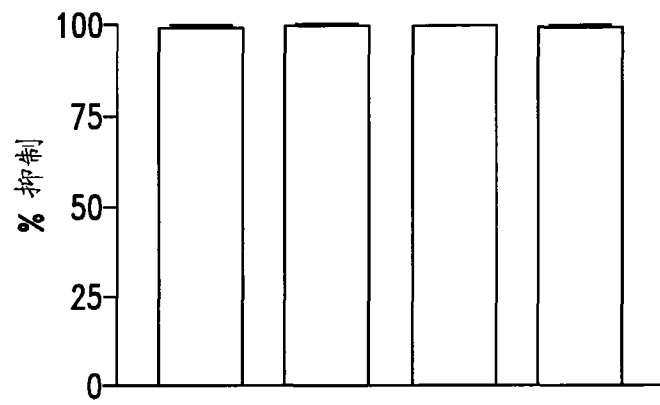


图 10A

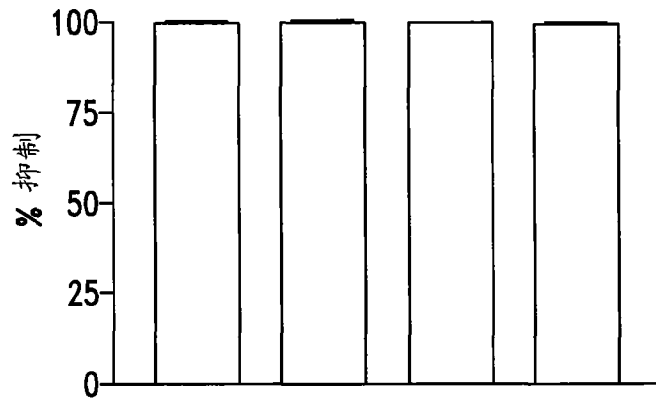


图 10B