



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118574627 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 30

(21) 申请号 202380017990.7

(22) 申请日 2023.01.18

(30) 优先权数据

22152809.4 2022.01.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/051102 2023.01.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/139108 EN 2023.07.27

(71) 申请人 英沃克斯比利时公司

地址 比利时迪彭贝克

(72) 发明人 伊莎贝尔·奥利·马钱德·塞奎

拉·洛佩兹·贝拉奥·贝洛

尤尔根·拉威尔特

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

专利代理师 王芬 杨国强

(51) Int.Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书23页 附图5页

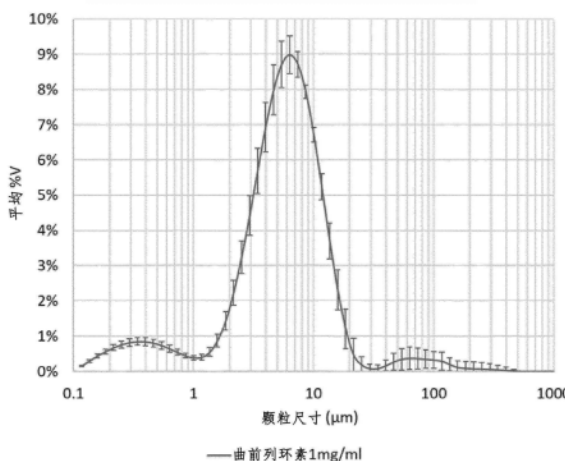
(54) 发明名称

用于肺高压的治疗的曲前列环素

(57) 摘要

本发明提供了用于被诊断为肺高压或有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的治疗方法中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述治疗包括以下步骤:i)向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和ii)向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于所述第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的所述第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的所述第一浓度,并且其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

整个喷雾持续时间的平均颗粒尺寸分布-曲前列环素
基于T分布的95% CI



1. 一种用于被诊断为肺高压的受试者的肺高压的治疗或用于有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的预防的包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的药物产品,所述治疗或预防包括以下步骤:

i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及

ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

2. 用于被诊断为肺高压的受试者的肺高压的治疗方法或者用于有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述方法包括以下步骤:

i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及

ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

3. 根据权利要求1所述的用于所述用途的药物产品或者根据权利要求2所述的用于所述用途的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述治疗进一步包括以下步骤:

iii) 施用气溶胶化形式的第三液体组合物,以用于第二治疗期之后的第三治疗期,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

其中,所述第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第三浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度;并且

其中,使用软雾吸入器使所述第三液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约1mg/mL至约3mg/mL的范围内选择。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其

药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约2mg/mL至约4mg/mL的范围内选择。

6.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约3mg/mL至约6mg/mL的范围内选择。

7.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和任选的所述第三液体组合物各自是包含水性溶剂或溶剂混合物的水性溶液。

8.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和任选的所述第三液体组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

9.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述第一治疗期的持续时间在从约1天至约15天的范围内选择。

10.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述第二治疗期的持续时间在从约1天至约15天的范围内选择。

11.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在所述第一治疗期期间的单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约10 μ g至约25 μ g、优选从约15 μ g至约20 μ g的范围内选择。

12.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在所述第二治疗期期间的单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约25 μ g至约50 μ g、优选从约30 μ g至约40 μ g的范围内选择。

13.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在所述第三治疗期期间的单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约40 μ g至约70 μ g、优选从约45 μ g至约60 μ g的范围内选择。

14.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在所述第一治疗期、第二治疗期和任选的第三治疗期期间,单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量通过在软雾吸入器的单次启动时每次以一次呼吸来施用,在所述软雾吸入器单次启动时分配单次计量剂量的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

15.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在所述第一治疗期期间以从约40 μ g至约100 μ g的范围内选择的日剂量向所述受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

16.根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在所述第二治疗期期间以从约100 μ g至约200 μ g的范围

内选择的日剂量向所述受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 在所述第三治疗期期间以从约160 μ g至约280 μ g的范围内选择的日剂量向所述受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和任选的所述第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物是曲前列环素钠。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述软雾吸入器适于产生具有平均速度为1.0m/s至2.5m/s、优选1.3m/s至2.1m/s的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的气溶胶或气溶胶羽流。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述软雾吸入器适于在大气压下容纳包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述软雾吸入器适于通过完全机械的机械装置、优选通过不包括电手段的机械装置, 使包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物气溶胶化。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述软雾吸入器包括喷嘴, 所述喷嘴用于包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的气溶胶化。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述软雾吸入器包括泵送单元, 所述泵送单元适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的工作压力, 所述工作压力在从约50巴至约350巴的范围内。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述软雾吸入器是具有至少一个喷嘴的冲击型软雾吸入器, 所述喷嘴具有至少两个喷射通道, 所述至少两个喷射通道适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的至少两股射流, 所述至少两股射流相交以产生气溶胶。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的用于所述用途的药物产品或者曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物, 其中, 所述软雾吸入剂是手持式吸入装置, 用于递送雾化医学活性气溶胶以用于吸入疗法, 其包括

(a) 外壳, 所述外壳具有面向使用者侧;

(b) 冲击型喷嘴, 所述冲击型喷嘴用于通过至少两个液体射流的碰撞产生雾化气溶胶, 所述喷嘴牢固附连到所述外壳的面向使用者侧, 从而相对于所述外壳是固定的;

(c) 储液器, 所述储液器布置在所述外壳内; 以及

(d) 泵送单元,所述泵送单元布置在所述外壳内,所述泵送单元具有

-上游端,所述上游端与所述储液器流体连接;

-下游端,所述下游端与所述喷嘴流体连接;

其中,所述泵送单元适于将流体从所述储液器泵送至所述喷嘴;

其中,所述泵送单元进一步包括

(i) 具有上游端的立管,其中所述立管

-适于用作所述泵送单元中的活塞,并且

-牢固附连到所述外壳的面向使用者侧,从而相对于所述外壳是固定的;以及

(ii) 位于立管上游的中空圆柱,其中所述立管的上游端插入所述圆柱中,使得所述圆柱可在所述立管上纵向移动;

(iii) 可锁定设备,所述可锁定设备用于在锁定时储存势能并且在解锁时释放所储存的能量,所述设备布置在所述圆柱的外部并且与所述圆柱机械联接,使得将所述设备解锁导致所述圆柱朝向所述泵送单元的下游端的推进式纵向运动。

26. 一种对需要施用的受试者进行曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物吸入施用的方法,所述方法包括以下步骤:

i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及

ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中,所述受试者被诊断为肺高压或有发展为肺高压的风险。

28. 一种用于治疗患有肺高压的受试者的肺高压或者用于预防有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的方法,其中,所述方法包括根据权利要求26或权利要求27所述的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的吸入施用的方法。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述肺高压是肺动脉高压。

30. 根据权利要求29所述的方法或药物产品,其中,所述肺动脉高压是WHO第I组或WHO第III组的肺动脉高压。

31. 一种试剂盒,所述试剂盒包括

a) 第一液体组合物,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

b) 第二液体组合物,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和任选的

c) 第三液体组合物,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度,并且其中,任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第三浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度。

32. 根据权利要求31所述的试剂盒,其中,包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和任选的所述第三液体组合物分别在第一容器、第二容器和任选的第三容器中提供。

33. 根据权利要求31或32所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括第一软雾吸入器、第二软雾吸入器和任选的第三软雾吸入器,其中,每个软雾吸入器包含第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物中的一种。

34. 根据权利要求32所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括单个软雾吸入器,所述单个软雾吸入器适于相继地接收所述第一容器、第二容器和任选的第三容器。

35. 根据权利要求31至34中任一项所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括用于所述第一容器、所述第二容器和任选的所述第三容器的使用说明书。

用于肺高压的治疗的曲前列环素

技术领域

[0001] 本发明涉及曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的用于吸入施用的方法、组合物和试剂盒。此外,本发明涉及用于肺高压的治疗的包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的药物产品,以及包含不同浓度的曲前列环素溶液的试剂盒。

背景技术

[0002] 肺高压是肺血管内血压升高的一种医学状况。症状包括呼吸短促、昏厥、疲倦、胸痛、腿部肿胀和心跳频率增加。

[0003] 根据WHO分类,肺高压有五组,其中,这些组可分为其它亚组。例如,WHO第I组是指肺动脉高压(PAH),而WHO第III组是指由于肺疾病(例如,慢性阻塞性肺病,COPD)或慢性缺氧引起的肺高压。作为进一步的例子,WHO第IV组是指慢性动脉阻塞。

[0004] 根据患者诊断的肺高压的具体组或类型,有几种外科和药物治疗方法可用,后者包括施用血管活性物质(例如,内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶的活化剂和前列腺素或前列腺素类似物)。已经用于肺高压治疗的稳定的前列腺素类似物的例子是曲前列环素,其可以通过静脉内或皮下输注施用。虽然通过静脉内输注施用曲前列环素可能会增加感染和脓毒症的风险,但据报道,通过皮下输注施用曲前列环素带来相当大的疼痛。因此,作为替代方案,已经开发出用于吸入施用的曲前列环素制剂。

[0005] US2020/0171044 A1公开了一种治疗肺高压的方法,所述方法包括通过在一到三次呼吸中以15 μ g至90 μ g的剂量用特定的吸入装置向患有肺高压的人通过吸入施用治疗有效的单次事件剂量的包含曲前列环素或其药学上可接受的盐的制剂。所施用的制剂的曲前列环素的浓度分别为1mg/mL或2mg/mL。

[0006] R.Voswinkel等在Pulmonary Pharmacology&Therapeutics 22(2009),第50页至第56页中公开了使用特定的吸入装置在两次或三次呼吸中以1mg/mL和2mg/mL的浓度的液体制剂的形式施用30 μ g、45 μ g和60 μ g的曲前列环素。

[0007] K.S.Parikh等在J.Cardiovasc.Pharmacol.,第67卷,第4期,第322页至第325页中报道了一种复杂的滴定算法,最初达到最多三次呼吸,随后是6次呼吸,并且最后达到12次呼吸,包括每天四次的72 μ g的曲前列环素,而每次呼吸都施用固定量的6 μ g的曲前列环素。

[0008] 一种用于吸入的包含固体干粉形式的曲前列环素的药物产品(TYVASO DPI™, United Therapeutics Corp.)已在USA获得批准。然而,干粉的施用有几个缺点,包括,即由于在不同的容器中提供不同的干粉制剂因此处理复杂,干粉制剂的储存条件特殊且储存时间短,以及大量的废料。

[0009] 同样,对于唯一可商购的用于吸入的包含液体形式的曲前列环素的药物产品(TYVASO®, United Therapeutics Corp.),已经开发了一种复杂的剂量方案,其中,该药剂产品每天分四次单独、等间隔治疗环节给药。在治疗的初始阶段,通过每天四次的药剂产品的三次呼吸来施用所述药剂产品。该剂量每两周间隔增加另外的三次呼吸,达到每治疗环节九次呼吸的目标剂量,每天应用四次。

[0010] 这些复杂的剂量方案本身就存在由于人为失误而导致剂量过量或不足的风险,因为必须计算和记录持续增加的吸入呼吸的确切次数,或者必须确定正确的容器,这对患者(尤其是在病情严重时以及功能严重受限时)以及医务人员(如有必要)造成了巨大的负担。此外,由于包括多达12次吸入呼吸的多次每日吸入的频繁应用,这些方案和剂量计划导致相当大的吸入时间,这可能导致患者依从性差并导致患者停止治疗。此外,多次连续吸入动作可能会导致继发性不良反应,如咳嗽、喉咙疼痛等。

[0011] 因此,本发明的目的是提供用于曲前列环素的吸入施用的方法,该方法允许在治疗的所有阶段期间实施简化的施用计划(如果可能的话),并且相应地在减少的总每日吸入时间下减少剂量过量或不足的风险,并且在实施所需的吸入计划时相应地减少需要此类治疗的患者的负担。基于本发明的以下描述、实施例和权利要求,本发明的进一步目的将是清楚的。

发明内容

[0012] 在第一方面,本发明涉及对需要施用的受试者进行曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的吸入施用的方法,所述方法包括以下步骤:

[0013] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0014] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0015] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0016] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

[0017] 在另一方面,本发明提供了包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的药物产品,所述药物产品用于被诊断为肺高压的受试者的肺高压的治疗或者用于有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的预防,所述治疗或预防包括以下步骤:

[0018] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0019] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0020] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0021] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

[0022] 在第三方面,本发明提供了试剂盒,所述试剂盒包含

[0023] a) 第一液体组合物,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0024] b) 第二液体组合物,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和任选的

[0025] c) 第三液体组合物,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0026] d) 软雾吸入器;

[0027] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度,并且其中,所述任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第三浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度。

附图说明

[0028] 图1描绘了用冲击型软雾吸入器(impingement-type soft mist inhaler)使1mg/mL处于水中的曲前列环素溶液气溶胶化时产生的液滴尺寸分布(DSD)曲线。

[0029] 图2示出了用冲击型软雾吸入器使1mg/mL处于水中的曲前列环素溶液气溶胶化时产生的DSD曲线。所呈现的结果是120次设备驱动的平均DSD。

[0030] 图3示出了用冲击型软雾吸入器使5mg/mL处于水中的曲前列环素溶液气溶胶化时产生的DSD曲线。

[0031] 图4描绘了用冲击型软雾吸入器使5mg/mL处于水/乙醇(50%/50%(v/v))中的曲前列环素溶液气溶胶化时产生的DSD曲线。

[0032] 图5描绘了具有插入的容器的冲击型软雾吸入器的截面视图。

具体实施方式

[0033] 本发明人开发了用于使用软雾吸入器的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的吸入施用的显著改进和简化的方法。所述新的施用方法基于使用包含具有不同浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的多种液体组合物,所述液体组合物通过使用软雾吸入器进行吸入来施用。新的、改进的施用方法特别适合于肺高压的治疗,并允许更容易的给药和施用方案,同时随着时间的推移和跨越几个滴定治疗阶段增加曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的剂量。

[0034] 本发明的方法的优点包括但不限于,例如,a)减少每次施用的呼吸次数,b)更方便和更容易遵循的应用方案(通过在所有治疗阶段保持相同的剂量学),和c)更容易过渡到下一剂量水平(并因此过渡到下个过渡阶段)。本发明的方法的进一步优点包括但不限于改进的稳定性特征(特别是与干粉制剂相比时)、有利的储存要求和显著改进的适用性(例如,独立于受试者的实际状态或位置)。

[0035] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“处理/治疗(treatment)”是指向受试者施用化合物或组合物,以至少改善、减少或抑制受试者所经受的疾病、紊乱或病症(特别是肺高压)的现有体征或症状。

[0036] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“预防”是指向没有表现出疾病、紊乱或病症(特别是肺高压)的体征或症状,但在没有预防的情况下预期或预计可能表现出这些体征或症状的受试者预防性地施用化合物或组合物。预防性治疗可以至少减轻或部分改善预期的症状或体征。

[0037] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“气溶胶化(aerosolization)”是指将液体或液体组合物转化为此类液体或液体组合物的液滴,所述液滴小而轻,足以被携带在空气中以形成气溶胶。因此,如本文所用的术语“使…气溶胶化(aerosolizing)”或“气溶胶化的(aerosolized)”是指将液体或液体组合物转化为气溶胶的过程以及该过程的结果。

[0038] 如本文所用的术语“有效量”是指施用足以防止正在治疗的病症的症状的发生,或者足以使症状的恶化停止,或者足以治疗和缓解或至少减少症状的严重程度的相关化合物或组合物的量。有效量将以本领域技术人员能够理解的方式随患者年龄、性别、体重等而变化。

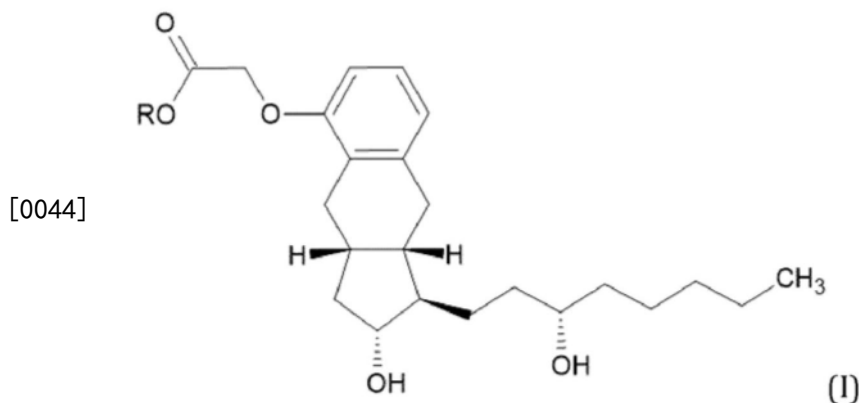
[0039] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“事件”是指治疗环节,在该治疗环节中,将一剂相关化合物施用于受试者/使一剂相关化合物被受试者吸入,而治疗环节可包括软雾吸入器的一次或多次启动。

[0040] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“剂量”是指在一次事件中施用于受试者的相关化合物的量。

[0041] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“治疗期”是指治疗阶段的持续时间,在该治疗阶段,受试者正在接受气溶胶化形式的包含特定浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的液体组合物。

[0042] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“受试者”或“个体”或“患者”可指任何需要治疗的受试者,特别是脊椎动物受试者,甚至更特别是哺乳动物受试者。合适的脊椎动物包括但不限于灵长类动物、鸟类、家畜动物(例如,羊、奶牛、马、驴、猪)、实验室试验动物(例如,兔、小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠)、伴侣动物(例如,猫、狗)和圈养野生动物(例如,狐狸、鹿、野狗)。优选的受试者、个体或患者是人,例如,男人或女人,尤其是年龄为从至少16岁或至少18岁(例如从18岁至约90岁或从约30岁至约80岁或从约40岁至约75岁)的成年男人或女人。

[0043] 曲前列环素(2-[[(1R,2R,3aS,9aS) -2-羟基-1-[(3S) -3-羟辛基]-2,3,3a,4,9,9a-六氢-1H-环戊烯并[g]萘-5-基]氧]乙酸;CAS Nr.81846-19-7)具有390.52g/mol的分子量和如下式(I,R=H)所示的化学结构:



[0045] 最重要的药学上可接受的盐包括但不限于曲前列环素钠(R=Na)和曲前列环素二

醇胺(曲前列环素二乙醇胺, $R=H_2N(C_2H_4OH)_2$)。此外,本文所述的曲前列环素的药学上可接受的衍生物包括但不限于曲前列环素的羧酸酯(有时也称为式(I)的曲前列环素的“酯前药”,其中,R是具有1个至约25个碳原子或约6个至约20个碳原子或约12个至约20个碳原子的脂肪烃残基,优选饱和的、无支链的烃残基),例如, $R=(CH_2)_{15}CH_3$ 的式(I)的曲前列环素棕榈酸酯(Treprostinil Palmitil)。

[0046] 根据第一方面,本发明涉及对需要施用的受试者进行曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的吸入施用的方法,所述方法包括以下步骤:

[0047] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0048] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0049] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0050] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

[0051] 本发明的方法特别适用于肺高压的治疗。因此,在一个实施方式中,本发明涉及如上定义的方法,其中,待治疗的受试者被诊断为具有肺高压。在特定的实施方式中,如上定义的方法是用于肺高压的治疗方法。在一些实施方式中,肺高压可以是特发性或原发性高血压,或者换言之,原因未知的肺高压或遗传性肺高压。在其它实施方式中,肺高压可以由已知的风险因素或潜在的疾病引起的继发性肺高压,例如,心脏和肺部疾病,如慢性缺氧、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺病、结缔组织疾病、门静脉高压、先天性心脏病、HIV感染、肺泡通气不足和其它疾病。因此,在特定的实施方式中,患有肺高压或有发展为肺高压风险的根据本发明待治疗的受试者被诊断为具有(先前存在的或共存的)肺病和心脏病或如上所述的其它风险因素。

[0052] 在一些实施方式中,所述肺高压是肺动脉高压,特别是WHO第I组肺高压中定义的肺动脉高压。在其它实施方式中,肺高压是与WHO第III组中定义的间质性肺病相关的肺高压(PH-ILD)。

[0053] 除了如上所述的根据本发明的第一方面的方法之外,在第二方面中,本发明涉及包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的药物产品,所述药物产品用于被诊断为肺高压的受试者的肺高压的治疗或用于有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的预防,所述治疗或预防包括以下步骤:

[0054] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0055] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0056] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第

二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0057] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

[0058] 在第三方面,本发明进一步涉及用于被诊断为肺高压的受试者的肺高压的治疗的方法或者用于有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述方法包括以下步骤:

[0059] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0060] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0061] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0062] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

[0063] 在第四方面,本发明提供了用于被诊断为肺高压的受试者的肺高压的治疗的方法或者用于有发展为肺高压风险的受试者的肺高压的预防的方法,其中,所述方法包括以下步骤:

[0064] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0065] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0066] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0067] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

[0068] 下面讨论的本发明的实施方式分别应用于本发明的方法、用于如上定义的肺高压的治疗方法的药物产品或曲前列环素,以及下面进一步定义的试剂盒。

[0069] 在特定的实施方式中,第一液体组合物中曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物足量以使第一治疗期期间所需的剂量可以用吸入(将在第一治疗期间施用的)完整剂量所需的少量吸入呼吸来施用,例如,通过约1次至约3次呼吸或通过约2次或3次呼吸,或通过单次呼吸吸入。

[0070] 在进一步的特定的实施方式中,第二液体组合物中曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物足量以使第二治疗期期间所需的剂量可以用吸入完整剂量所需的少量吸入呼吸来施用,例如,通过约1次至约3次呼吸或通过约2次或3次呼吸,或通过单次呼吸吸

入。在又进一步的特定的实施方式中,任选的第三液体组合物中曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度足以使任选的第三治疗期期间所需的剂量可以用吸入完整剂量所需的少量吸入呼吸来施用,例如,通过约1次至约3次呼吸或通过约2次或3次呼吸,或通过单次呼吸吸入。

[0071] 优选地,第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度比第一液体组合物的浓度高约1.5倍至约2.5倍或从约1.75倍至约2.25倍,或者换言之,第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度比第一液体组合物的浓度高从约50%至约150%或从约75%至约125%。在特定的实施方式中,第二液体组合物的浓度为第一液体组合物浓度的约两倍。

[0072] 肺高压的常见疗法包括缓慢增加曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的剂量(所谓的“滴定”效应),直到以最终维持剂量施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,所述最终维持剂量通常是第三剂量,但也可以是第二剂量。

[0073] 因此,在优选的实施方式中,本发明涉及如上所述的方法或用于方法的药物产品,或如上所述用于肺高压的治疗方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其进一步包括以下步骤:

[0074] iii)施用气溶胶化形式的第三液体组合物,以用于第二治疗期之后的第三治疗期,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0075] 其中,所述第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第三浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度;并且

[0076] 其中,使用软雾吸入器使所述第三液体组合物气溶胶化并将其施用于所述受试者。

[0077] 在特定的实施方式中,第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度比第一液体组合物的浓度高从约2倍至约4倍或从约2.5倍至约3.5倍,或者换言之,任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度比第一液体组合物的浓度高从约100%至约300%或从约150%至约250%。

[0078] 在又进一步的实施方式中,第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度达到与第一液体组合物中存在的量相比从约150%至约250%,或从约175%至约225%,或从约190%至约210%。

[0079] 在又进一步的实施方式中,任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度达到与第一液体组合物中存在的量相比从约200%至约400%,或从约250%至约350%,或从约290%至约310%。

[0080] 在一些实施方式中,第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第三浓度是曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度的约三倍。

[0081] 本发明的一个优点是与目前治疗方法(一旦达到治疗的维持剂量就需要多达9次呼吸或甚至多达12次呼吸)相比,在吸入过程中所需的呼吸次数显著减少。此外,在一些实施方式中,根据本发明的方法允许在整个治疗期间保持一个治疗环节的相同剂量学,或者换言之,在整个治疗期间的每次事件中用软雾吸入器的一次驱动来施用待施用的整个剂量。通过使用具有第一浓度、第二浓度和任选的第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受

的盐或衍生物的液体组合物,可以显著减少吸入过程中的呼吸次数。优选地,本发明的方法和和其它方面包括对于第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物,以相同的呼吸次数施用所述液体组合物。在本发明的特定的实施方式中,所述方法包括使用软雾吸入器使第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物气溶胶化并进行施用,并且每剂量(各自)以一次呼吸进行施用。

[0082] 然而,在进一步的实施方式中,也有可能在治疗期期间增加施用于受试者的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的剂量。在这些情况下,曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的(增加的)剂量可以通过增加每次事件的软雾吸入器的驱动次数来施用。

[0083] 在进一步的特定的实施方式中,本发明的方法和和其它方面包括使用相同的软雾吸入器对第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物进行气溶胶化和进行施用,而如该上下文中所用的术语“相同”指的是非常相同的软雾吸入器或相同的软雾吸入器的另一样本。这已经被证明是特别有益和令人惊讶的,因为生成包含显著不同的(增加的)量的溶解的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的气溶胶,鉴于这些液体组合物的不同物理化学性质,这是不可预期的。

[0084] 第一浓度、第二浓度和任选的第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的(绝对)浓度应足以用在几次呼吸中(例如,在约1次至约5次或至约4次或至约3次呼吸中,优选地,在一次呼吸中,对于在使用软雾吸入剂施用时施用一剂)的施用来提供足够量的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0085] 因此,在特定的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约1mg/mL至约5mg/mL或至约3mg/mL的范围内选择。在一些实施方式中,第一浓度在从约0.8mg/mL至约2mg/mL或从约1mg/mL至约2mg/mL的范围内选择。在特定的实施方式中,第一浓度在从约1.2mg/mL至约1.9mg/mL或从约1.4mg/mL至约1.8mg/mL,优选从约1.5mg/mL至约1.7mg/mL的范围内选择,例如,约1.6mg/mL。

[0086] 在进一步的特定的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约1.6mg/mL至约6mg/mL或从约2mg/mL至约6mg/mL的范围内选择。优选地,如上所概述,第二液体组合物中的曲前列环素的浓度为第一液体组合物的浓度的约两倍。在一些实施方式中,第二液体组合物的浓度在从约1.6mg/mL或从约1.8mg/mL或从约2mg/mL至约3.8mg/mL或至约4mg/mL的范围内选择。在特定的实施方式中,所述浓度在从约2.8mg/mL至约3.6mg/mL、优选从约3mg/mL至约3.4mg/mL的范围内,例如约3.2mg/mL。

[0087] 在进一步的特定的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约2.4mg/mL至约9mg/mL或从约3mg/mL至约9mg/mL的范围内选择。优选地,如上所

概述,任选的第三液体组合物中的曲前列环素的浓度为第一液体组合物的浓度的约三倍。在一些实施方式中,第三液体组合物的浓度在从约2.4mg/mL至约6mg/mL或从约2.6mg/mL或从约2.8mg/mL或从约3mg/mL至约6mg/mL的范围内选择。在特定的实施方式中,任选的第三液体组合物中的曲前列环素的浓度在从约3.2mg/mL至约5.0mg/mL,优选从约4.2mg/mL至约5.0mg/mL的范围内选择,例如,4.9mg/mL。

[0088] 在特定的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约1mg/mL至约3mg/mL的范围内选择,并且第二液体组合物中的曲前列环素的浓度是第一液体组合物中的曲前列环素的浓度的约两倍。在一些实施方式中,所述方法或药物产品包括如上定义的任选的第三液体组合物,其中,所述第三液体组合物中的曲前列环素的浓度是第一液体组合物中的曲前列环素的浓度的约三倍。

[0089] 在特定的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述方法包括:

[0090] i) 向受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0091] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及任选地

[0092] iii) 施用气溶胶化形式的第三液体组合物,以用于第二治疗期之后的第三治疗期,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0093] 其中,所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约1.2mg/mL至约1.9mg/mL或从约1.5mg/mL至约1.7mg/mL的范围内选择;并且其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约2.4mg/mL至约3.8mg/mL或从约3mg/mL至约3.4mg/mL的范围内选择,或者是第一组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度的约两倍;并且其中,所述任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约3.6mg/mL至约5.7mg/mL或从约4.2mg/mL至约4.9mg/mL的范围内选择,或者是第一组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度的约三倍。

[0094] 在一些实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在第一治疗期期间在单次事件中(即在软雾吸入器的单次启动时)施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约10 μ g至约25 μ g,优选从约15 μ g至约20 μ g的范围内选择。在这些实施方式中,第一液体组合物当以从约1.5mg/mL至约1.7mg/mL的浓度提供时优选以从约8.8 μ L至约13.3 μ L的量气溶胶化。在特定的实施方式中,在第一治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量约为18 μ g。

[0095] 在一些实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其

中,在第二治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约25 μ g至约50 μ g,优选从约30 μ g至约40 μ g的范围内选择。在这些实施方式中,第二液体组合物当以从约3.0mg/mL至约3.4mg/mL的浓度提供时优选以从约8.8 μ L至约13.3 μ L的量气溶胶化和施用。在特定的实施方式中,在第二治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量约为36 μ g。

[0096] 在一些实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在任选的第三治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约40 μ g至约70 μ g,优选从约45 μ g至约60 μ g的范围内选择。在这些实施方式中,任选的第三液体组合物当以从约4.5mg/mL至约4.9mg/mL的浓度提供时优选以从约8.8 μ L至约13.3 μ L的量气溶胶化和施用。在特定的实施方式中,在任选的第三治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量约为54 μ g。

[0097] 在一些实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在如上定义的第一治疗期、第二治疗期和任选的第三治疗期期间,单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在软雾吸入器的单次启动时每次以一次呼吸来施用,在所述软雾吸入器上分配单次计量剂量的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0098] 通常,在肺高压的治疗或预防中,曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物通常每天施用四次(即四次事件),每次施用之间通常约4小时。因此,曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的总日剂量是在单次事件中施用的单次给药剂量的约四倍。

[0099] 因此,在一些实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在第一治疗期期间以在从约40 μ g至约100 μ g(例如,从约60 μ g至约80 μ g)的范围内选择的日剂量向受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。在特定的实施方式中,在第一治疗期期间以约72 μ g的日剂量向受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0100] 在进一步的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防的方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在第二治疗期期间以在从约100 μ g至约200 μ g或从约130 μ g至约170 μ g的范围内选择的日剂量向受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。在特定的实施方式中,在第二治疗期期间以约144 μ g的日剂量向受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0101] 在进一步的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,在任选的第三治疗期期间,以在从约160 μ g至约280 μ g或从约200mg至约240 μ g的范围内选择的日剂量向受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。在特定的实施方式中,在第三治疗期期间以约216 μ g的日剂量向受试者施用曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0102] 如上定义的第一治疗期和第二治疗期通常持续约两周,然后达到最后的第三治疗期。第三治疗期被视为维持期,通常是无限期持续的。

[0103] 因此,在一些实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,第一治疗期的持续时间在从约1天至约15天的范围内选择。在一些实施方式中,第一治疗期的持续时间为至少约10天,优选10天或12天至15天,特别是14天。

[0104] 在一些实施方式中,第二治疗期的持续时间约与第一治疗期一样长。因此,在一些实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或药物产品,其中,第二治疗期的持续时间在从约1天至约15天的范围内选择。在一些实施方式中,第二治疗期的持续时间为至少约10天,优选10天或12天至15天,特别是14天。

[0105] 在一些实施方式中,根据所治疗的特定受试者的具体需要,第二治疗期可以延长,并然后转变为维持期。在这些情况中,没有第三治疗期。然而,优选地,如上定义的方法或用于方法的药物产品包括第三治疗期,所述第三治疗期是维持期。所述维持期可以无限期地持续,或者只要受试者需要这样的治疗。

[0106] 包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的液体组合物可以是合适的且药学上可接受的用于使用软雾吸入器吸入的任何合适的液体组合物。所述组合物可以是100%水性的或醇基的,特别是乙醇基的。本发明中使用的组合物可包含任何合适的赋形剂、助剂、稳定剂和防腐剂,或者可以不含它们。

[0107] 因此,在一个实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物各自包含液体溶媒,其中曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物溶解在所述液体溶媒中。

[0108] 在特定的实施方式中,液体溶媒可包括一种或多种无机或有机溶剂,优选生理学上可接受的并且被认为对于通过吸入进行肺部应用可接受的溶剂。在一些实施方式中,第一液体组合物、第二液体组合物或第三液体组合物的液体溶媒可以各自是包含水性溶剂或溶剂混合物的水性溶液。合适的溶剂包括水、乙醇、丙二醇及其二元或三元混合物。在一些实施方式中,所述液体组合物可包含水和醇(例如,乙醇或丙二醇,优选乙醇)的混合物作为液体溶媒,例如,包含从约99% (v/v) 至约1% (v/v) 或从约95% (v/v) 至约10% (v/v) 或从约90% (v/v) 至约50% (v/v) 的水和相应量(添加至100% (v/v)) 的醇(优选乙醇)的混合物。在特定的实施方式中,所述液体组合物包含水作为液体溶媒(不包含另外的无机或有机溶剂)。

[0109] 在进一步的特定的实施方式中,第一液体组合物和第二液体组合物以及任选的第三液体组合物可以全部具有相同的液体溶媒。然而,在进一步的实施方式中,三种液体组合物中的两种(例如,第一液体组合物和第二液体组合物)可以具有相同或基本上相同的液体溶媒,而三种液体组合物中的一种(例如,第三液体组合物)可以具有不同的液体溶媒,例如,包含不同溶剂或不同比例的相同溶剂。在又一进一步的特定的实施方式中,两种或所有三种液体组合物,视情况而定,可以具有不同的液体溶媒,例如,包含不同溶剂或不同比例的相同溶剂。

[0110] 在一些实施方式中,上述定义的方法或用于方法的药物产品的第一液体组合物、

第二液体组合物和任选的第三液体组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。考虑到曲前列环素或其盐在水性溶剂系统中的溶解度的pH依赖性,第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物可包含药学上可接受的缓冲剂,如柠檬酸钠或本领域技术人员已知的其它缓冲剂。为了药物产品的长期稳定性,还可以包含药学上可接受的螯合剂,例如EDTA或其它。此外,第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物可包含药学上可接受的防腐剂,例如,阳离子表面活性剂,如苯扎氯铵(因为该产品被设计为多剂量无菌的)。

[0111] 曲前列环素可以作为游离酸或以其药学上可接受的盐或衍生物的形式使用。曲前列环素的合适的盐或衍生物是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于如上所述的曲前列环素钠和曲前列环素二乙醇胺。合适的曲前列环素衍生物包括但不限于曲前列环素的羧酸酯,例如,如上所述的曲前列环素棕榈酸酯。优选在每个治疗期期间使用处于相同形式的曲前列环素。

[0112] 因此,在特定的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,或涉及如下定义的试剂盒,其中,第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物是曲前列环素钠或曲前列环素二乙醇胺(二醇胺),特别是曲前列环素钠。

[0113] 本发明利用软雾吸入器或者换言之利用软雾吸入装置,以用于曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的施用。合适的软雾吸入器是本领域技术人员已知的,并且例如在US2014/076308 A1或WO 2018/197730A1中进行了描述。可获得基于不同雾化方法的几种不同类型的软雾吸入器。一些软雾吸入器基于振动膜,例如,Philips InnoSpire和其它,而其它软雾吸入器利用加压液体和/或推进剂来使组合物气溶胶化。

[0114] 在本发明的上下文中,在特定的实施方式中,包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的液体组合物当使用软雾吸入器气溶胶化时,具有从约1 μ m至约10 μ m或从约2 μ m至约8 μ m或从约4 μ m至约6 μ m的质量中值空气动力学直径(MMAD)。

[0115] 特别地,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,软雾吸入器适于产生具有平均速度为1.0m/s至2.5m/s、优选1.3m/s至2.1m/s的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的气溶胶或气溶胶羽流。

[0116] 在优选的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,软雾吸入器适于在大气压下(以非加压形式)容纳包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物。优选地,软雾吸入器也不使用推进剂气体(例如,氢氟烷烃(HFA),例如,HFA-134a或HFA-227)来使相应的液体组合物气溶胶化或雾化。

[0117] 在本发明的上下文中使用的优选的吸入器是纯机械式和手动式软雾吸入器,其不利用电手段来使组合物雾化。

[0118] 因此,在一些优选的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物

产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,所述软雾吸入器适于通过完全机械的机械装置、优选通过不包括电手段的机械装置,使包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物气溶胶化。

[0119] 不依赖于加压气溶胶或电手段来使组合物雾化的机械软雾吸入器通常使用特定的喷嘴来使液体组合物雾化。此类喷嘴包括但不限于基于Raleigh原理的喷嘴,或旋流式喷嘴或冲击型喷嘴。

[0120] 在优选的实施方式中,本发明涉及如上定义的方法或用于方法的药物产品,或如上定义的用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物,其中,软雾吸入器包括喷嘴,所述喷嘴用于包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的气溶胶化。

[0121] 在特别优选的实施方式中,软雾吸入器包括泵送单元,所述泵送单元适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的工作压力,所述工作压力在从约50巴至约350巴的范围内,或在从约50巴至约250巴或从约100巴至约250巴的范围内。优选地,泵送单元是机械的并且由使用者手动操作。

[0122] 在本发明的特定的实施方式中,软雾吸入器是具有至少一个喷嘴的冲击型软雾吸入器,所述喷嘴具有至少两个喷射通道,所述至少两个喷射通道适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的至少两股射流,所述至少两股射流相交以产生气溶胶。在进一步的特定的实施方式中,至少两个喷射通道被适配或定向为使得从其喷射的至少两股液体射流撞击以产生各自液体组合物的气溶胶。在进一步的特定的实施方式中,冲击型软雾吸入器具有两个喷射通道。在又进一步的实施方式中,喷射通道的直径在从约4 μm 至约15 μm 或从约6 μm 至约12 μm 或约从8 μm 至约10 μm 的范围内。

[0123] 在本发明的优选实施例中,软雾吸入器是手持式吸入装置,即可以由使用者的单手或双手握持和操作的装置,用于递送雾化医学活性气溶胶以用于吸入疗法,其包括

[0124] (a) 外壳,所述外壳具有面向使用者侧;

[0125] (b) 冲击型喷嘴,所述冲击型喷嘴用于通过至少两个液体射流的碰撞产生雾化气溶胶,所述喷嘴牢固附连到所述外壳的面向使用者侧,从而相对于所述外壳是固定的;

[0126] (c) 储液器,所述储液器布置在所述外壳内;以及

[0127] (d) 泵送单元,所述泵送单元布置在所述外壳内,所述泵送单元具有

[0128] - 上游端,所述上游端与所述储液器流体连接;

[0129] - 下游端,所述下游端与所述喷嘴流体连接;

[0130] 其中,所述泵送单元适于将流体从所述储液器泵送至所述喷嘴;

[0131] 其中,所述泵送单元进一步包括

[0132] (i) 具有上游端的立管,其中所述立管

[0133] - 适于用作所述泵送单元中的活塞,并且

[0134] - 牢固附连到所述外壳的面向使用者侧,从而相对于所述外壳是固定的;以及

[0135] (ii) 位于立管上游的中空圆柱,其中所述立管的上游端插入所述圆柱中,使得所

述圆柱可在所述立管上纵向移动;

[0136] (iii)可锁定设备,所述可锁定设备用于在锁定时储存势能并且在解锁时释放所储存的能量,所述设备布置在所述圆柱的外部并且与所述圆柱机械联接,使得将所述设备解锁导致所述圆柱朝向所述泵送单元的下游端的推进式纵向运动。

[0137] 例如,此类吸入装置描述于WO 2018/197730 A1中,通过引用的方式将其内容整体并入本文。用纯机械压力源操作的此类软雾吸入装置的优点是,例如,此类软雾吸入装置允许用于具有不同的液体溶媒和溶解的活性物质(如曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物)的浓度的多种多样的液体组合物的气溶胶化,所述不同的液体溶媒和溶解的活性物质的浓度导致与气溶胶化相关(特别是当用冲击型喷嘴气溶胶化时)的物理性质(例如,密度、粘度、蒸汽压和/或表面张力)的广泛变化。

[0138] 在第五方面,本发明还涉及试剂盒,所述试剂盒包括软雾吸入器,以及包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的所述第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物。所述试剂盒优选进一步包括用于进行所述方法的说明书,特别是关于包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的液体组合物的施用的说明书。应当注意的是,与根据如上定义的本发明的第一方面至第四方面所述的如上定义的方法或用于方法的药物产品或者用于肺高压的治疗或预防方法的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物相关的公开的所有实施方式或特征同样适用于本发明的第五方面的试剂盒。

[0139] 因此,本发明进一步涉及试剂盒,所述试剂盒包括

[0140] a) 第一液体组合物,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0141] b) 第二液体组合物,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及任选的

[0142] c) 第三液体组合物,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0143] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度,并且其中,所述任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度。

[0144] 包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和第三液体组合物如以上关于根据本发明的第一方面至第四方面的方法或药物产品所定义。

[0145] 因此,在一些实施方式中,本试剂盒的第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度在从约1mg/mL至约5mg/mL或至约3mg/mL的范围内选择。在一些实施方式中,第一浓度在从约0.8mg/mL至约2mg/mL或从约1mg/mL至约2mg/mL的范围内选择。在特定的实施方式中,第一浓度在从约1.2mg/mL至约1.9mg/mL或从约1.4mg/mL至约1.8mg/mL,优选从约1.5mg/mL至约1.7mg/mL的范围内选择,例如,约1.6mg/mL。在一些实施方式中,第一浓度在从约1mg/mL至约2mg/mL的范围内。在特定的实施方式中,第一浓度在从约1.4mg/mL至1.8mg/mL,优选1.5mg/mL至1.7mg/mL的范围内。

[0146] 在一些实施方式中,第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度在从约1.6mg/L至约6mg/mL或从约2mg/mL至约6mg/mL的范围内选择。优选地,如上所概述,第二液体组合物中的曲前列环素的浓度为第一液体组合物的浓度的约两倍。在一些实施方式中,第二液体组合物的浓度在从约1.6mg/mL或从约1.8mg/mL或从约2mg/mL至约3.8mg/mL或至约4mg/mL的范围内选择。在特定的实施方式中,所述浓度在从约2.8mg/mL至约3.6mg/mL、优选从约3mg/mL至约3.4mg/mL的范围内,例如,约3.2mg/mL。

[0147] 任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第三浓度在从约2.4mg/mL至约9mg/mL或从约3mg/mL至约9mg/mL的范围内选择。优选地,如上所概述,任选的第三液体组合物中的曲前列环素的浓度为第一液体组合物的浓度的约三倍。在一些实施方式中,第三液体组合物的浓度在从约2.4mg/mL至约6mg/mL,或从约2.6mg/mL或从约2.8mg/mL或从约3mg/mL至约6mg/mL的范围内选择。在特定的实施方式中,任选的第三液体组合物中的曲前列环素的浓度在从约3.2mg/mL至约5.0mg/mL,优选从约4.2mg/mL至约5.0mg/mL的范围内选择,例如,4.9mg/mL。

[0148] 在特定的实施方式中,本发明涉及如上定义的试剂盒,其中,如上定义的,第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的浓度在从约1mg/mL至约3mg/mL、特别是约1.5mg/mL至1.7mg/mL的范围内选择,并且第二液体组合物中的曲前列环素的浓度是第一液体组合物中的曲前列环素的浓度的约两倍。在一些实施方式中,所述试剂盒包括如上定义的任选的第三液体组合物,其中,所述第三液体组合物中的曲前列环素的浓度是第一液体组合物中的曲前列环素的浓度的约三倍。

[0149] 为了提高治疗效率和易用性,包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的液体组合物优选在单独的容器中提供,或者可替代地在单独的软雾吸入器中提供。

[0150] 因此,在一些实施方式中,包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物分别在第一容器、第二容器和任选的第三容器中提供。

[0151] 在进一步的实施方式中,所述试剂盒包括第一软雾吸入器、第二软雾吸入器和任选的第三软雾吸入器,其中,每个软雾吸入器包含第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物中的一种。所述组合物优选以用于软雾吸入器的筒的形式提供,并且可以单独提供或预先插入。

[0152] 因此,在一些实施方式中,根据本发明的试剂盒包括单个软雾吸入器,所述单个软雾吸入器适于相继地接收第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物并使所述组合物气溶胶化。在这种情况下,包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物在单独的容器中提供,其中,所述容器优选是用于软雾吸入器的筒。

[0153] 在特定的实施方式中,所述试剂盒包括,

[0154] a) 第一液体组合物,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和

[0155] b) 第二液体组合物,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和任选的

[0156] c) 第三液体组合物,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上

可接受的盐或衍生物;和

[0157] d) 软雾吸入器;

[0158] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度,并且其中,所述任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度;其中,在单独的容器中提供每种液体组合物。

[0159] 在特定的实施方式中,本文所述的分别容纳第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的容器的尺寸被确定为包含足以从中分配多剂量的各自的液体的量的各自的液体组合物。在特定的实施方式中,所述容器具有用于容纳从约2mL至约8mL或从约3mL至约6mL或从约4mL至约5mL的各液体组合物的内部体积。因此,在进一步的优选的实施方式中,本文所述的容器适于至少容纳从约1日剂量至约25日剂量、或从约3日剂量至约15日剂量或从约5日剂量至约10日剂量的相应液体组合物。

[0160] 在进一步的实施方式中,如上所述,根据本发明这一方面的试剂盒包括软雾吸入器,所述软雾吸入器适于通过完全机械的机械装置、优选通过不包括电手段的机械装置,使包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物气溶胶化。

[0161] 在优选的实施方式中,本试剂盒所包括的软雾吸入器包括泵送单元,所述泵送单元适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的工作压力,所述工作压力在从约50巴至约350巴的范围内。优选地,所述泵送单元是机械的并且由使用者手动操作。

[0162] 在本试剂盒的进一步优选的实施方式中,软雾吸入器是具有至少一个喷嘴的冲击型软雾吸入器,所述喷嘴具有至少两个喷射通道,所述至少两个喷射通道适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的至少两股射流,所述至少两股射流相交以产生气溶胶。在进一步的优选的实施方式中,至少两个喷射通道被适配或定向为使得从其喷射的至少两股液体射流撞击以产生各自液体组合物的气溶胶。

[0163] 在本试剂盒的又一进一步优选的实施方式中,所述软雾吸入器是手持式吸入装置,用于递送雾化的医学活性气溶胶以用于吸入疗法,其包括

[0164] (a) 外壳,所述外壳具有面向使用者侧;

[0165] (b) 冲击型喷嘴,所述冲击型喷嘴用于通过至少两个液体射流的碰撞产生雾化气溶胶,所述喷嘴牢固附连到所述外壳的面向使用者侧,从而相对于所述外壳是固定的;

[0166] (c) 储液器,所述储液器布置在所述外壳内;以及

[0167] (d) 泵送单元,所述泵送单元布置在所述外壳内,所述泵送单元具有

[0168] -上游端,所述上游端与所述储液器流体连接;

[0169] -下游端,所述下游端与所述喷嘴流体连接;

[0170] 其中,所述泵送单元适于将流体从所述储液器泵送至所述喷嘴;

[0171] 其中,所述泵送单元进一步包括

[0172] (i) 具有上游端的立管,其中所述立管

[0173] -适于用作所述泵送单元中的活塞,并且

[0174] -牢固附连到所述外壳的面向使用者侧,从而相对于所述外壳是固定的;以及

[0175] (ii) 位于立管上游的中空圆柱,其中所述立管的上游端插入所述圆柱中,使得所述圆柱可在所述立管上纵向移动;

[0176] (iii) 可锁定设备,所述可锁定设备用于在锁定时储存势能并且在解锁时释放所储存的能量,所述设备布置在所述圆柱的外部并且与所述圆柱机械联接,使得将所述设备解锁导致所述圆柱朝向所述泵送单元的下游端的推进式纵向运动。

[0177] 本发明进一步涉及以下编号的项目。

[0178] 1. 一种对需要施用的受试者进行曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的吸入施用的方法,所述方法包括以下步骤:

[0179] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及

[0180] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0181] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0182] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并进行施用。

[0183] 2. 根据项目1所述的方法,其中,所述受试者被诊断为肺高压或有发展为肺高压的威胁。

[0184] 3. 一种用于被诊断为肺高压的受试者的肺高压治疗的包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的药物产品,其中所述治疗包括以下步骤:

[0185] i) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第一液体组合物,以用于第一治疗期,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及

[0186] ii) 向所述受试者施用气溶胶化形式的第二液体组合物,以用于第一治疗期之后的第二治疗期,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0187] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度;并且

[0188] 其中,使用软雾吸入器使所述第一液体组合物和所述第二液体组合物气溶胶化并进行施用。

[0189] 4. 根据项目1所述的方法或药物产品,进一步包括以下步骤:

[0190] iii) 施用气溶胶化形式的第三液体组合物,以用于第二治疗期之后的第三治疗期,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;

[0191] 其中,所述第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二

浓度;并且

[0192] 其中,使用软雾吸入器使所述第三液体组合物气溶胶化并进行施用。

[0193] 5.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物在从约1mg/mL至约3mg/mL的范围内选择。

[0194] 6.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物在从约2mg/mL至约4mg/mL的范围内选择。

[0195] 7.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物在从约3mg/mL至约6mg/mL的范围内选择。

[0196] 8.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和所述任选的第三液体组合物各自是包含水性溶剂或溶剂混合物的水性溶液。

[0197] 9.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和所述任选的第三液体组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0198] 10.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述第一治疗期的持续时间在从约1天至约15天的范围内选择。

[0199] 11.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,所述第二治疗期的持续时间在从约1天至约15天的范围内选择。

[0200] 12.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,在所述第一治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约10 μ g至约25 μ g、优选从约15 μ g至约20 μ g的范围内选择。

[0201] 13.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,在所述第二治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约25 μ g至约50 μ g、优选从约30 μ g至约40 μ g的范围内选择。

[0202] 14.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,在所述第三治疗期期间在单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在从约40 μ g至约70 μ g、优选从约45 μ g至约60 μ g的范围内选择。

[0203] 15.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,在所述第一治疗期、第二治疗期和任选的第三治疗期期间,单次事件中施用的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的量在软雾吸入器的单次启动时以一次呼吸来施用,在所述软雾吸入器上分配单次计量剂量的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0204] 16.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,在所述第一治疗期期间以从约40 μ g至约100 μ g的范围内选择的日剂量向所述受试者施用所述曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0205] 17.根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品,其中,在所述第二治疗期期间以从约100 μ g至约200 μ g的范围内选择的日剂量向所述受试者施用所述曲前列环素或其药

学上可接受的盐或衍生物。

[0206] 18. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 在所述第三治疗期期间以从约160 μ g至约280 μ g的范围内选择的日剂量向所述受试者施用所述曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物。

[0207] 19. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和所述任选的第三液体组合物中的所述曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物是曲前列环素钠。

[0208] 20. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 所述软雾吸入器适于产生具有平均速度为1.0m/s至2.5m/s、优选1.3m/s至2.1m/s的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的气溶胶或气溶胶羽流。

[0209] 21. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 所述软雾吸入器适于在大气压下(以非加压形式)容纳包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物。

[0210] 22. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 所述软雾吸入器适于通过完全机械的机械装置、优选通过不包括电手段的机械装置, 使包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物气溶胶化。

[0211] 23. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 所述软雾吸入器包括喷嘴, 所述喷嘴用于包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的气溶胶化。

[0212] 24. 根据项目23所述的方法或药物产品, 其中, 所述软雾吸入器包括泵送单元, 所述泵送单元适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的工作压力, 所述工作压力在从约50巴至约350巴的范围内。

[0213] 25. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 所述软雾吸入器是具有至少一个喷嘴的冲击型软雾吸入器, 所述喷嘴具有至少两个喷射通道, 所述至少两个喷射通道适于产生包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一液体组合物、第二液体组合物和任选的第三液体组合物的至少两股射流, 所述至少两股射流相交以产生气溶胶。

[0214] 26. 根据前述项目中任一项所述的方法或药物产品, 其中, 所述软雾吸入剂是手持式吸入装置, 用于递送雾化医学活性气溶胶以用于吸入疗法, 其包括

[0215] (a) 外壳, 所述外壳具有面向使用者侧;

[0216] (b) 冲击型喷嘴, 所述冲击型喷嘴用于通过至少两个液体射流的碰撞产生雾化气溶胶, 所述喷嘴牢固附连到所述外壳的面向使用者侧, 从而相对于所述外壳是固定的;

[0217] (c) 储液器, 所述储液器布置在所述外壳内; 以及

[0218] (d) 泵送单元, 所述泵送单元布置在所述外壳内, 所述泵送单元具有

[0219] - 上游端, 所述上游端与所述储液器流体连接;

[0220] - 下游端, 所述下游端与所述喷嘴流体连接;

[0221] 其中, 所述泵送单元适于将流体从所述储液器泵送至所述喷嘴;

- [0222] 其中,所述泵送单元进一步包括
- [0223] (i) 具有上游端的立管,其中所述立管
- [0224] -适于用作所述泵送单元中的活塞,并且
- [0225] -牢固附连到所述外壳的面向使用者侧,从而相对于所述外壳是固定的;以及
- [0226] (ii) 位于立管上游的中空圆柱,其中所述立管的上游端插入所述圆柱中,使得所述圆柱可在所述立管上纵向移动;
- [0227] (iii) 可锁定设备,所述可锁定设备用于在锁定时储存势能并且在解锁时释放所储存的能量,所述设备布置在所述圆柱的外部并且与所述圆柱机械联接,使得将所述设备解锁导致所述圆柱朝向所述泵送单元的下游端的推进式纵向运动。
- [0228] 27. 一种用于治疗患有肺高压的受试者的肺高压的方法,所述方法包括根据项目1所述的用于曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的吸入施用的方法。
- [0229] 28. 根据前述任一项所述的方法或药物产品,其中,所述肺高压是肺动脉高压。
- [0230] 29. 根据项目28所述的方法或药物产品,其中,所述肺动脉高压是WHO第I组或WHO第III组的肺动脉高压。
- [0231] 30. 一种试剂盒,所述试剂盒包括
- [0232] a) 第一液体组合物,所述第一液体组合物包含第一浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;和
- [0233] b) 第二液体组合物,所述第二液体组合物包含第二浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;以及任选的
- [0234] c) 第三液体组合物,所述第三液体组合物包含第三浓度的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物;
- [0235] 其中,所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度高于所述第一液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第一浓度,并且其中,所述任选的第三液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物第三浓度高于所述第二液体组合物中的曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的第二浓度。
- [0236] 31. 根据项目30所述的试剂盒,其中,包含曲前列环素或其药学上可接受的盐或衍生物的所述第一液体组合物、所述第二液体组合物和所述任选的第三液体组合物分别在第一容器、第二容器和任选的第三容器中提供。
- [0237] 32. 根据项目31所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括第一软雾吸入器、第二软雾吸入器和任选的第三软雾吸入器,其中,每个软雾吸入器包含第一筒、第二筒和任选的第三筒中的一种。
- [0238] 33. 根据项目31所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括单个软雾吸入器,所述单个软雾吸入器适于相继地接收所述第一筒、第二筒和任选的第三筒。
- [0239] 34. 根据项目30至项目33中任一项所述的试剂盒,所述试剂盒进一步包括用于所述第一容器、所述第二容器和所述任选的第三容器的使用说明书。
- [0240] 以下实施例用于说明本发明,然而,所述实施例不应被理解为限制本发明的范围。
- [0241] 实施例
- [0242] 实施例1:

[0243] 制备浓度为1.0mg/mL的曲前列环素钠在水中的液体澄清溶液,并将其填充到具有两个喷射通道的冲击型软雾吸入器中,所述喷射通道的直径为8 μ m,剂量体积为15 μ L,以及操作压力为250巴,如下文实施例5中进一步描述的。喷雾实验使得具有表1中总结的特征的气溶胶羽流形成,而“事件持续时间”[s]是指软雾吸入器的单次启动的气溶胶羽流的产生所需的时间跨度,“Dv 10/50/90” [μ m]是指液滴尺寸分布的体积参数,“V<10/<5 μ m” [%]是指直径小于10 μ m/5 μ m的所有液滴的体积,“GSD” [μ m]是指几何标准偏差,“St_{dev}”是指标准偏差,“N”是指实验次数,“St_{error}”是指标准误差,“CI”是指置信区间,以及“RSD”是指相对标准偏差。

[0244] 表1:用冲击型软雾吸入器雾化1.0mg/mL曲前列环素水溶液时获得的液滴尺寸分布结果

	平均值	St _{dev}	N	St _{error}	CI 95%	RSD
事件持续时间 /s	1.76	0.03	6	0.01	0.03	1.69%
Dv10 / μ m	1.33	0.34	6	0.14	0.35	25.20%
Dv50 / μ m	5.32	0.37	6	0.15	0.39	6.92%
Dv90 / μ m	12.48	2.16	6	0.88	2.27	17.33%
V < 10 μ m / %	83.63	4.88	6	1.99	5.12	5.84%
GSD / μ m	3.31	0.29	6	0.12	0.31	8.89%
V < 5 μ m / %	46.75	3.75	6	1.53	3.94	8.03%

[0246] 用激光衍射系统(来自Malvern的Spraytec装置)测量产生的气溶胶的相应的液滴尺寸分布,并示于图1中。从图表中可以看出,液滴尺寸分布的最大值在5 μ m以下。更具体地说,所有液滴中的83.6%具有小于10 μ m的直径,以及所有液滴中的46.8%具有小于5 μ m的直径。

[0247] 实施例2:

[0248] 在本实施例中,研究了如实施例1和实施例5中所述的所选择的软雾吸入器对于包含曲前列环素钠的气溶胶的产生的长期性能的适用性。所述装置在一系列6次驱动中被驱动120次,并确定了每一系列6次驱动的事件持续时间(单次启动的气溶胶羽流的产生所需的时间跨度)以及颗粒(液滴)尺寸分布。结果总结在表2和图2中,如下所示:

[0249] 表2:冲击型软雾吸入剂与1.0mg/mL的曲前列环素水溶液组合获得的平均液滴尺寸分布结果

参数	全寿命期的表现	
	平均值 (n=120)	标准 偏差
[0250] 事件持续时间 [s]	1.68	0.08
Dv10 [μm]	2.05	0.08
Dv50 [μm]	5.71	0.19
Dv90 [μm]	14.23	2.14

[0251] 作为这项长期研究的结果,发现在120次驱动后,事件持续时间以及颗粒尺寸分布保持稳定。

[0252] 实施例3:

[0253] 制备浓度为5.0mg/mL的游离曲前列环素在水中的液体澄清溶液,并将其填充到与实施例1中所述相同的冲击型软雾吸入器中。喷雾实验使得具有表3中总结的特征的气溶胶羽流形成。

[0254] 表3:冲击型软雾吸入器与5.0mg/mL的曲前列环素水溶液组合获得的液滴尺寸分布结果

	平均值	Stdev	N	Sterror	CI 95%	RSD
事件持续时间 /s	1.40	0.01	6	0.00	0.01	0.47%
Dv10 / μm	2.73	0.01	6	0.01	0.02	0.52%
[0255] Dv50 / μm	4.75	0.02	6	0.01	0.02	0.38%
Dv90 / μm	7.99	0.03	6	0.01	0.03	0.35%
V < 10 μm / %	97.35	0.07	6	0.03	0.07	0.07%
GSD / μm	3.87	0.28	6	0.12	0.30	7.34%
[0256] V < 5 μm / %	54.84	0.34	6	0.14	0.36	0.63%

[0257] 用激光衍射系统(来自Malvern的Spraytec装置)测量相应的液滴尺寸分布,并示于图3中。从图表中可以看出,液滴尺寸分布的最大值在5 μm 以下。更具体地说,所有液滴中的97%具有小于10 μm 的直径,以及所有液滴中的几乎55%具有小于5 μm 的直径。

[0258] 实施例4:

[0259] 制备浓度为5.0mg/mL的游离曲前列环素在含有50%水和50%乙醇(v/v)的溶液中的液体澄清溶液,并将其填充到与实施例1中所述相同的冲击型软雾吸入剂装置中。喷雾实验使得具有如下表4中总结的特征的气溶胶羽流形成。

[0260] 表4:冲击型软雾吸入器与5.0mg/mL的曲前列环素的水/乙醇(50%/50%v/v)溶液组合获得的液滴尺寸分布结果

[0261]

	平均值	Stdev	N	Sterror	CI 95%	RSD
事件持续时间 /s	2.95	0.06	6	0.03	0.07	2.16%
Dv10 / μm	2.40	0.06	6	0.02	0.06	2.34%
Dv50 / μm	5.88	0.41	6	0.17	0.43	6.95%
Dv90 / μm	22.38	3.45	6	1.41	3.62	15.43%
V < 10 μm / %	74.13	4.00	6	1.63	4.20	5.40%
GSD / μm	3.31	0.16	6	0.07	0.17	4.91%
V < 5 μm / %	41.75	2.90	6	1.18	3.04	6.94%

[0262] 用激光衍射系统(来自Malvern的Spraytec装置)测量相应的液滴尺寸分布,并示于图4中。可以看出,所有液滴中的74.1%具有小于10 μm 的直径,并且所有液滴中的41.8%具有小于5 μm 的直径。

[0263] 实施例5:

[0264] 图5示出了适用于实施根据本发明的方法、使用的组合物以及试剂盒的软雾吸入器(10)的截面视图,包括吸入装置(20)和插入吸入装置的筒或容器形式的可更换储存器(30)。吸入装置(20)具有带有下部(22)的外壳(21),所述下部(22)可从吸入装置(20)拆下并被移除以打开外壳(21),并允许接近接收单元(23),在接收单元(23)中可插入可更换的容器(30)。接收单元(23)还具有连接单元(24),所述连接单元(24)适于可释放且流体连接至可更换的容器(30)的连接端口(32)。

[0265] 吸入装置(20)还具有喷嘴(25),所述喷嘴(25)位于吸入装置的下游端,用于分别在可更换的容器(30)中提供的第一液体组合物、第二液体组合物或第三液体组合物的气溶胶化。吸入装置还具有泵送单元(40),所述泵送单元(40)设置在外壳(21)内。泵送单元流与容器(30)(经由接收单元(23)的连接单元(24))和喷嘴(25)流体连接,并且适于将第一液体组合物、第二液体组合物或第三液体组合物分别从容器(30)沿下游方向泵送至喷嘴(25)。

[0266] 泵送单元(40)具有:上游端(41),所述上游端(41)与可更换的容器(30)流体连接;下游端(42),所述下游端(42)与喷嘴(25)流体连接;其中,泵送单元(40)还包括(i)具有上游端(44)的立管(43),其中立管(43)适于用作泵送单元(40)中的活塞,并且其中立管(43)牢固附连到外壳(21)的面向使用者(下游)侧,从而相对于外壳(21)是固定的;以及(ii)位于立管(43)上游的中空圆柱(45),其中立管的上游端(44)插入圆柱(45)中,使得圆柱(45)可在立管(43)上纵向移动。

[0267] 还如图5所示,泵送单元(40)包括(iii)可锁定设备,所述可锁定设备用于在锁定时储存势能(46)并且在解锁时释放所储存的能量,所述设备(46)布置在圆柱(45)的外部并与圆柱(45)机械联接,使得将所述设备(46)解锁导致所述圆柱(45)朝向所述泵送单元的下游端(42)进行推进纵向运动。

整个喷雾持续时间的平均颗粒尺寸分布-曲前列环素
基于T分布的95% CI

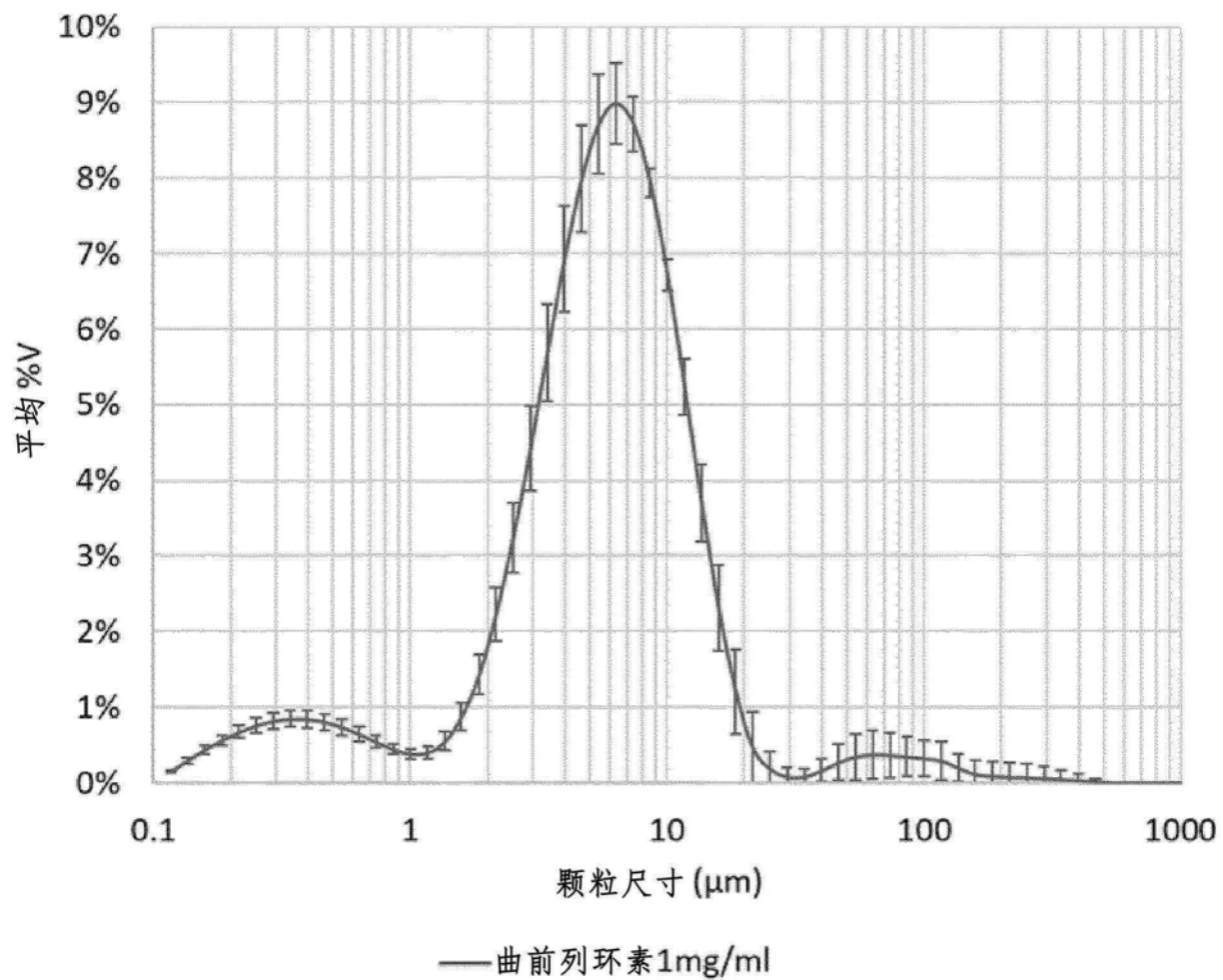


图1

整个喷雾持续时间的平均液滴尺寸分布-曲前列环素
基于T分布的95% CI

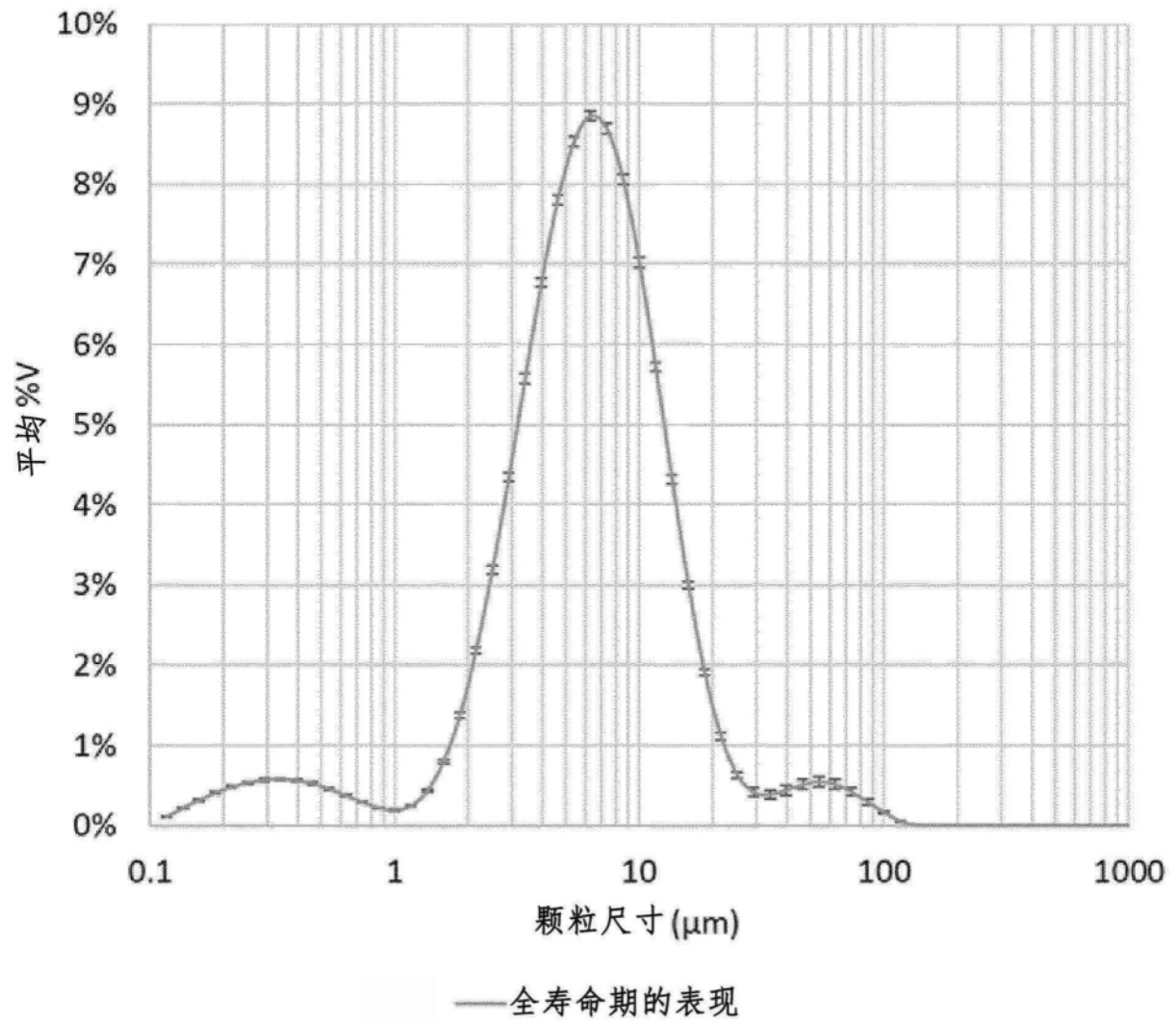


图2

整个喷雾持续时间的平均液滴尺寸分布-水
基于T分布的95% CI

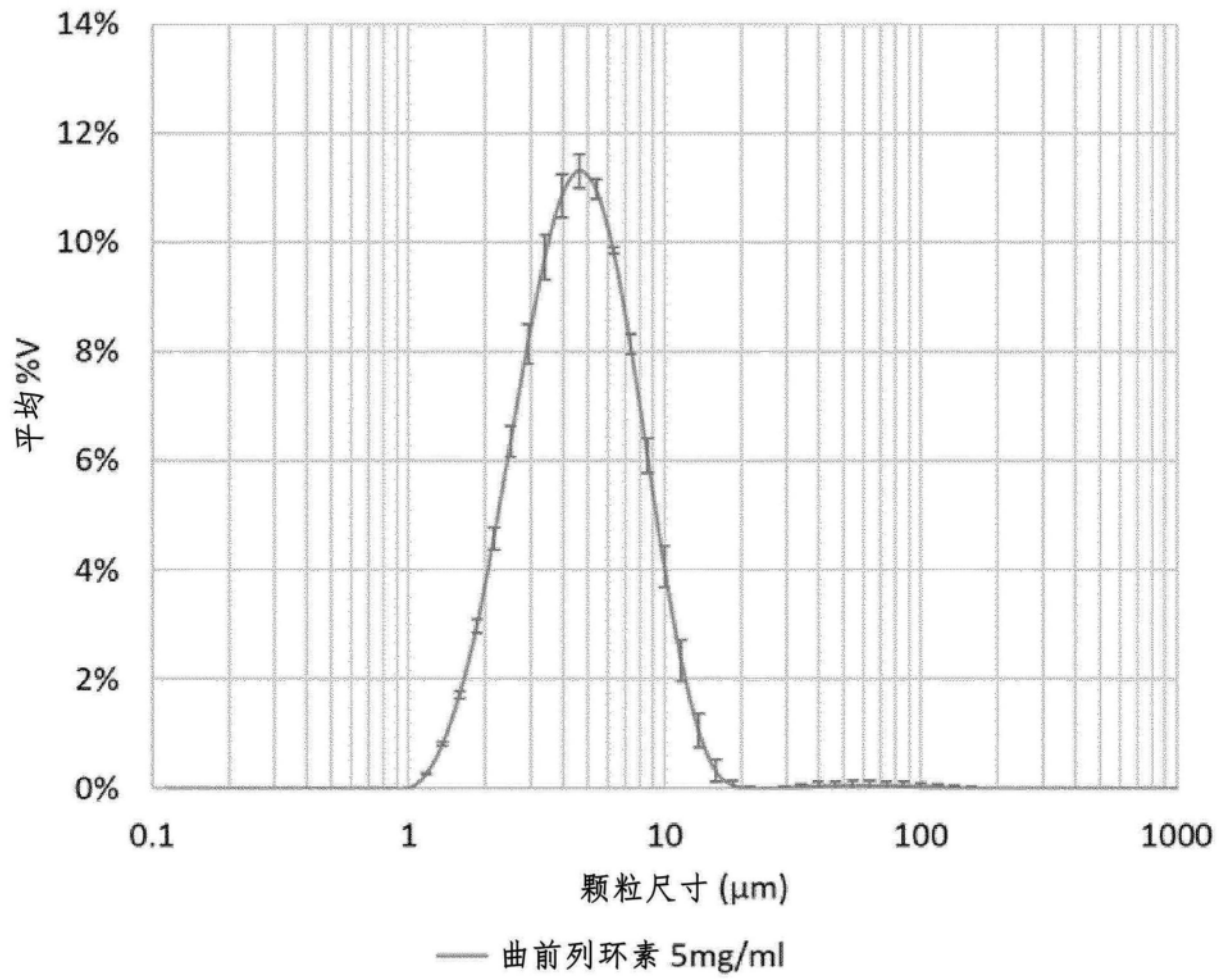


图3

整个喷雾持续时间的平均颗粒尺寸分布-曲前列环素
基于T分布的95% CI

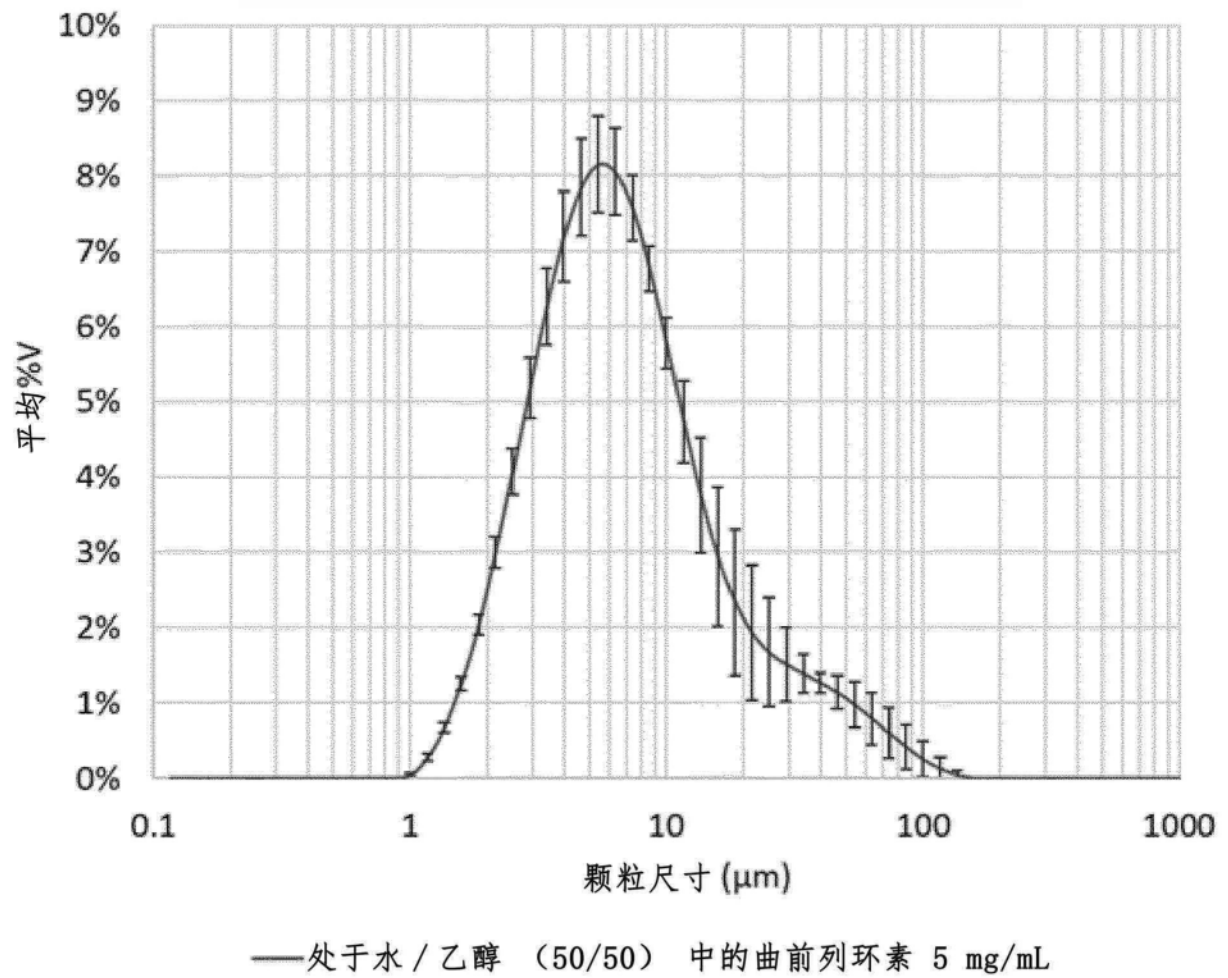


图4

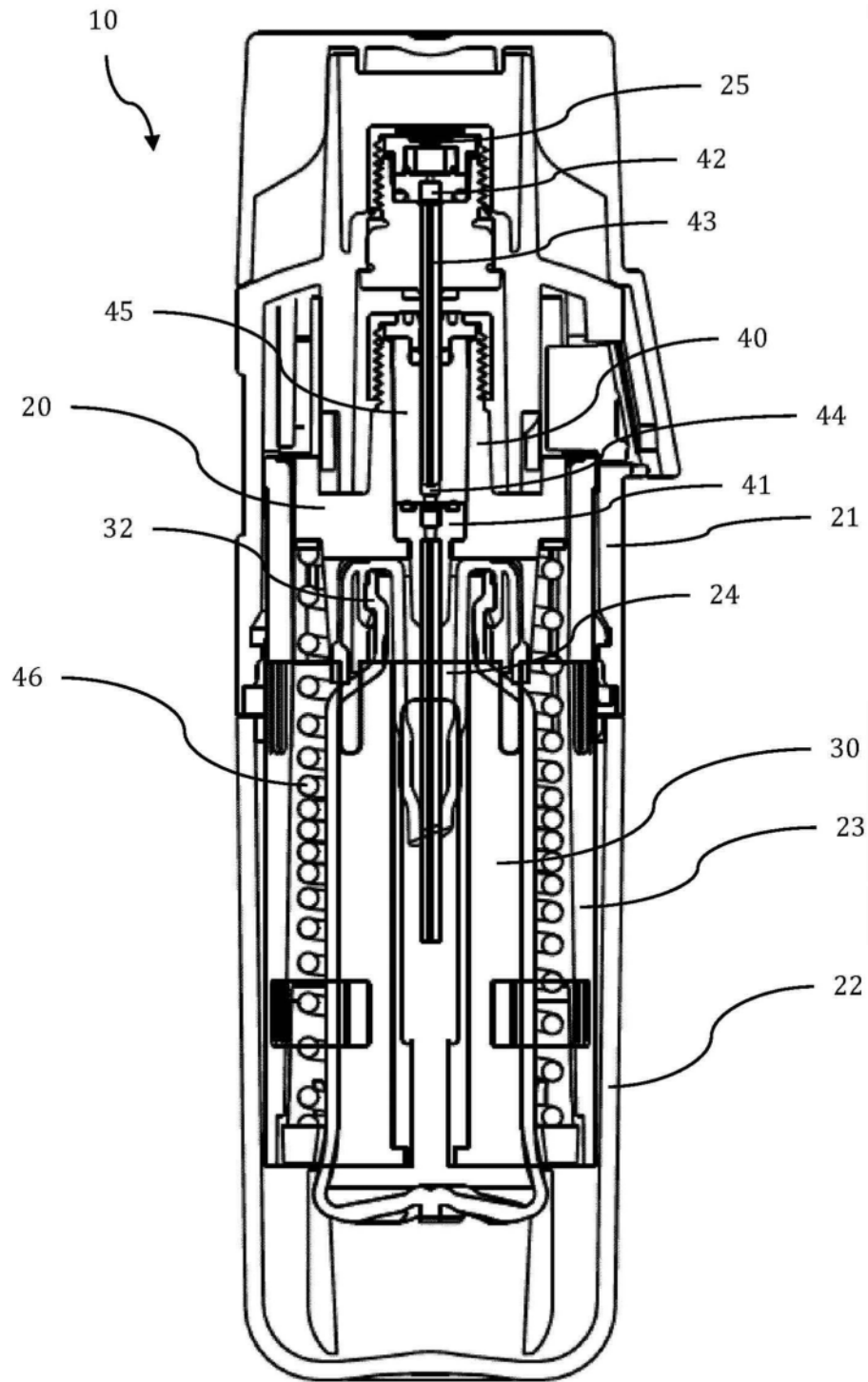


图5