(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118201620 A
(43)申请公布日 2024.06.14

(21)申请号 202180103984.4
(22)申请日 2021.09.10
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/074903 2021.09.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/036432 EN 2023.03.16
(71)申请人 尤斯图斯-李比希大学
地址 德国吉森市
(72)发明人 维尔纳·西格 托比亚斯·盖斯勒
(74)专利代理机构 深圳紫藤知识产权代理有限公司 44570
专利代理师 祝春晓
(51)Int.Cl.
A61K 31/5578(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 9/08(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

吸入的伊洛前列素用于肺动脉高压的按需治疗

(57)摘要

本文提供了治疗肺动脉高压的方法。该方法包括根据需要或作为救援药物(也称为需要时,PRN)向受试者给药有效量的伊洛前列素,其中使用便携式软雾吸入器通过吸入向受试者给药伊洛前列素。在优选的实施方式中,软雾吸入器是Respimat™或Medspray™湿气雾剂吸入器。一种治疗患有肺动脉高压患者的方法,该方法包括:(a)提供适合递送有效量的伊洛前列素的便携式、预填充的软雾吸入器;和(b)根据需要通过吸入向患者给药有效量的伊洛前列素。

CN 118201620 A

1.一种治疗患有肺动脉高压患者的方法,所述方法包括:

(a)提供适合递送有效量的伊洛前列素的便携式、预填充的软雾吸入器;和

(b)根据需要通过吸入向所述患者给药所述有效量的伊洛前列素。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,吸入的伊洛前列素的有效量为每个按需治疗周期0.4μg至5μg,从软雾吸入器,以1至10次单吸,优选以1至4次单吸递送。

3.根据权利要求1和2所述的方法,其中,吸入的伊洛前列素在肺循环中的作用在完成PRN吸入后1分钟内开始,保持肺部选择性,防止体循环中的显著副作用。

4.根据权利要求1和2所述的方法,其中,所述软雾吸入器是Respimat™。

5.根据权利要求1、2和4所述的方法,其中,所述软雾吸入器Respimat™填充有伊洛前列素溶液,所述伊洛前列素溶液含有浓度为20μg/ml至100μg/ml的伊洛前列素,另外还含有氨丁三醇、96%乙醇、氯化钠、盐酸(用于pH调节)和注射用水。

6.根据权利要求1、2、4和5所述的方法,其中,排出的气雾剂体积为10μl至25μl,便于使用Respimat™吸1至10次以递送0.4μg至5μg的吸入伊洛前列素。

7.根据权利要求1和2所述的方法,其中所述软雾吸入器是Medspray™湿气雾剂吸入器。

8.根据权利要求1、2和7所述的方法,其中所述软雾Medspray™湿气雾剂吸入器填充有伊洛前列素溶液,所述伊洛前列素溶液含有浓度为20μg/ml至100μg/ml的伊洛前列素,另外还含有氨丁三醇、96%乙醇、氯化钠、盐酸(用于pH调节)和注射用水。

9.根据权利要求1、2、7和8所述的方法,其中,排出的气雾剂体积为20μl至50μl,便于使用Medspray™湿气雾剂吸入器吸1至10次以递送0.4μg至5μg的吸入伊洛前列素。

10.根据权利要求4和7所述的方法,其中,所述Respimat™或Medspray™湿气雾剂吸入器的药物容器的体积为0.5ml至5ml,优选0.5至2ml,或0.5至1ml,因此,所述药物容器含有45μg的每日最大批准吸入伊洛前列素剂量的0.2至11倍,优选2至5倍,或2至4倍。

11.根据权利要求1、4和7所述的方法,其中,从所述软雾吸入器产生的气雾剂适于外周肺沉积,即所述气雾剂的体积中值直径(VMD)或质量中值空气动力学直径(MMAD)的范围为1至6μm,优选2至5.5μm;几何标准偏差(GSD)的范围为1.2至2,优选1.2至1.8。

12.根据权利要求1、4和7所述的方法,其中,所述软雾吸入器Respimat™或Medspray™是一次性的。

13.根据权利要求1、4和7所述的方法,其中,更换空的药物容器,在更换之前,所述软雾吸入器Respimat™或Medspray™重复使用几次(优选3至5次)。

14.根据权利要求1所述的方法,其中,所述患有肺动脉高压的患者是

(a)未接受治疗的,

(b)支持性治疗,和/或

(c)接受用一种或多种批准的PH特异性药物的慢性治疗,所述药物选自内皮素受体拮抗剂(例如,安贝生坦、波生坦、马西替坦)、磷酸二酯酶5型抑制剂和鸟苷酸环化酶刺激剂(例如,西地那非、他达那非、伐地那非、利奥西呱)、前列环素类似物和前列环素受体激动剂(例如,贝前列素、依前列醇、伊洛前列素、曲前列环素或司来帕格),和/或

(d)单独或与根据(b)或(c)的疗法组合地接受解决血管重塑的疾病缓解药物。

吸入的伊洛前列素用于肺动脉高压的按需治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及通过伊洛前列素气雾疗法治疗患者的方法和组合物。

背景技术

[0002] 伊洛前列素是一种合成的前列环素类似物,具有前列环素(也称为PGI2或依前列醇)的生物活性,已知其可扩张血管、抑制成纤维细胞生长、减少血小板聚集,并具有抗炎和抗有丝分裂特性。根据IUPAC,伊洛前列素的化学名称为5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-羟基-6[(E)-(3S,4RS)-3-羟基-甲基-1-辛烯-6-乙烯基]-双环[3.3.0]辛-3-亚基}戊酸。伊洛前列素被批准用于治疗肺动脉高压、硬皮病、雷诺氏现象和某些类型的局部缺血。伊洛前列素有不同浓度(10μg/ml至100μg/ml)的玻璃安瓿水溶液,另外含有氨丁三醇、96%乙醇、氯化钠、盐酸(用于pH调节)和注射用水。对于肺动脉高压的治疗,伊洛前列素以Ventavis™销售,有10μg/ml(Ventavis-10)和20μg/ml(Ventavis-20)两种浓度。

[0003] 肺动脉高压(PH)是一种严重且可能威及生命的疾病,其定义为平均肺动脉压升高25mmHg以上。肺动脉高压的常见体征和症状包括气短(呼吸困难)、运动不耐受、疲劳、头晕或晕厥、胸部压力或疼痛、水肿形成、发绀、心动过速和心悸。目前,WHO将肺动脉高压分为以下五组:组1,肺动脉高压(PH);组2,由左心疾病引起的肺动脉高压;组3,由于肺部疾病和/或缺氧引起的肺动脉高压;组4,由于肺动脉栓塞引起的肺动脉高压;组5,机制不明和/或多因素的肺动脉高压。在过去的几十年里,破译PH的病理生理学背景促进了特定PH药物的开发,特别是对组1和4的PH。目前,有几种PH特异性药物可用于解决肺血管调节的三种主要信号传导通路:前列环素通路,用依前列醇(静脉注射)、伊洛前列素(吸入、静脉注射)、曲前列环素(吸入、静脉注射、皮下、口服)、贝前列素(口服)和司来帕格(口服);一氧化氮通路,用西地那非(口服)、他达那非(口服)、伐地那非(口服)和利奥西呱(口服);内皮素通路,用波生坦(口服)、安贝生坦(口服)和马西替坦(口服)。这些主要的血管舒张药物显著改善了P(A)H的治疗,包括改善临床症状、减缓疾病进展和延长存活。然而,尽管取得了这些进展,但是这种疾病仍然无法治愈。据报道,即使采用一种或多种PH-特异性维持疗法进行治疗,患者也经常出现妨碍症状。PH继续严重地损害患者的生活质量,并且经常妨碍他们参与社会和职业生活。日常活动很麻烦,每天和每小时的运动能力存在差异;一些患者在运动时或在药物作用减弱时会出现肺动脉高压危象。这些症状经常伴随着焦虑和心理健康问题,避免独处或避免体力消耗。

[0004] 吸入伊洛前列素在许多国家被批准用于肺(动脉)高压的气雾疗法,作为单一疗法或与现存的P(A)H-特异性药物(如波生坦)一起使用,以改善运动能力和症状。吸入伊洛前列素(Ventavis™,Bayer Vital GmbH、Actelion Pharmaceutical、Janssen)以两种浓度销售(Ventavis-10、Ventavis-20),每天使用Breelib™喷雾器、I-Neb™ AAD™吸入器系统或Venta-Neb™喷雾器给药6至9次。根据患者的耐受性,Ventavis™治疗的目标剂量为2.5μg或5μg伊洛前列素,通过喷雾器的咬口递送。根据个人需要和耐受性,每次吸入2.5μg或5μg剂量,每天应给药6至9次。Breelib™是一种手持式、电池供电、呼吸激活的振动网状吸入系统。

当将Ventavis-10(1ml安瓿)或Ventavis-20(1ml安瓿)填充到装置的药物室中时,将分别在咬口处递送2.5μg或5μg剂量的伊洛前列素。根据吸入患者的呼吸模式,Breelib™喷雾器的吸入的持续时间大约为3分钟。I-Neb™ AAD™系统是一种便携式、手持式振动网技术喷雾器,可监测呼吸模式,以确定递送2.5μg或5μg预设剂量所需的气雾剂脉冲时间。该装置可用于Ventavis-10或Ventavis-20(各为1ml安瓿)的给药,所递送的剂量由药物室结合控制盘来控制。Ventavis-10通常用于在3.2分钟或6.5分钟内分别在喷雾器的咬口处递送2.5μg或5μg伊洛前列素。只有维持在5μg剂量,并且反复经历延长吸入Ventavis-10时间的患者才适合改用Ventavis-20。Venta-Neb™是一款便携式超声波电池供电喷雾器,通过光学和声学信号引导患者进行吸入。对于每个Venta-Neb™的吸入过程,在使用前立即将一个2ml Ventavis-10安瓿的内容物转移到喷雾器药物室中。可以操作两个程序,其中程序1在25个吸入周期内在咬口处递送5μg伊洛前列素,程序2在10个吸入周期内递送2.5μg。

[0005] 根据欧洲公共评估报告(EPAR)产品信息,Ventavis™的给药的剂量和方法包括根据个体需要和耐受性确定吸入伊洛前列素的剂量。因此,与Weers等人在专利US 10,912,778B2(“治疗肺动脉高压的方法”)中的权利要求相反,药物标签预见并指定了按需(也称为需要时(pro re nata,PRN),意思是根据情况出现或指示)使用吸入伊洛前列素。有了Ventavis™(Breelib™、I-Neb™ AAD™和Venta-Neb™)可用的吸入系统,Ventavis™的PRN使用在理论上是可能的,尽管很麻烦。用于PH的PRN剂量药物有几个要求。首先,PRN药物的药效学和药代动力学必须允许在给药后(几分钟内)药物作用快速起效,并且必须提供肺部选择性,避免在体循环中的潜在副作用。其次,给药方法和途径必须方便易用、便携安全。就吸入伊洛前列素而言,其适合PRN使用的药效学和药代动力学已有大量文献记载,例如Gessler等人(Pulm Circ.2017,7(2):505-513,“The safety and pharmacokinetics of rapid Iloprost aerosol delivery via the BREELIB nebulizer in pulmonary arterial hypertension)和Olschewski等人(Chest 2003;124(4):1294-1304,“Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled Iloprost,aerosolized by three different devices,in severe pulmonary hypertension”)。推荐的三种用于Ventavis™气雾给药的喷雾器虽然便于携带,但不利于PRN使用该药物。对于每个疗程,需要许多不同的步骤来准备和执行吸入:携带非口袋大小的装置和单独的Ventavis™安瓿、准备装置、打开Ventavis™的单个玻璃安瓿、通过移液管或注射器将药物转移到装置的药物室中、三分钟或更长的吸入时间、去除残留药物和清洁装置。

[0006] 专利EP 000002701683 B1“伊洛前列素作为气雾丸剂的给药”为开发用于Ventavis™气雾疗法的Breelib™喷雾器提供了基础。该专利的重点是能够在两分钟或更短的时间内递送伊洛前列素的振动网状喷雾器。以一般方式提及了软雾吸入器的使用,然而,没有公开将这种软雾吸入器用于伊洛前列素吸入疗法的方法的详细描述。专利US10,912,778B2“用于治疗肺性高血压的方法”要求保护“一种治疗肺性高血压的方法,所述方法包括将有效量的血管扩张药向需要它的受试受试者进行给药,其中通过使用便携式吸入器的必要时吸入将所述血管扩张药进行给药”,重点关注磷酸二酯酶-5抑制剂的吸入制剂。该专利中提到了作为可能的血管扩张剂的伊洛前列素,以及作为可能的装置的不同的软雾吸入器,然而,没有公开将伊洛前列素与这种软雾吸入器一起用于伊洛前列素PRN治疗的方法的详细描述。此外,现有技术和现有出版物已经预见和公开了伊洛前列素的需要时使用(参见

例如欧洲公共评估报告(EPAR)产品信息,可在https://www.ema.europa.eu/en/drugs/human/EPAR/Ventavis获得)。

[0007] 迄今为止,与哮喘或COPD的治疗选择相反,肺动脉高压尚无特效PRN疗法。例如,缓解药物是哮喘治疗的一个重要类别,提供给所有哮喘患者用于按需缓解突破性症状,包括在哮喘恶化或加重期间,或用于短期预防运动诱导的哮喘。哮喘PRN治疗的一种特殊类型是维持和缓解方案,也称为"MART"或"SMART"疗法,患者接受吸入性皮质类固醇-福莫特罗作为每日两次或每日一次的常规维持治疗,并且通过同一吸入器额外服用剂量以缓解症状。

[0008] 本发明的一个目的是提供用于给药可吸入伊洛前列素作为PRN疗法的方法和组合物,其克服了常规伊洛前列素气雾疗法中已知的至少一个缺点和不足。

发明内容

[0009] 本文提供了通过便携式、预填充的软雾吸入器按需(也称为需要时)吸入有效量的伊洛前列素来治疗肺动脉高压的方法和组合物。在优选的实施方式中,软雾吸入器是Respimat™或Medspray™湿气雾吸入器。

[0010] 吸入的伊洛前列素在许多国家被批准为Ventavis™,以治疗肺(动脉)高压。这种前列环素类似物通过使用不同的喷雾器每天定期给药6至9次。推荐的喷雾器不利于PRN使用吸入的伊洛前列素,其操作麻烦。

[0011] 本发明提供了PRN吸入的伊洛前列素,用于根据需要对未接受治疗的患者(therapy-naïve patient)或定期接受一种或多种PH-特异性药物治疗的PH进行急性治疗,以促进运动耐受性和日常生活活动的改善、减轻疾病的症状,或克服急性肺动脉高压危象。在优选的实施方式中,PRN伊洛前列素通过便携式、预填充的软雾吸入器Respimat™或Medspray™给药,允许患者在任何时间和任何地点吸入高达5μg的有效剂量的伊洛前列素。

[0012] 基于下面的详细描述,实施例和专利权利要求,进一步的方面和实施方式将变得清楚。

[0013] 附图简要说明

[0014] 图1示出了吸入2.5mg或5μg伊洛前列素(0分钟:吸入前基线)后肺动脉高压患者的平均肺动脉压(PAP);n=4;平均值±SEM;*p<0.05,曼-惠特尼秩和检验。

[0015] 图2示出了在吸入2.5mg或5μg伊洛前列素(0分钟:吸入前基线)后肺动脉高压患者的肺血管阻力(PAP);n=4,平均值±SEM;*p<0.05,曼-惠特尼秩和检验。

[0016] 图3示出了吸入2.5mg或5μg伊洛前列素(0分钟:吸入前基线)后肺动脉高压患者的平均全身动脉压(SAP);n=4,平均值±SEM;ns:不显著,曼-惠特尼秩和检验。

[0017] 图4示出了吸入2.5mg或5μg伊洛前列素(0分钟:吸入前基线)后肺动脉高压患者的全身血管阻力(SVP);n=4,平均值±SEM;ns:不显著,曼-惠特尼秩和检验。

具体实施方式

[0018] 本发明提供了通过预填充、便携式和用户友好的软雾吸入器给药伊洛前列素作为肺动脉高压的按需(PRN,按需用药或救援用药,意思是根据情况出现或指示)疗法的方法和组合物。

[0019] 根据IUPAC,还已知伊洛前列素的化学名称为5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-羟基-6

[(E)-(3S,4RS)-3-羟基-甲基-1-辛烯-6-乙烯基]-双环[3.3.0]辛-3-亚基}戊酸。伊洛前列素溶液作为Ventavis™销售,用于肺动脉高压的气雾疗法。Ventavis™溶液含有伊洛前列素和氨丁三醇、乙醇96%、氯化钠、盐酸(用于pH调节)和注射用水,分装在1或2ml玻璃安瓿中。目前,存在两种浓度的Ventavis™,含有10μg/ml伊洛前列素(Ventavis-10)或20μg/ml伊洛前列素(Ventavis-20)。另外,在一些国家,可提供浓度为100μg/ml伊洛前列素水性伊洛前列素制剂(Ilomedin™),用于输注,以治疗多种外周动脉疾病,该制剂还含有氨丁三醇、乙醇96%(v/v)、氯化钠、盐酸(1N)和注射用水作为赋形剂。

[0020] 在许多国家,Ventavis™被批准用于肺(动脉)高压(P(A)H)的气雾疗法,作为单一疗法或与现存的P(A)H-特异性药物,例如波生坦一起使用,以改善运动能力和症状。Ventavis™溶液通过不同的喷雾器雾化并递送给吸入患者。根据最新的产品信息,推荐喷雾器Breelib™、I-Neb™ AAD™吸入器系统或Venta-Neb™作为通过吸入使用Ventavis™的合适装置。这些装置是典型的喷雾器,需要多个步骤来执行吸入操作:打开含有1或2ml Ventavis™的玻璃安瓿,组装喷雾器,通过移液管或注射器将Ventavis™溶液转移到喷雾器的雾化室中,持续以至少三分钟的吸入用于在咬口处递送2.5或5.0μg的标称伊洛前列素剂量,除去雾化室中的残余溶液,清洗喷雾器的不同部件。原则上,推荐的喷雾器可以独立于主电源使用。正如欧洲公共评估报告(EPAR)产品信息所预见的,PRN的使用在理论上是可能的,尽管很麻烦。

[0021] 过去曾多次建议使用软雾吸入器进行伊洛前列素气雾疗法。然而,没有提供在伊洛前列素气雾疗法中使用这种装置的数据或具体方法。

[0022] 本发明的一个关键特征是选择软雾吸入器(SMI)按需给药伊洛前列素治疗肺动脉高压。在一个优选实施方式中,软雾吸入器是Respimat™(Boehringer Ingelheim,德国),在进一步优选的实施方式中,软雾吸入器是Medspray™湿气雾吸入器(Medspray,荷兰)。

[0023] Respimat™软雾吸入器是一种手持式、口袋大小的装置,其产生单次呼吸、可吸入的气雾、速度慢且喷雾持续时间长。通过使用机械力迫使未加压的药物溶液通过双通道喷嘴(单块),溶液被加速并分成两股会聚射流,这两股射流以一定角度碰撞,导致药物溶液分解成可呼吸的液滴。用于气雾化过程的机械能是通过使装置的底部旋转180°而在围绕柔性药物容器的弹簧中建立张力来提供的。当被患者启动时,来自弹簧的能量被释放,并在装有液体药物制剂的柔性容器上施加压力,由此一定剂量的液体被迫通过两个喷嘴并分散成可吸入气雾剂。Respimat™已经在市场上销售,例如可用于在COPD中噻托溴铵气雾剂给药。

[0024] Medspray™湿气雾吸入器是一种手持式、无防腐剂、非加压计量剂量装置,包含通过晶圆步进光刻和蚀刻技术生产的微型工程喷嘴。气雾剂是根据瑞利分裂(Rayleigh break-up)原理产生的,通过机械手段将药物溶液压入一系列喷嘴,使液体分散成液滴。药物溶液可以储存在带有机械泵系统的容器中,或储存在已经安装了软雾喷嘴的预填充玻璃注射器中。不同的喷嘴可用于靶向呼吸道中的特定部位。用于气雾化过程的机械能例如由患者加载和释放的弹簧提供。

[0025] 对于用于肺动脉高压的PRN伊洛前列素气雾疗法,将Respimat™或Medspray™软雾吸入器的药物容器预先装有Ventavis-10或Ventavis-20,或Ilomedin™ 100μg/ml或用生理盐水稀释的Ilomedin™ 100μg/ml,使伊洛前列素药物浓度在10μg/ml至100μg/ml的范围内。

[0026] 以下是详细描述和解释使用软雾吸入器在吸入性伊洛前列素作为PRN疗法治疗肺

动脉高压和其他形式肺动脉高压患者中的独特用途的非详尽示例列表。

[0027] 实施例1Respimat™和Ventavis-20

[0028] 在一项体外雾化研究中,评估了通过Respimat™递送伊洛前列素溶液的可行性。评估了安慰剂Respimat™和填充有Ventavis-20的Respimat™的物理气雾剂特性和输出。为了比较两种不同溶液的粒度分布,使用激光散射(Sympatec™,Clausthal-Zellerfeld,德国)测定气雾剂液滴的质量中值空气动力学直径(MMAD)。测量是在没有额外气流的情况下进行的(五次运行,持续时间1秒,采样率50ms),在咬口和激光束之间的距离为5cm。以MIE模式分析数据,雾化溶液的密度被设定为等于单位密度,因此测量的体积中值直径(VMD)等于质量中值空气动力学直径。细颗粒分数(FPF)定义为总排放剂量内尺寸<5.25μm的颗粒的质量除以气雾剂颗粒的总排放剂量。几何标准偏差(GSD)根据以下公式由激光衍射值计算:

[0029] $$GSD = \sqrt{\frac{84\%\ 尺寸过小}{16\%\ 尺寸过小}}$$

[0030] 为了评估从Respimat™中一次吸(puff)排出的气雾剂体积,在连续吸40次之前和之后对装置的药物容器进行称量。

[0031] 首先,对安慰剂Respimat™的参数进行评估。在用安慰剂Respimat™进行实验之后,用注射器将药物容器完全排空。称量药物容器后,通过注射器将3.0ml的Ventavis-20填充到药物容器中。然后进行第二系列实验,以获得有Ventavis-20的Respimat™的气雾剂参数。结果总结在下表1中:

[0032] 表1

[0033]

	MMAD(μm)	GSD	FPF(%)	每次吸的体积(μl)
Respimat安慰剂	4.28±0.17	1.70±0.03	66.6±3.6	16.6
Respimat Ventavis-20	4.21±0.30	1.76±0.07	66.3±6.0	16.9

[0034] MMAD:质量中值空气动力学直径,GSD:几何标准偏差,FPF:细颗粒分数,平均值±标准差,n=5

[0035] 实施例2 Respimat™和Ilomedin™ 100μg/ml

[0036] 在该体外雾化研究中,将安慰剂Respimat™与填充有Ilomedin™ 100μg/ml的Respimat™进行了比较。如上所述评估物理气雾剂特性和输出(参见实施例1)。在用安慰剂Respimat™进行实验之后,通过注射器将药物容器完全排空。在称量药物容器后,通过注射器将3.0ml的Ilomedin™100μg/ml填充到药物容器中。然后进行第二系列实验,以获得填充有Ilomedin™ 100μg/ml的Respimat™的气雾剂参数。结果总结在下表2中:

[0037] 表2

[0038]

	MMAD(μm)	GSD	FPF(%)	每次吸的体积(μl)
Respimat安慰剂	4.09±0.14	1.69±0.03	69.5±3.1	16.3
Respimat Ilomedin-100	4.05±0.21	1.70±0.04	70.3±5.1	16.7

[0039] MMAD:质量中值空气动力学直径,GSD:几何标准偏差,FPF:细颗粒分数,平均值±标准差,n=5

[0040] 实施例3 Respimat™和Ilomedin™ 50μg/ml

[0041] 在该体外雾化研究中,将安慰剂Respimat™与填充有Ilomedin™ 50μg/ml的

Respimat™进行了比较。如上所述评估物理气雾剂特性和输出(参见实施例1)。在用安慰剂Respimat™进行实验之后,通过注射器将药物容器完全排空。在称量药物容器后,通过注射器将3.0ml的Ilomedin™ 50μg/ml(用1.5ml 0.9%盐水稀释的1.5ml Ilomedin™ 100μg/ml)填充到药物容器中。然后进行第二系列实验,以获得填充有Ilomedin™ 50μg/ml的Respimat™的气雾剂参数。结果总结在下表3中:

[0042] 表3

[0043]

	MMAD(μm)	GSD	FPF(%)	每次喷出的体积(μl)
Respimat安慰剂	4.16±0.19	1.67±0.08	69.2±2.4	17.0
Respimat Ilomedin-50	4.19±0.14	1.68±0.05	69.3±3.9	16.8

[0044] MMAD:质量中值空气动力学直径,GSD:几何标准偏差,FPF:细颗粒分数,平均值±标准差,n=5

[0045] 实施例4 Medspray™湿气雾剂吸入器和Ventavis-20

[0046] 在一项体外雾化研究中,评估了通过Medspray™湿气雾剂吸入器递送伊洛前列素溶液的可行性。评估了填充有0.9%氯化钠或Ventavis-20的Medspray™湿气雾剂吸入器的物理气雾剂特性。为了比较两种不同溶液的粒度分布,使用激光散射(Sympatec™,Clausthal-Zellerfeld,德国)测定气雾剂液滴的质量中值空气动力学直径(MMAD)。测量是在没有额外气流的情况下进行的(五次运行,持续时间1秒,采样率50ms),在咬口和激光束之间的距离为5cm。以MIE模式分析数据,雾化溶液的密度被设定为等于单位密度,因此测量的体积中值直径(VMD)等于质量中值空气动力学直径。细颗粒分数定义为总排出剂量内尺寸<5.25μm的颗粒的质量除以气雾剂颗粒的总排出剂量。几何标准偏差(GSD)根据以下公式由激光衍射值计算:

[0047] $$GSD = \sqrt{\frac{84\%\ 尺寸过小}{16\%\ 尺寸过小}}$$

[0048] 对于雾化实验,将1ml生理盐水或Ventavis-20溶液填充到1ml注射器中。然后将喷雾喷嘴(喷嘴直径1.7μm)固定在注射器的尖端,并且通过将溶液压入喷雾喷嘴来产生气雾剂。结果总结在下表4中:

[0049] 表4

[0050]

	MMAD(μm)	GSD	FPF(%)
Medspray NaCl 0.9%	5.04±0.26	1.50±0.05	56.7±3.6
Medspray Ventavis-20	5.15±0.30	1.50±0.06	55.3±3.8

[0051] MMAD:质量中值空气动力学直径,GSD:几何标准偏差,FPF:细颗粒分数,平均值±标准差,n=5

[0052] 实施例5 Medspray™湿气雾剂吸入器和Ilomedin™ 100μg/ml

[0053] 在该体外雾化研究中,比较了填充有0.9%氯化钠或100μg/ml的Medspray™湿气雾剂吸入器。如上所述评估物理气雾剂特性(参见实施例4)。结果总结于下表5中:

[0054] 表5

[0055]

	MMAD(μm)	GSD	FPF(%)

Medspray NaCl 0.9%	5.03±0.25	1.46±0.05	57.3±2.7
Medspray Ilomedin-100	4.98±0.35	1.49±0.04	60.8±3.4

[0056] MMAD:质量中值空气动力学直径,GSD:几何标准偏差,FPF:细颗粒分数,平均值±标准差,n=5

[0057] 实施例6 Medspray™湿气雾剂吸入器和Ilomedin™ 50μg/ml

[0058] 在该体外雾化研究中,Medspray™湿气雾剂吸入器填充有1ml氯化钠0.9%或1ml Ilomedin™ 50μg/ml(用0.5ml NaCl 0.9%稀释的0.5ml Ilomedin™ 100μg/ml)。如上所述评估物理气雾剂特性(参见实施例4)。结果总结在下表6中:

[0059] 表6

[0060]

	MMAD (μm)	GSD	FPF (%)

[0061]

Medspray NaCl 0.9%	5.16 ± 0.29	1.54 ± 0.05	54.9 ± 5.0
Medspray Ilomedin-50	5.25 ± 0.36	1.54 ± 0.06	50.5 ± 4.4

[0062] MMAD:质量中值空气动力学直径,GSD:几何标准偏差,FPF:细颗粒分数,平均值±标准差,n=5

[0063] 实施例7具有较小喷嘴直径(例如1.5或1μm)的Medspray™湿气雾剂吸入器

[0064] 通过改变喷雾喷嘴中孔的直径,可以调整所得到的液滴尺寸分布以满足呼吸道内局部药物沉积的具体要求。通过喷嘴按压水溶液产生喷射流,喷射流会自动分裂成液滴(瑞利分裂),理论上液滴尺寸是孔尺寸的两倍。当使用直径为1.5或1μm的喷嘴时,液滴的尺寸范围在2μm至5.0μm内。此外,深肺气雾剂沉积因气雾剂的低速而增强。通过对吸入实施流量限制(例如通过阀),确保吸入过程中气流缓慢,可以进一步增加外周沉积。

[0065] 这些实施例表明,通过使用软雾吸入器Respimat™或Medspray™湿气雾剂吸入器,可以提供适于深肺沉积的含伊洛前列素的气雾剂。

[0066] 剂量

[0067] 本文提供了在软雾吸入器Respimat™或Medspray™湿气雾剂吸入器的咬口处递送的0.4μm至5μg剂量的伊洛前列素,用于单次PRN吸入治疗,吸1至10次。还优选的是约2.5μg和约5μg的单剂量,如目前在肺动脉高压的治疗中使用的。

[0068] 以下是伊洛前列素药物浓度和每次喷的排出体积的可能组合的非穷举列表,其适于在一个PRN治疗阶段递送所要求保护的剂量。

[0069] 实施例8 Respimat™和伊洛前列素100μg/ml(Respimat 100)

[0070] 表7描述了当使用100μg/ml的伊洛前列素药物浓度时,软雾吸入器Respimat™的咬口处递送的伊洛前列素剂量取决于所排出的气雾剂体积和吸的次数。

[0071] 表7

[0072]

	体积 (μl)	吸的次数	咬口处的伊洛前列素剂量 (μg)
Respimat 100	10	1,2, 3,4, 5	1,2, 3,4, 5
Respimat 100	15	1,2, 3	1.5,3, 4.5

[0073]

Respimat 100	20	1,2	2,4
Respimat 100	22.5	1,2	2.25,4.5
Respimat 100	25	1,2	2.5,5

[0074] 实施例9 Respimat™和伊洛前列素20μg/ml(Respimat 20)

[0075] 表8描述了当使用20μg/ml的伊洛前列素药物浓度时,软雾吸入器Respimat™的咬口处递送的伊洛前列素剂量取决于所排出的气雾剂体积和吸的次数。

[0076] 表8

[0077]

	体积(μl)	吸的次数	咬口处的伊洛前列素剂量(μg)
Respimat 20	20	3,6,9	1.2,2.4,3.6
Respimat 20	25	2,4,6,8,10	1,2,3,4,5

[0078] 使用20μg/ml至100μg/ml范围内的伊洛前列素药物浓度在本发明的范围内。在另一个优选的实施方式中,伊洛前列素药物浓度为50μg/ml,当Respimat™的每次吸排出体积设定为20μl时,使得递送的剂量为吸1次1μg、吸2次2μg、吸3次3μg、吸4次4μg,和吸5次5μg。

[0079] 实施例10 Medspray™湿气雾剂吸入器和伊洛前列素100或50μg/ml(Medspray 100或50)

[0080] 表9描述了当使用100μg/ml或50μg/ml的伊洛前列素药物浓度时,软雾吸入器Medspray™的咬口处递送的伊洛前列素剂量取决于所排出的气雾剂体积和吸的次数。

[0081] 表9

[0082]

	体积(μl)	吸的次数	咬口处的伊洛前列素剂量(μg)
Medspray 100	20	1,2	2,4
	22.5	1,2	2.25,4.5
	25	1,2	2.5,5
Medspray 50	20	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5
	25	1,2,3,4	1.25,2.5,3.75,5
	50	1,2	2.5,5

[0083] 实施例11 Medspray™湿气雾剂吸入器和伊洛前列素20μg/ml(Medspray 20)

[0084] 表10描述了当使用20μg/ml的伊洛前列素药物浓度时,软雾吸入器Medspray™的咬口处递送的伊洛前列素剂量取决于所排出的气雾剂体积和吸的次数。

[0085] 表10

[0086]

	体积(μl)	吸的次数	咬口处的伊洛前列素剂量(μg)
Medspray 20	50	1,2,3,4,5	1,2,3,4,5
	40	1,2,3,4,5	0.8,1.6,2.4,3.2,4.0

[0087] 使用20μg/ml至100μg/ml范围内的伊洛前列素药物浓度在本发明的范围内。

[0088] Respimat™和Medspray™湿气雾剂吸入器的药物容器可以填充有0.5至5ml要求保护的伊洛前列素溶液。优选地,填充体积被限制在0.5至2ml,或0.5至1ml的范围内,以避免过量。药物容器可以包含45μg的每日最大吸入伊洛前列素剂量的0.2至11倍(根据Ventavis™产品信息),优选1至5倍,或2至4倍。在一个实施方式中,软雾吸入器Respimat™或Medspray™是一次性的,即,软雾吸入器在递送吸的预设次数之后被整体丢弃。在另一个

实施方式中,仅更换空的药物容器,并且装置在更换之前重复使用几次(例如,3至5次)。

[0089] 用本文公开的组合物和方法治疗的患者患有肺动脉高压或肺动脉管系统或肺循环的其它病症。例如,根据WHO,受试者可能属于以下五组肺动脉高压中的一组:第1组,肺动脉高压(PH),包括亚类1.1,特发性PAH;1.2,遗传性PAH;1.3,药物和毒素诱导的PAH;1.4,与1.4.1结缔组织疾病、1.4.2HIV感染、1.4.3门静脉高压、1.4.4先天性心脏病、1.4.5血吸虫病相关的PAH;1.5,对钙通道阻断剂的PAH长期应答者;1.6,具有明显的静脉/毛细血管(PVOD/PCH)受累特征的PAH;和1.7,新生儿综合征的持续性PH;组2,由左心疾病引起的肺动脉高压,包括亚类2.1,由于LVEF保存的心力衰竭的PH;2.1,由于LVEF降低的心力衰竭的PH;2.3,心脏瓣膜病;和2.4,导致毛细血管后PH的先天/获得性心血管病症;组3,由于肺部疾病和/或缺氧的肺动脉高压,包括亚类3.1,阻塞性肺病;3.2,限制性肺病;3.3,具有混合限制性/阻塞模式的其它肺病;3.4,无肺部疾病的缺氧;和3.5,发育性肺部病症;组4,由于肺动脉栓塞的肺动脉高压,包括亚类4.1,慢性血栓栓塞性PH;和4.2,其它肺动脉阻塞;组5,机制不明和/或多因素的肺动脉高压,包括亚类5.1,血液病症;5.2,全身和代谢病症;5.3,其他;和5.4,复杂的先天性心脏病病症。优选地,受试者属于组1或组4PH,以受益于所提供的用于给药可吸入伊洛前列素作为PRN疗法的方法和组合物。根据世界卫生组织的肺动脉高压的功能分类,经纽约心脏协会功能分类修订,受试者可以属于功能I类、II类、III类或IV类。

[0090] 受试者可能没有药物治疗,或接受支持性疗法,例如口服抗凝剂、利尿剂、氧气、地高辛。此外,疗法可能包括高剂量钙通道阻断剂或被批准用于PH的特定药物,包括内皮素受体拮抗剂,如安贝生坦(口服)、波生坦(口服)或马西替坦(口服);磷酸二酯酶5型抑制剂和鸟苷酸环化酶刺激剂或激活剂,如西地那非(口服、静脉注射)、他达那非(口服)、伐地那非(口服)和利奥西呱(口服);前列环素类似物和前列环素受体激动剂,如贝前列素(口服)、依前列醇(静脉注射)、伊洛前列素(气雾剂、静脉注射)、曲前列环素(气雾剂、皮下、静脉注射、口服)或司来帕格(口服)。这些主要的血管舒张药物可以作为单一疗法或作为同时使用两种或更多种药物的组合疗法给药至受试者。本发明还包括使用未来的PH-特异性药物作为背景疗法,这些药物主要关注肺血管重塑的典型特征。

[0091] 本文公开的PRN伊洛前列素吸入可以给药至未接受治疗的患者或接受支持疗法的患者。此外,PRN伊洛前列素疗法可以是在使用一种或多种PH-特异性药物的慢性背景疗法的基础上进行的。

[0092] 吸入的伊洛前列素的药效学特征是众所周知的。当通过常规喷雾器在10分钟内给药时,在吸入结束后约5分钟观察到对肺循环的血液动力学参数的最大治疗效果。令人惊讶的是,通过吸2或4次伊洛前列素,快速吸入1.25μg伊洛前列素之后,仅1分钟内就已经在肺部血管系统中观察到显著的血管舒张作用,从而维持了该方法的肺部选择性。根据实施例12观察到的药效学特征使吸入的伊洛前列素成为肺动脉高压PRN疗法的理想候选者。

[0093] 实施例12伊洛前列素PRN在肺动脉高压患者中的应用

[0094] 对4名患者进行了评估伊洛前列素PRN可行性的临床试点研究。符合条件的是年龄在18至70岁之间的男性和女性肺动脉高血压患者,其平均肺动脉血压(PAP)高于25mmHg,肺血管阻力(PVR)高于240dyn*s*cm-5,中心静脉压(CVP)高于3mmHg,肺毛细血管楔压(PCWP)低于12mmHg。患者未接受过治疗,或正在接受单独或组合的PH-特异性药物(内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶5型抑制剂、前列环素类似物)治疗。通过ECG、脉搏血氧测定和无创血压测

量对患者进行监测。将心内导管引入到远端肺动脉,以测量PAP、CVP、PCWP和心输出量。还测量了心率、全身动脉压(SAP)、全身血管阻力(SVP)、中心动脉和静脉血气。在初步测定所有参数之后,测试了肺部脉管系统对氧气(2至4L/min)和一氧化氮(20ppm)的反应性。随后,患者使用装有浓度为50μg/ml的伊洛前列素的软雾吸入器原型,分两次吸入单剂量2.5μg雾化伊洛前列素。在吸入前和吸入后1、5、15和30分钟评估患者的血液动力学参数和临床状况。在没有不良反应的情况下,进行第二次吸入操作,进行4次呼吸,剂量为5μg伊洛前列素,随后再次观察至少30分钟。结果发现,所有患者对治疗耐受性良好。在完成吸入操作后一分钟,已经记录了治疗性肺血管效应(如PAP和PVR变化所示,参见图1和图2),没有明显的全身副作用(如SAP和SVR变化所示,参见图3和图4)。

[0095] PRN伊洛前列素旨在根据需要对PH进行急性治疗,例如促进运动耐量和日常生活活动的改善、减轻疾病症状,或克服急性肺高压危象。通过便携式软雾吸入器Respimat™或Medspray™,患者可以在任何时间和任何地方吸入有效剂量的PRN伊洛前列素(最多5μg),每天最多9次,因此伊洛前列素的最大日剂量为45μg。在所提供的方法中,当患者预计体力消耗或剧烈活动时,或当患者正在感觉呼吸困难、疲劳、头晕、胸部压力或疼痛、水肿形成、发绀、心动过速或心脏心悸时,受试者优选在开始此类活动前0至15分钟,或在此类活动期间或发作期间通过吸入给药PRN伊洛前列素。根据个体需要、期望的效果和耐受性,患者可以吸一次或间隔很近地吸几次,或在15秒至5分钟的时间间隔内吸几次。由于PH-特异性治疗,在每日常规基础上未接受前列腺素类药物的患者通常会在每个PRN治疗周期吸入0.4至2.5μg的伊洛前列素总剂量,而长期接受前列腺素类药物(尤其是吸入前列腺素类药物)的患者在每个PRN治疗周期吸入0.4至5μg,优选2.5至5μg。本文提供的方法为PH患者提供了应对日常生活活动的要求和挑战,以及通过根据需要自我给药有效剂量的吸入的伊洛前列素来改善生活质量的可能性。

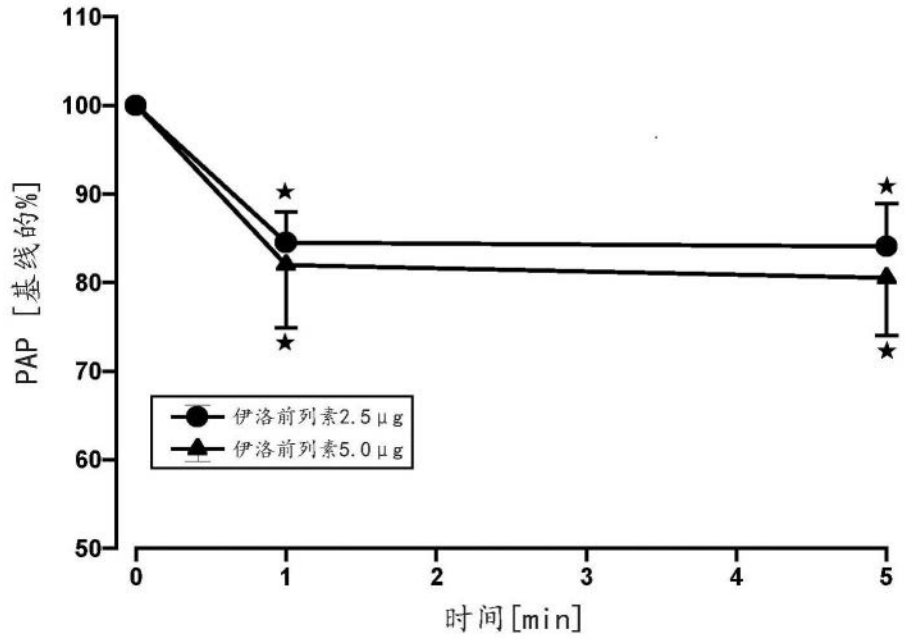

110
100
90
80
70
60
50
PAP [基线的%]
伊洛前列素2.5μg
伊洛前列素5.0μg
0
1
2
3
4
5
时间[min]

图1

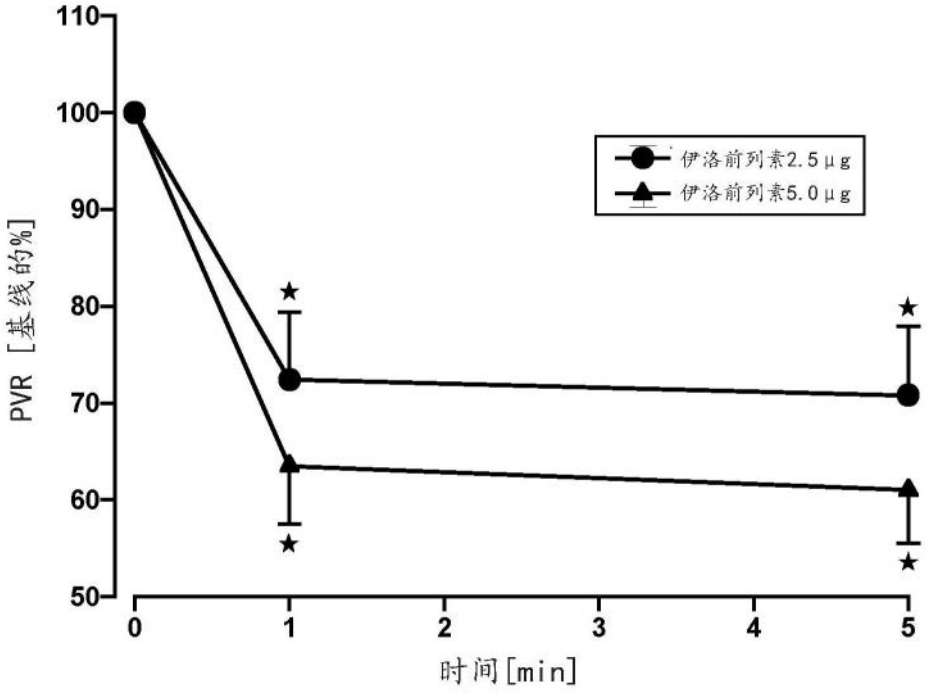

110
100
90
80
70
60
50
PVR [基线的%]
伊洛前列素2.5μg
伊洛前列素5.0μg
0
1
2
3
4
5
时间[min]

图2

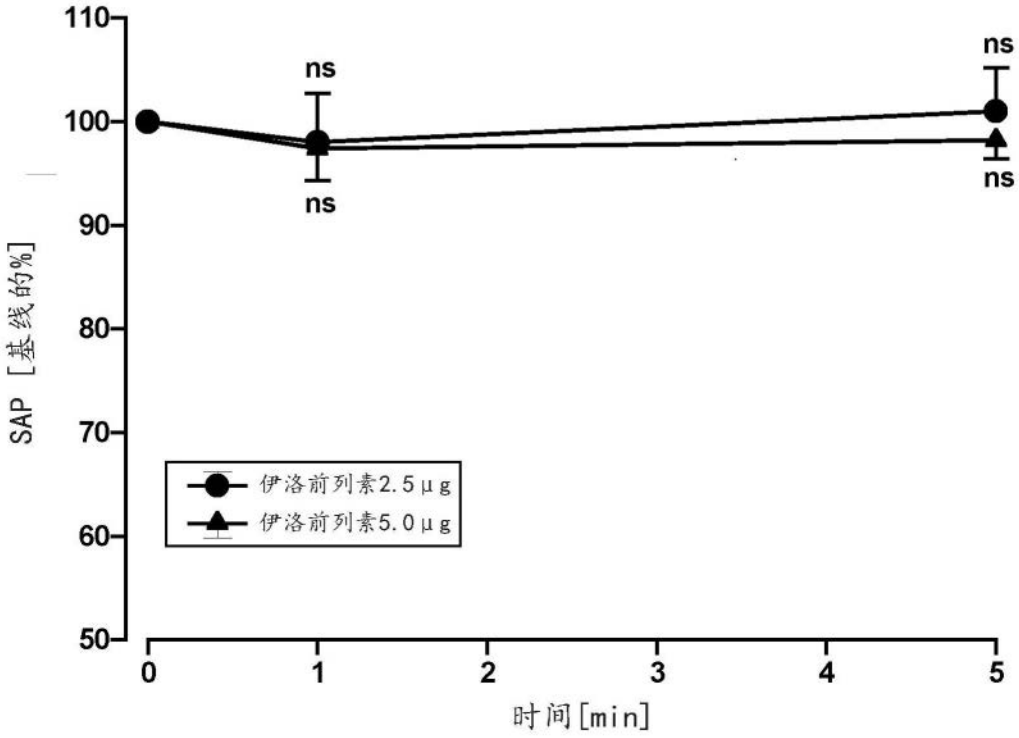

110
100
90
80
70
60
50
SAP [基线的%]
ns
ns
ns
ns
伊洛前列素2.5μg
伊洛前列素5.0μg
0
1
2
3
4
5
时间[min]

图3

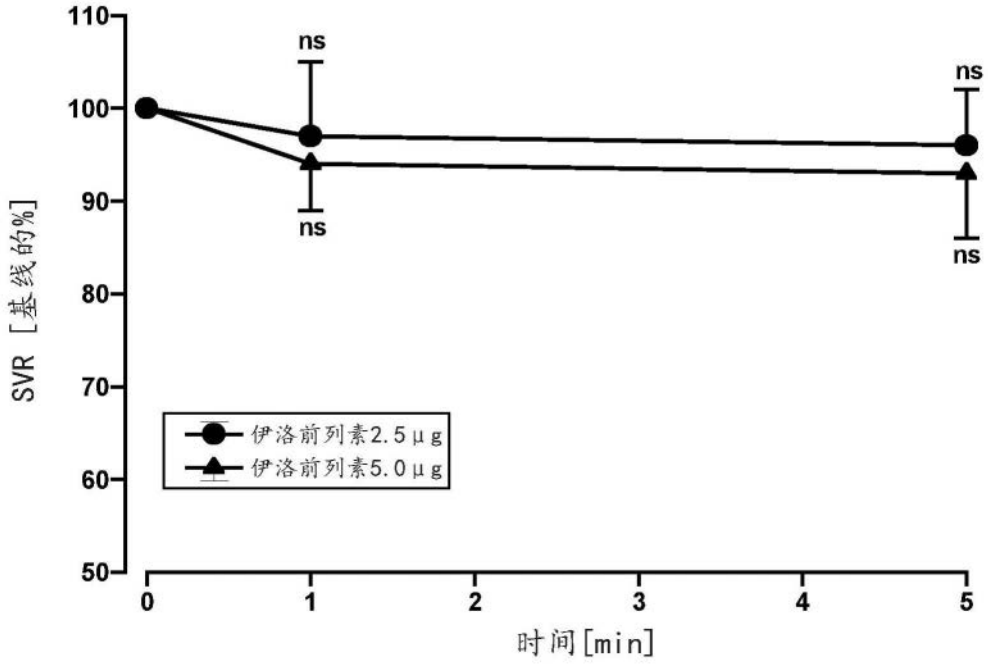

110
100
90
80
70
60
50
SVR [基线的%]
ns
ns
ns
ns
伊洛前列素2.5μg
伊洛前列素5.0μg
0
1
2
3
4
5
时间[min]

图4