

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680002161.8

[51] Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61B 6/00 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年1月9日

[11] 公开号 CN 101102717A

[22] 申请日 2006.1.12

[21] 申请号 200680002161.8

[30] 优先权

[32] 2005. 1. 12 [33] US [31] 60/643,481

[86] 国际申请 PCT/US2006/001453 2006.1.12

[87] 国际公布 WO2006/076698 英 2006.7.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.12

[71] 申请人 王者制药研究发展有限公司

地址 美国北卡罗莱纳

[72] 发明人 理查德·J·巴雷特

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 王海川 樊卫民

权利要求书 3 页 说明书 43 页 附图 10 页

[54] 发明名称

在有哮喘或支气管痉挛病史的患者中检测心肌功能障碍的方法

[57] 摘要

本发明涉及有哮喘或支气管痉挛史病人的心肌显像。特别是本发明使用 binodenoson 作为药理学刺激物，结合现有的数种可用的无创或有创诊断操作的任一种。例如，静脉施用可与放射性药剂和心肌灌注显像一起使用以评测心肌缺血的严重性。

1. 一种在有哮喘或支气管痉挛史的病人中诊断心肌功能障碍的方法，包含以下步骤：

(a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张；和

(b) 检测病人的心肌功能障碍。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中 binodenoson 以推注剂量对所述病人施用。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中将大约 0.5 至大约 2.5 μ g/kg 的 binodenoson 施用至所述病人。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中 binodenoson 通过输注施用至所述病人。

5. 根据权利要求 4 的方法，其中将大约 0.3 至大约 2.0 μ g/kg/min 的 binodenoson 施用至所述病人。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中心肌功能障碍是冠状动脉疾病、心室功能障碍、通过无病冠状血管和狭窄血管的血流差异、或它们的组合。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤(b)包含无创心肌显像操作。

8. 根据权利要求 7 的方法，其中无创显像操作包含施用显像剂。

9. 一种在有哮喘或支气管痉挛史的病人中诊断冠状动脉疾病的方法，包含以下步骤：

(a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张;

(b) 对病人施用显像剂; 和

(c) 对病人进行心肌灌注显像以检测冠状动脉疾病。

10. 一种在有哮喘或支气管痉挛史的病人中诊断由冠状动脉疾病引起的心室功能障碍的方法, 包含以下步骤:

(a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张; 和

(b) 对病人进行心室功能显像技术以检测心室功能障碍。

11. 一种在有哮喘或支气管痉挛史的病人中诊断灌注异常的方法, 包含以下步骤:

(a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张; 和

(b) 检测病人的灌注异常。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其中步骤(b)包含测量病人的冠脉血流速度, 以评测与无病冠状血管相比病变冠状血管的舒张能力。

13. 根据权利要求 11 的方法, 其中步骤(b)包含评测与无病冠状血管相比病变冠状血管的舒张能力(贮备能力)。

14. 一种在有哮喘或支气管痉挛史的病人中诊断冠状动脉疾病存在和评测其严重性的方法, 包含以下步骤:

(a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张;

(b) 对病人施用放射性药剂; 和

(c) 对病人进行闪烁显像以检测冠状动脉疾病。

15. 一种在有哮喘或支气管痉挛史的病人中诊断心室功能障碍存在和评测其严重性的方法，包含以下步骤：

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张；和
- (b) 对病人进行超声心动图以检测心室功能障碍。

16. 一种在有哮喘或支气管痉挛史的病人中诊断心肌功能障碍的方法，包含以下步骤：

- (a) 通过静脉推注对病人施用大约 1.5 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张；和
- (b) 检测病人的心肌功能障碍。

17. 一种试剂盒，其包括含有单位剂量 binodenoson 的第一容器，和含有显像剂、腺苷拮抗剂或 β -2 激动剂的第二容器。

18. 根据权利要求 17 的试剂盒，其中第二容器含有显像剂。

19. 根据权利要求 17 的试剂盒，其中第二容器含有腺苷拮抗剂。

20. 根据权利要求 17 的试剂盒，其中第二容器含有 β -2 激动剂。

在有哮喘或支气管痉挛病史的患者中检测心肌功能障碍的方法

相关申请的交叉引用

本申请要求 2005 年 1 月 12 日提出的美国临时申请 60/643,481 的权益，引其公开全部入本文作为参考。

发明领域

本发明涉及检测和/或诊断有哮喘或支气管痉挛史的病人的心肌功能障碍的方法。特别地，本发明使用 binodenoson 或其它选择性腺苷 A_{2a} 激动剂作为药理应激物，并与数种现有的无创和有创诊断操作中的任一种相联合。

发明背景

腺苷从 20 世纪 20 年代早期起即已知为具有强效的血管扩张活性。它是由身体大多数组织在应激特别是低氧和缺血应激下释放的局部激素(参见 Olsson 等, *Physiological Reviews*, 70(3), 761-845, 1990)。这样，腺苷和腺苷释放剂目前通常为诊断目的用来模拟应激状况(参见 A.N.Clark 和 G.A.Beller. *The present role of nuclear cardiology in clinical practice. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2005; 49: 43-58)。

在当前使用应激模拟剂(药理应激物)作为冠状血管显像手段以获得冠状动脉疾病的诊断结果中，心肌灌注显像是最常见的方法。这通过注射药理应激物例如大约 1mg/kg 体重剂量的腺苷，随后注射显像剂例如放射性核素，以及使心脏成像以检测任何冠脉循环病变的程度来完成。

心肌灌注显像的机理如下：作用于冠脉腺苷受体的腺苷引起冠状

微动脉的舒张，从而增加通过心脏的血流量。这种作用是短期的，并且在 1mg/kg 的剂量下，腺苷不会扩张其它外周血管而产生显著的全身低血压。病变的或者其他阻断的冠状血管不会响应腺苷而进一步扩张，并且随后显像剂通过心脏的流量在这些灌注不足区域相对于心脏其它较正常区域少。得到的图像能使诊断医生对冠脉灌注缺陷的量和严重性进行定量。此分析对于医生选择任何进一步的治疗和介入过程极为重要(参见例如美国专利 5,070,877 和 4,824,660)。

腺苷和类似作用的类似物的使用涉及特定副作用。腺苷作用于腺苷受体的最少三种亚类： A_1 、 A_2 和 A_3 。 A_2 受体亚型存在于血管中，并且进一步分为 A_{2a} 和 A_{2b} 受体亚型(参见 Martin 等, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265(1), 248-253, 1993)。不受任何特定理论约束，相信 A_{2a} 受体负责介导冠脉扩张和在诊断过程中提供所需的腺苷作用。 A_1 受体亚型当被腺苷激活时，其作用尤其是减慢启动心跳的电活动的频率和传导速度。有时腺苷，特别是在剂量接近 1mg/kg 时，甚至在诊断过程中阻断(停止)心跳，这是非常不希望的作用。

另一个与施用腺苷相关的副作用是哮喘患者的支气管收缩。支气管收缩与肥大细胞上腺苷 A_3 受体的激活作用有关。(参见 J.Linden. *Trends. Pharmacol. Sci.* 15: 298-306 (1994))。此外，腺苷在美国专利 6,248,723 中被描述为哮喘激惹剂。因此，腺苷和腺苷释放剂的副作用基本上源于对各种腺苷受体亚型的非选择性刺激。

由于与施用腺苷有关的副作用、特别是支气管收缩，罹患哮喘和支气管痉挛史的患者被排除于使用腺苷、dipyridamol 和腺苷类似物作为药理应激物的心肌显像方法之外。包括在排除类中的患者是有例如喘鸣的症状或严重支气管痉挛史的患者。这些症状在遭受哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD)的患者中通常很明显。

尤其哮喘，是影响了近一千两百万美国人的肺部重要疾病。哮喘通常特征是周期性气流受限和/或对导致气道过度狭窄的多种刺激的高响应性。其它特征可包括气道炎症、嗜曙红细胞增多和气道纤维化。

哮喘的患病率(即发病率和持续时间两者)正在增加。当前患病率接近人口的 10% 并且在过去 20 年中增加了 25%。然而更让人关心的是死亡率的上升。当结合急诊室就诊和住院的增加时，近期数据提示哮喘严重度正在上升。虽然大多数哮喘病例易于控制，但是对那些患有较严重疾病的患者来说，花费、副作用和时常的治疗无效都是严重问题。

COPD 的特征是小气道(<2mm)慢性炎症，它不可避免地引起气道这部分的组织重建和不可修补的变窄(阻塞)。患有 COPD 的患者一般表现出肺的最大呼气流量减少和用力排空减慢。COPD 经常与慢性支气管炎和肺气肿相关。

除了腺苷，其它常见用于心肌显像的药理应激物包括双嘧达莫和多巴酚丁胺。双嘧达莫抑制细胞对腺苷的摄取，增强内源腺苷的细胞外作用。与腺苷类似，双嘧达莫被排除于用作哮喘患者和有支气管痉挛史患者的药理应激物。

多巴酚丁胺可在患有哮喘或支气管痉挛史的肺病患者中用作心肌显像的药理应激物。然而多巴酚丁胺与腺苷相比有某些缺点。例如，多巴酚丁胺副作用在患者中十分常见。这些副作用包括室性心律不齐(或早搏)、胸痛、心悸、头痛、面红和呼吸困难。副作用还可包括心房颤动或室上性心动过速。此外，据报告很多冠状动脉疾病患者中发生了伴有 ST 段压低的心绞痛。

授予 McAfee 等人的美国专利 5,477,857(“’857 专利”)，要求保护 2-环己基甲基胍基腺苷的心肌显像用途。虽然’857 专利公开了其它胍基

腺苷化合物可被使用，但是只将单一化合物的使用方法作为权利要求。’857 专利还要求保护哺乳动物心肌显像的方法。没有例示或公开具体的人类用法。

Martin 等人一般性公开了 2-环己基亚甲基胍基腺苷(binodenoson)与腺苷比较的药理学性能。参见 Drug Development Research 40:313-324, 1997。Martin 等人在麻醉和清醒的狗中，特别比较了某些剂量的 binodenoson 与腺苷对冠脉血流的作用。基于报道的增加狗冠脉扩张的剂量，在过敏性羊哮喘模型上给药类似剂量以测量对肺阻力的作用。观察到以下结果：不同于腺苷，binodenoson 不增加羊的肺阻力；但是施用了 binodenoson 的羊在呼吸速率上有显著增高。因此，在羊模型中，作者没有报道能避免不良作用例如呼吸速率增加的 binodenoson 剂量。

总之，仍需要在有哮喘或支气管痉挛不伴支气管收缩的病史的患者中安全实现冠脉扩张的 binodenoson 剂量，以使更广的患者群能进行心肌显像方法。此外，由于对 binodenoson 的冠脉充血响应，这在易损患者群即那些可能患有冠脉血流病变的患者中改变了冠脉血流，这种给药方法和 binodenoson 剂量引起的充血作用应当易于逆转。

发明概述

在一方面，本发明涉及在有哮喘或支气管痉挛史的病人中，诊断心肌功能障碍的方法。此方法包括以下步骤：

- (a) 通过静脉途径对患者施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson 以提供冠状动脉扩张；和
- (b) 检测病人的心肌功能障碍。

在此方法的一些实施方案中，binodenoson 是以静脉推注剂量对所述病人施用。例如，在具体实施方案中，大约 0.5 至大约 2.5 μ g/kg 的 binodenoson 施用至所述病人。

在此方法的其它实施方案中,对所述病人输注 binodenoson。例如,在具体实施方案中,大约 0.3 至 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的 binodenoson 施用至所述病人。

在此方法的具体实施方案中,心肌功能障碍是冠状动脉疾病、心室功能障碍、通过无病变冠状血管和狭窄血管的血流的差异、或其组合。

在此方法的一些实施方案中,步骤(b)包含无创心肌显像操作。例如,在具体实施方案中,无创性显像操作包括施用显像剂。

在另一方面,本发明涉及在有哮喘或支气管痉挛史的病人中,检测和/或诊断冠状动脉疾病的方法。检测冠状动脉疾病的方法包括以下步骤:

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 binodenoson, 以提供冠状动脉扩张;
- (b) 对病人施用显像剂; 和
- (c) 对病人进行心肌灌注显像, 检测冠状动脉疾病。

在另一方面,本发明涉及在有哮喘或支气管痉挛史的病人中,检测和/或诊断冠状动脉疾病引起的心室功能障碍的方法。检测心室功能障碍的方法包括以下步骤:

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 binodenoson, 以提供冠状动脉扩张; 和
- (b) 对病人进行心室功能显像技术以检测心室功能障碍。

在另一方面,本发明涉及在有哮喘或支气管痉挛史的病人中,检测和/或诊断灌注异常的方法。检测灌注异常的方法包括以下步骤:

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 binodenoson, 以提供冠状动脉扩张; 和

(b) 检测病人的灌注异常。

在检测灌注异常的方法的某些实施方案中，步骤(b)包括测量病人的冠脉血流速度，以评测与无病冠状血管相比，病变冠状血管的舒张能力。在此方法的其它实施方案中，步骤(b)包括评测与无病冠状血管相比，病变冠状血管的舒张能力(贮备能力)。

在另一方面，本发明涉及在有哮喘或支气管痉挛史的病人中，检测冠状动脉疾病存在和评测其严重性的方法。此方法包括以下步骤：

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson，以提供冠状动脉扩张；
- (b) 对病人施用放射性药剂；和
- (c) 对病人进行闪烁照像以检测冠状动脉疾病。

在另一方面，本发明涉及在有哮喘或支气管痉挛史的病人中，检测心室功能障碍存在和评测其严重性的方法。此方法包括以下步骤：

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson，以提供冠状动脉扩张；和
- (b) 对病人进行超声心动图以检测心室功能障碍。

在另一方面，本发明涉及试剂盒，其包括含有单位剂量 binodenoson 的第一容器，和含有显像剂、腺苷拮抗剂或 β -2 激动剂的第二容器。

附图简述

图 1 显示了用安慰剂和 binodenoson(1.5 μ g/kg)治疗的轻度间歇性哮喘的病人，随时间的 1 秒钟平均用力呼气体积(FEV₁)。

图 2 是显示了 25-28 个病人(非哮喘)，对 3 分钟输注 0.9、1.5 和 1.5 和 3 微克/kg；和对静脉推注 1.5 和 3 微克/kg(经 30 秒)binodenoson 的最大冠脉充血反应的图。该反应表达为冠脉血流速度储备(CBFVR)百分数的平均值 \pm 标准偏差。

图 3 是显示了在病人(非哮喘)中, 5 个 binodenoson 剂量的平均 CBFV 反应的时程图, 表达为 CBFVR 的百分数。

图 4 是显示了在病人(非哮喘)中, 静脉推注 binodenoson 1.5 μ g/kg 对冠脉血流速度(CBFV)、冠脉血管阻力(CVR)、收缩血压(SBP)、舒张血压(DBP)和心率(HR)的作用随时间的图。

图 5 是显示了对非哮喘病人经 10 分钟时间给药 3 μ g/kg 后 binodenoson 的平均(\pm SD)浓度的图。

图 6 是显示了非哮喘病人中, binodenoson AUC_{0-t}和总剂量(微克)之间关系的图。

图 7 是显示了非哮喘病人中, binodenoson 全身清除率和体重之间关系的图。

图 8 是显示了非哮喘病人中, 每个受试者与 binodenoson 剂量相关的不良反应数量的直方图。

图 9A 显示了非哮喘病人中, 不同 binodenoson 剂量下心率的平均(SD)最大变化。

图 9B 显示了非哮喘病人中, 收缩压和舒张压的平均(SD)最大变化。

图 10 是显示了经 10 分钟、3 分钟和 30 秒时间给药 1.5 μ g/kg 后, 模拟的体循环中 binodenoson 浓度的图。

发明详述

本发明提供了在患有具有反应性气道要素的肺病病人, 例如哮喘或 COPD 病人中, 检测心肌功能障碍的方法。尤其是, 本发明的方法使更广的患者群从依赖于通过施用药理应激物增加冠脉血流的已知心肌功能障碍诊断操作中获益。由于本发明的方法使用选择性 A_{2a} 激动剂例如 binodenoson 来提供冠脉扩张, 并因此增加冠脉血流, 此方法基本上减少或消除了与使用其它药理学应激物例如腺苷、dipyridole 或多巴酚丁胺伴随的不希望副作用。此改进对患有反应性气道要素的肺病患者尤其重要, 因为与无肺病的患者相比, 他们能够安全使用的药理学应激物较少。

在一个实施方案中，例如，本发明的方法适用于检测有哮喘或支气管痉挛史的患者的心肌功能障碍。在一些实施方案中，这些患者可以通过介绍其医疗史以检测有反应性气道要素的肺病史例如哮喘或支气管痉挛来鉴别。或者，轻微哮喘患者能在筛查面谈或会诊时，通过确定施用沙丁胺醇后支气管收缩的逆转来鉴别。在另一个实施方案中，患哮喘的患者能以乙酰甲胆碱激发试验的阳性激发来鉴别。

药理应激物

本发明中用作药理应激物的适合化合物是腺苷 A_{2a} 受体的强效选择性激动剂。在具体实施方案中，该药理应激物用作腺苷 A_{2a} 受体激动剂，其冠状血管舒张的冠状血管舒张 EC_{50} 少于 2.5nM，与腺苷 A_1 受体相比的选择性指数之商最少 10,000，与腺苷 A_{2b} 受体相比的选择性之商最少 10,000。在优选实施方案中，对该化合物已进一步检测其对患反应性气道要素病症的患者例如患哮喘或支气管痉挛的患者有害的副作用。

人 A_{2a} 受体选择性激动剂化合物在 Olsson 等人的美国专利 5,278,150(“’150 专利”)中公开，引其全部入本文作为参考。描述于’150 专利的化合物一般是 2-取代胍基腺苷。’150 专利中的化合物的选择性和效力有很大不同。该专利仅公开了这些化合物的 A_1/A_{2a} 选择性和有效性。通常另外需要对用于本发明的适用性的测试，测量 A_{2b}/A_{2a} 选择性和确定化合物对有哮喘和支气管痉挛史的病人是否有可接受水平的副作用。

对 A_{2a} 受体有效的其它腺苷化合物公开于 Monaghan 等人的美国专利 6,326,359(“’359 专利”)，引其全部入本文作为参考。虽然相信’359 专利中的一些化合物可能是适合的，但是尚无对效力、 A_1/A_{2a} 和 A_{2b}/A_{2a} 选择性的可用数据。公开于’359 专利中的化合物在本发明的使用因此需要这样的检测，以及对有哮喘或支气管痉挛史的病人副作用的检测。

在具体实施方案中，药理应激物选自：

2-{2-[(环己基)亚甲基]胍基}腺苷(binodenoson)，

2-{2-[(环己-3-烯基)亚甲基]胍基}腺苷，

2-[2-(4-甲基亚戊基)胍基]腺苷，

2-[2-(3-乙基亚庚基)胍基]腺苷，

2-[2-(亚己基)胍基]腺苷，

2-[2-(4-甲氧基亚苄基)胍基]腺苷，

2-[2-(4-丙基亚庚基)胍基]腺苷，

2-[2-(3-丙基次苄基)胍基]腺苷，

2-[2-(亚苄基)胍基]腺苷，

2-[2-(4-氟代亚苄基)胍基]腺苷，

2-[2-(4-甲基次苄基)胍基]腺苷，

2-[2-(3-甲基次苄基)胍基]腺苷，或

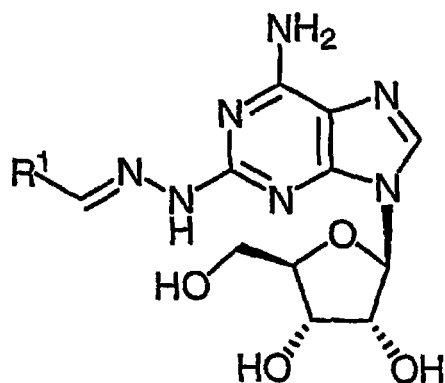
2-[2-(4-氯代亚苄基)胍基]腺苷。

化合物能通过已知方法来评测其作为药理应激物的适用性，以确定化合物对腺苷 A_{2a} 受体的效力和选择性。在一个实施方案中，将 Langendorff 豚鼠心脏制备物以 260 跳/分钟搏动，左心房用作 A₁ 腺苷受体和 A_{2a} 腺苷受体激动剂活性分析。参见 J.Med.Chem. 1991, 34, 1349 和美国专利 5,278,150。灌注缓冲液由 120mM NaCl、27mM NaHCO₃、3.7mM KCl、1.3mM KH₂PO₄、0.64mM MgSO₄、1.3mM CaCl₂、2mM 丙酮酸盐和 5mM 葡萄糖组成。缓冲液用 95% O₂/5% CO₂ 饱和，在热交换器中于 37°C 平衡并且在等于 55mm Hg 的压力下递送。依靠插过二尖瓣的导管使左心室持续排出，确保该心腔没有外部工作。在右心室中的电极监测心电图。在响应化合物给药的稳态相期间，定时将心脏流出液收集在量筒中，测量冠脉总血流，这还通过主动脉灌流套管中的在线电磁流量计来监测。化合物输注率(mol/min)除以冠脉血流量(L/min)的商等于灌流液中的激动剂浓度。激动剂输注的速度以 3-4 分钟的间隔逐步增加直到二度心传导阻滞(Wenckebach 点)出现。刺激-QRS 间期的

延长的 $EC_{50}(EC_{50}\text{-SQRP})$, 延长间期达最大反应的 50% 需要的化合物浓度, 反映了对腺苷 A_1 受体的活性。冠脉血流数据的对数转换和 $\text{logit}(\text{冠脉血流})$ 对 $\text{log}[\text{化合物}]$ 对 $\text{logit}=0$ 解回归得到冠状血管舒张 EC_{50} 的估计值 ($EC_{50}\text{-CF}$), A_2 腺苷受体活性的指数。刺激 QRS 时间延长的 EC_{50} 除以冠状血管扩张的 EC_{50} 的商提供了选择性的指数。指数值 >1 表明对 A_2 腺苷受体有选择性。

某些高选择性效力的腺苷 A_{2a} 受体激动剂已公开于例如美国专利 US 5,278,150(“150 专利”)中。’150 专利描述了以下化合物在如上所述的 Langendorff 豚鼠心脏制备物中得到的 $EC_{50}\text{-SQPR}$ 和 $EC_{50}\text{-CF}$ 数据, 描述于下表 1。表 1 中 A_1/A_{2a} 选择性用刺激-QRS 时间延长的 EC_{50} 除以冠状血管扩张的 EC_{50} 的商来计算。

表 1-腺苷受体结合和选择性



化合物	R ¹	$EC_{50}\text{-SQPR}(A_1)(\text{nM})$	$EC_{50}\text{-CF}(A_{2a})(\text{nM})$	A_1/A_{2a} 选择性
Binodensoson	环己基	3,550	0.26	13,800
B	3-环-己烯基	13,800	0.32	42,700
C	3-甲基-1-丁基	20,900	0.47	44,700
D	2-C 己基乙基	9,770	0.69	14,100
E	1-戊基	38,900	1.02	38,000
F	4-甲氧基苯基	22,900	1.74	13,200
G	3-C 己基丙基	66,100	1.78	37,200

H	3-苯基丙基	66,100	1.95	33,900
I	苯基	83,200	2.29	36,300
J	4-氟代苯基	12,600	2.45	5,100
K	4-甲基苯基	39,800	3.24	12,300
L	3-甲基苯基	17,000	4.40	3,800
M	4-氯代苯基	14,100	4.47	3,200
对照 A	腺苷	3,400	20.4	170
对照 B	2-氨基腺苷	11,200	220	50
对照 C	2-胍基腺苷	19,900	80	250

如表 1 所见,许多 2-取代胍基腺苷化合物显示了对腺苷 A₂ 受体的高亲和力,相比较于 A₁ 受体具有极好的选择性。最优选那些显示了高 A₂ 效力(EC₅₀-CF<2.5)和高选择性(选择性>10,000)的化合物。

表 2-表 1 中化合物的鉴别

化合物	名称
Binodensozon	2-{2-[(环己基)亚甲基]胍基}腺苷
B	2-{2-[(环己-3-烯基)亚甲基]胍基}腺苷
C	2-[2-(4-甲基亚戊基)胍基]腺苷
D	2-[2-(3-乙基亚庚基)胍基]腺苷
E	2-[2-(亚己基)胍基]腺苷
F	2-[2-(4-甲氧基亚苄基)胍基]腺苷
G	2-[2-(4-丙基亚庚基)胍基]腺苷
H	2-[2-(3-丙基次苄基)胍基]腺苷
I	2-[2-(亚苄基)胍基]腺苷
J	2-[2-(4-氟代亚苄基)胍基]腺苷
K	2-[2-(4-甲基次苄基)胍基]腺苷
L	2-[2-(3-甲基次苄基)胍基]腺苷
M	2-[2-(4-氯代亚苄基)胍基]腺苷
对照 A	腺苷

对照 B	2-氨基腺苷
对照 C	2-胍基腺苷

还优选使用对 A_{2a} 受体选择性超过 A_{2b} 受体的化合物。其它进行生物检测的方法是本领域公知的，并且对鉴别 A_{2b} 受体的选择性以及证实体内选择性和效力是有用的。这样的生物分析一般在动物和人体试验前进行。表 3 显示了在人体试验前进行 binodenoson 的制备豚鼠分析的结果。

表 3-Binodenoson 的生物检测试验

分析	腺苷受体	EC ₅₀ (nM)
G.P.右心房 (负性变力)	A ₁	21,000
G.P.左心房 (负性变力)	A ₁	38,900
G.P.右心房 (负性变时)	A ₁	39,800
G.P.Langendorf 心脏 (负性变传导)	A ₁	3,500
G.P.Langendorf 心脏 (冠脉扩张)	A _{2a}	0.26
G.P.主动脉环 (松弛)	A _{2b}	44,700

如表 3 所见，binodenoson 是有效的 A_{2a} 激动剂，并且证实相比较于腺苷 A₁ 和 A_{2b} 受体，其对 A_{2a} 受体非常有选择性。合理的是，表 1 中鉴别的其它化合物具有相应结果并且也适用于本发明。

在本发明的具体实施方案中，腺苷 A_{2a} 受体激动剂是 binodenoson。特别是，施用选择性 A_{2a} 激动剂 binodenoson，不需要病人进行运动而

达到冠状血管扩张的有效水平。Binodenoson 的这种性质允许不能运动的患者通过下述检测方法来评测。因此，在本发明方法的优选实施方案中，患者仅需要施用 Binodenoson 来诱发冠脉扩张水平，易化了检测程序。

在替换性实施方案中，本发明的方法可以这样实施，其中病人进行运动，运动量足以促进已被 binodenoson 诱导的冠状动脉扩张。例如，患者可在使用用于检测心肌功能障碍的存在和评测其严重性的技术前或同时在踏车上走或跑。在运动和施用 binodenoson 相结合的实施方案中，可施用较低剂量的 binodenoson。

检测心肌功能障碍的方法

在某些实施方案中，本发明涉及在有哮喘或支气管痉挛史的病人中，诊断心肌功能障碍的方法。通过实施方案，本发明用腺苷 A_{2a} 受体激动剂 binodenoson 进行描述。然而，本领域技术人员认识到其它选择性腺苷 A_{2a} 受体激动剂例如以上描述那些，可以在如前述部分评测其选择性和如实施例 1 和 3 所述评测其安全性后，用于本发明的方法。

此方法包括以下步骤：

- (a) 通过静脉途径对病人施用 0.1 至 10 μ g/kg 的 binodenoson，提供冠状动脉扩张；和
- (b) 检测病人的心肌功能障碍。

检测心肌功能障碍包括检测病人心肌功能障碍的存在、心肌功能障碍在患者心脏中的位置、评测病人心肌功能障碍的严重性、或它们的组合。心肌功能障碍可以是，但是不限于，冠状动脉疾病(例如冠状血管狭窄)、冠脉壁异常、心室功能障碍、瓣膜或先天性心脏病和心肌病、微血管疾病和心肌存活力。

使用 binodenoson 作为药理应激物的检测操作可以是无创或有创

检测操作。无创检测操作包括那些使心肌或心肌梗塞成像(心肌灌注显像和心肌梗塞显像)的操作。此外,无创检测操作包括那些可以评测心室功能和心壁运动的操作。

显像剂经常在无创检测程序中施用。通常,显像剂在注射药理应激物后给患者注射,然后医生检测、记录和分析图像(使用例如旋转的伽马闪烁分析器)。显像剂包括但是不限于,放射性药物(例如用于单光子发射计算机断层成像、正电子发射断层成像或计算机断层成像操作)、核磁共振显像剂和微气泡(例如用于心肌声学造影)。放射性药物可用于显像操作并且包括但是不限于铊-201、铷-82、钨-99m,和钨-99m、氮-13、铷-82、碘-123 和氧-15 的衍生物。

在本发明的一些实施方案中,心肌功能障碍通过心肌灌注显像来检测。成像可通过闪烁显像、单光子发射计算机断层成像(SPECT)、正电子发射断层成像(PET)、核磁共振(NMR)成像、灌注超声造影、数字减影血管造影(DSA)和超快 X 射线计算机断层成像(CINE CT)以及这些技术的组合来完成。

在心肌灌注显像的具体实施方案中,本发明涉及在有哮喘和支气管痉挛史的病人中,诊断冠状动脉疾病的存在和评测其严重性的方法。此方法包括:

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的 binodenoson, 提供冠状动脉扩张;
- (b) 对病人施用放射性药剂; 和
- (c) 对病人进行闪烁显像以检测冠状动脉疾病。

例如,在某些实施方案中,完成对病人给药 binodenoson 是通过静脉推注例如 1.5 μ g/kg 的剂量,随后经过短时间例如 3 分钟使冠脉舒张。然后,对病人施用放射性药物和进行闪烁成像。

在其它实施方案中，通过心室功能成像来检测心肌功能障碍。成像可用技术例如超声心动图、心室造影术和放射性核素血管造影术来完成。在放射性核素血管造影研究的情况下，此研究可以是右和/或左心室的首次通过或门电路平衡法研究。

在心室功能成像的具体实施方案中，本发明涉及用超声心动图诊断有哮喘或支气管痉挛历史的病人心室功能障碍的方法。此方法包括：

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至 10 μ g/kg 的 binodenoson，以提供冠状动脉扩张；和
- (b) 对病人进行超声心动图来检测心室功能障碍。

超声心动图可用来例如评测局部室壁活动和心肌灌注的异常的存在。

使用 binodenoson 作为药理应激物的有创操作包括那些心内导管评测心肌灌注异常的功能意义的操作。例如，血管内超声导管能插入冠状血管中来检测冠状血管内的血流变化。

在某些实施方案中，本发明涉及诊断有哮喘或支气管痉挛史的病人中心肌灌注异常的方法。此方法包括：

- (a) 通过静脉途径对病人施用大约 0.1 至 10 μ g/kg 的 binodenoson，以提供冠状动脉扩张；
- (b) 检测灌注异常。

在此方法的具体实施方案中，灌注异常的检测通过测量病人的冠脉血流速度来进行，以评测与无病冠状血管相比病变冠状血管的舒张能力。

在另一个具体实施方案中，灌注异常的检测通过测量病人的冠脉血流速度来进行，以评测与患病冠状血管相比患病冠状血管的舒张能

力。在此方法的特定实施方案中，冠脉血流速度能用血管内血流导管(例如多普勒血流导管)来评定，以评测冠状血管的舒张能力(贮备能力)。

在具体实施方案中，本发明的检测方法还可包括施用腺苷拮抗剂来逆转患者经历的任何不良副作用、或更快逆转对 binodenoson 的血管舒张和血液动力学反应的步骤。

给药模型

在本发明的方法中，binodenoson 通过静脉注射大约 0.1 至大约 10 μ g/kg 的剂量施用至有哮喘或支气管痉挛史的病人。在具体实施方案中，静脉剂量是 0.1 至 10 μ g/kg。给药可通过静脉推注或输注 binodenoson 一段时间来进行。如本文所用并包括权利要求书中，“推注定量/给药/注射”意为 binodenoson 在不超过大约 30 秒的过程中注射，而“输注定量/给药/注射”意为 binodenoson 在超过大约 30 秒的过程中给药。

在本发明方法的优选实施方案中，binodenoson 通过静脉推注大约 0.1 至大约 10 μ g/kg binodenoson 的舒血管剂量来给药。特别是，推注能避免使用输注泵的需要。优选 binodenoson 推注给药剂量少于大约 2.5 μ g/kg，例如 0.5 至大约 2.5 μ g/kg，例如大约 1 至大约 2 μ g/kg。在某些具体实施方案中，推注剂量少于 2.5 μ g/kg，优选 0.5 至 2.5 μ g/kg，更优选 1 至 2 μ g/kg。

在本发明的其它实施方案中，binodenoson 通过输注给药。一般输注剂量是大约 0.1 至大约 10 μ g/kg/min，优选大约 0.3 至大约 2.0 μ g/kg/min，例如大约 0.3 至大约 0.5 μ g/kg/min。一般来说，病人输注 binodenoson 在少于 10 分钟的时间内完成，在具体实施方案中，在少于 5 分钟的时间内完成。

腺苷 A_{2a} 激动剂的多种替换性给药方式也可以考虑。这些方式包括以胃肠外剂型、舌下或含服剂型给药，或用经皮装置以足够引起血管

舒张的速度给药。

给药试剂盒

本发明包含能简化医生实现病人的冠脉血管舒张和/或进行检测
方法所需步骤的试剂盒。

本发明的典型试剂盒包含单位剂量腺苷 A_{2a} 激动剂例如 binodenoson。在一个实施方案中，单位剂量在含有有效量腺苷 A_{2a} 激动剂、可为无菌的容器中。在这个例子中，此试剂盒还可具有含显像剂、腺苷拮抗剂(例如氨茶碱)或 β -2 激动剂(例如沙丁胺醇)的第二容器。显像剂可包括在使用上文讨论的显像操作的检测方法中。腺苷拮抗剂可包括在试剂盒中，作为快速逆转腺苷 A_{2a} 激动剂的冠脉充血作用的预防措施。β -2 激动剂可包括在试剂盒中，作为逆转可在诊断操作中或随后在哮喘患者中观察到的任何支气管收缩的预防措施。

在一些实施方案中，试剂盒还可包括腺苷 A_{2a} 激动剂例如 binodenoson 通过推注或输注给药的装置。此装置可包括例如推注 A_{2a} 激动剂的注射器或适合于 A_{2a} 激动剂输注给药的输注泵。

本发明由以下实施例说明但是不限于以下实施例。

实施例

实施例 1-在轻度间歇性哮喘病人中测量 binodenoson 的肺反应方法

该研究由 2 部分组成：单盲部分和双盲部分。按着剂量增加，单盲部分入选的轻度间歇性哮喘的受试者，组成 3 个连续的入选剂量组，每组 8 个受试者，这样剂量组 1、2 和 3 接受的 binodenoson 目标剂量分别为 0.5μg/kg、1.0μg/kg 和 1.5μg/kg。一个剂量组中的所有 8 个受试者必须按照分配剂量完成用药，并且每组的医疗观察必须在下一组入选开始前可接受。只有单盲部分的所有安全性数据的医疗观察接受时，

才能开始双盲部分。在双盲部分，轻度间歇性哮喘的受试者以 2:1 的比率随机分配成接受 binodenoson 1.5 μ g/kg(计划 n=40)或安慰剂对照(计划 n=20)。

两种研究部分均包含筛检、治疗和随访就诊。筛检就诊发生在治疗就诊前 7-14 天，并且由体检、医疗史、及应用入选和排除标准组成。在治疗就诊前最少 7 天的时间中令受试者测定峰值呼气流量(PEF)和哮喘症状。在治疗就诊中，受试者要继续符合所有筛检合格标准，并且 1 秒用力呼气量(FEV₁)保持在合格受试者预计的 80% 内。入选单盲部分的所有受试者和在双盲法部分中随机获得 binodenoson 的受试者在治疗就诊期间接受 3 次静脉注射(IV)：(1)安慰剂；(2)binodenoson 的低激发剂量，检测潜在过敏性反应；和(3)分配的 binidenoson 试验剂量。双盲部分中随机接受安慰剂的受试者接受 3 次安慰剂注射。随访就诊发生在治疗就诊后的 2-4 天。

研究选择的受试者

计划：计划入选达 84 个受试者：单盲部分 24 个受试者(3 个剂量渐增组，每组 8 个受试者)和双盲部分 60 个受试者(binodenoson 组 40 个受试者和安慰剂组 20 个受试者)。

分析：单盲部分 24 个受试者(3 个剂量渐增组，每组 8 个受试者)和双盲部分 63 个受试者(binodenoson 组 41 个受试者和安慰剂组 22 个受试者)。

合格受试者是男性或无妊娠、无泌乳女性， ≥ 18 岁，体重 <350 磅，筛检 6 个月内有轻度间歇性哮喘医疗史(如国立卫生研究院[NIH]制定的“Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (诊断和处理哮喘指导方针)”中所定义)。或者，哮喘可在筛检中通过从预先定量的吸入器(MDI)吸入 2 喷(puff)吸入式沙丁胺醇 (90mg/puff)或喷雾器递送 2.5mg 沙丁胺醇溶液后支气管收缩(定义为 FEV₁ 增加 $>12\%$)的可逆

性、或通过阳性醋甲胆碱激发试验(MCT)(引起 FEV₁ 降低 20%的醋甲胆碱的激发浓度[PC₂₀]<8mg/mL)确定。受试者必须能够单独使用 β₂ 激动剂控制其哮喘；体检和临床实验室检查确定健康状况大体上良好、稳定；具有进行如美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)标准所描述的可重复的肺功能测试(PFTs)的能力；吸烟史 ≤ 10 包-年，在实验开始前戒烟最少 1 年；并且根据美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)指导方针的判断，冠状动脉疾病(CAD)的可能性低或非常低。

受试者如果静态坐位(resting sitting)收缩血压(SBP)<100 或>140 mmHg、舒张血压(DBP)<60 或>90 mmHg、脉搏速率>95 次每分钟(bpm)、或静态 FEV₁ 下限<80%预期值，则筛检不合格。此外，受试者如果他们在治疗就诊前的 7 天中 ≥ 3 天 PEF 值的变异性 ≥ 20%、如果他们在治疗就诊前 4 周内感冒、流感或上呼吸道感染、或如果他们对腺苷或双嘧达莫具有过敏反应史，则治疗就诊不合格。

给药剂量和方式

Binodenoson 25μg/mL 溶液经 30 秒推注给药(0.1μg/kg[0.084mL/kg 稀溶液]、0.5μg/kg[0.2mL/kg 储备液]、1.0μg/kg[0.04mL/kg 储备液]、1.5μg/kg[0.06mL/kg 储备液])。

治疗持续时间

在研究的单盲和双盲部分中，每个受试者以 ≥ 90 分钟间隔接受 3 次 30 秒静脉 IV 推注。

参比治疗、给药剂量和方式、批号

与 binodenoson 溶液匹配的安慰剂经 30 秒静脉推注给药。

评价标准

安全性：主要安全性终点是临床上显著的支气管收缩，定义为

binodenoson 给药后，FEV₁ 比给药前基线降低了 $\geq 20\%$ 。其它安全性评测包括需要急救用药，定期测量肺功能(FEV₁[% 预计]、用力肺活量[FVC]和在 FVC 中间一半时[FEF_{25%-75%}])的用力呼气流量)、生命体征、脉氧测量、体检结果、心电图(ECG)结果、临床实验室结果和不良事件(AEs)。

统计方法

安全性：研究中收集的所有数据按照治疗(安慰剂；0.1 μ g/kg binodenoson 激发；或 0.5、1.0 或 1.5 μ g/kg binodenoson)和研究部分(单变量概括的单盲部分或双盲部分)汇总。连续变量用描述统计学(n、平均值、中位数、标准偏差[SD]、以及最小量和最大量)总结。适当时，变异系数百分数也被计算机化。分类变量通过提交每类受试者的数量和百分数来总结。

安全性分析主要集中在肺对 binodenoson 的反应，如通过 FEV₁ 随时间从基线值的变化进行测量。总结二次的肺测量(例如相对于基线 FVC 的变化、急救用药的需要)和非肺的安全性测量(例如血压、脉搏数、脉氧测量、ECG 变化、临床实验室结果)的数据。治疗紧急 AE 由根据下列分类的治疗组来总结：全体受试者、系统器官类和个体 AE。

结果

研究的单盲部分

表 4 显示了在研究的单盲部分中，第一和第二次注射后观察到的 FEV₁(为 L 和 % 预计)。表 5 显示了在研究的单盲部分中，第一和第二次注射后观察到的 FEF_{25-75%}和 FVC。

表 4

参数	第一次注射(安慰剂)			第二次注射(binodenoson 0.1 µg/kg)				
	n	基线	15 分钟	90 分钟	n	基线 ¹	15 分钟	90 分钟
FEV ₁ (L)								
组 1	8	3.949(0.810)	3.919(0.808)	3.908(0.834)	8	3.908(0.834)	3.908(0.824)	4.101(0.867)
平均值(SD)								
平均值%基线变化(SD)			-0.759(3.087)	-1.184(3.382)			0.136(3.922)	5.043(4.097)
组 2	8	3.779(0.784)	3.755(0.899)	3.886(0.842)	8	3.886(0.842)	3.944(0.895)	3.895(0.854)
平均值(SD)								
平均值%基线变化(SD)			-1.147(5.579)	2.789(5.536)			1.292(2.662)	0.165(4.367)
组 3	8	3.279(0.671)	3.261(0.683)	3.318(0.668)	8	3.318(0.668)	3.325(0.690)	3.343(0.657)
平均值(SD)								
平均值%基线变化(SD)			-0.629(2.958)	1.236(2.083)			0.145(2.786)	0.901(2.441)
FEV ₁ (%预计)								
组 1	8	91.5(11.9)	90.9(12.3)	90.4(12.1)	8	90.4(12.1)	90.5(12.1)	94.9(12.3)
平均值(SD)								
平均值%基线变化(SD)			-0.6(2.7)	-1.1(3.3)			0.1(3.6)	4.5(3.5)
组 2	8	90.6(7.7)	90.0(12.0)	93.4(11.7)	8	93.4(11.7)	94.8(13.2)	93.6(13.0)
平均值(SD)								
平均值%基线变化(SD)			-0.6(5.0)	2.8(5.2)			1.4(2.5)	0.3(4.2)
组 3	8	89.3(6.4)	88.9(8.4)	90.4(7.1)	8	90.4(7.1)	90.5(8.5)	91.3(7.3)
平均值(SD)								
平均值%基线变化(SD)			-0.4(2.9)	1.1(1.6)			0.1(2.7)	0.9(2.0)

¹ 安慰剂 90 分钟时测量值作为基线值。

表 5

参数	第一次注射(安慰剂)				第二次注射(binodenson 0.1µg/kg)			
	n	基线	15 分钟	90 分钟	n	基线 ¹	15 分钟	90 分钟
	FEF _{25%-75%} 组 1 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	8	2.950(0.919)	2.970(0.876) 1.131(6.256)	2.994(0.939) 1.427(5.574)	8	2.994(0.939)	2.994(0.911) 0.526(7.433)
组 2 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	8	3.339(1.435)	3.464(1.705) 1.508(12.796)	3.673(1.659) 8.951(14.976)	8	3.673(1.659)	3.665(1.555) 0.724(4.318)	3.471(1.285) -2.5745(12.173)
组 3 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	8	2.603(0.678)	2.604(0.671) 0.709(9.551)	2.744(0.695) 5.755(3.191)	8	2.744(0.695)	2.758(0.695) 0.635(6.670)	2.836(0.636) 4.324(8.478)
FVC 组 1 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	8	5.606(1.114)	5.554(1.131) -1.048(1.873)	5.521(1.149) -1.685(3.067)	8	5.521(1.149)	5.516(1.130) -0.003(2.480)	5.654(1.188) 2.379(3.221)
组 2 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	8	5.070(1.162)	4.928(1.175) -2.983(1.167)	5.004(1.135) -1.180(2.041)	8	5.004(1.135)	5.120(1.195) 2.129(3.295)	5.100(1.219) 1.624(3.599)
组 3 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	8	4.383(0.865)	4.356(0.926) -0.884(4.391)	4.340(0.847) -0.930(3.311)	8	4.340(0.847)	4.364(0.876) 0.480(2.084)	4.334(0.850) -0.163(0.894)

¹ 安慰剂 90 分钟时测量值作为基线值。

表 6 显示了在研究的单盲部分中，第三次注射后观察到的 PFT 参数[FEV₁(L 和 % 预计)FEF_{25-75%}和 FVC]。

表 6

参数	n	基线 ¹	5 分钟	15 分钟	45 分钟	90 分钟
FEV ₁ (L)						
Binodenoson 0.5 µg/kg	8					
平均值(SD)		4.101 (0.867)	3.995 (0.820)	4.049 (0.800)	4.034 (0.821)	4.000 (0.840)
平均值%基线变化(SD)			-2.327 (3.977)	-0.967 (2.171)	-1.455 (2.494)	-2.365 (3.864)
Binodenoson 1.0 µg/kg	8					
平均值(SD)		3.895 (0.854)	3.889 (0.883)	3.899 (0.884)	3.926 (1.012)	4.005 (0.983)
平均值%基线变化(SD)			-0.071 (5.830)	0.113 (3.892)	0.344 (6.156)	2.406 (4.249)
Binodenoson 1.5 µg/kg	8					
平均值(SD)		3.343 (0.657)	3.344 (0.610)	3.330 (0.666)	3.331 (0.682)	3.365 (0.680)
平均值%基线变化(SD)			0.336 (2.702)	-0.380 (2.306)	-0.439 (2.820)	0.617 (1.762)
FEV ₁ (%预计)						
Binodenoson 0.5 µg/kg	8					
平均值(SD)		94.9 (12.3)	92.6 (12.5)	94.0 (11.9)	93.4 (11.7)	92.9 (12.5)
平均值%基线变化(SD)			-2.3 (3.4)	-0.9 (2.1)	-1.5 (2.1)	-2.0 (3.4)
Binodenoson 1.0 µg/kg	8					
平均值(SD)		93.6 (13.0)	93.5 (11.5)	93.6 (13.0)	94.3 (16.4)	96.3 (15.9)
平均值%基线变化(SD)			-0.1 (5.7)	0.0 (3.8)	0.6 (6.3)	2.6 (4.5)
Binodenoson 1.5 µg/kg	8					
平均值(SD)		91.3 (7.3)	91.6 (8.1)	90.8 (7.8)	90.9 (7.9)	91.9 (7.4)

平均值%基线变化(SD)			0.4 (2.6)	-0.5 (2.0)	-0.4 (2.3)	0.6 (1.3)
FEF _{25%-75%}						
Binodenoson 0.5 µg/kg 平均值(SD)	8	3.241 (0.946)	3.111 (0.915)	3.169 (0.885)	3.158 (0.899)	3.106 (0.892)
平均值%基线变化(SD)			-3.549 (6.717)	-1.773 (3.375)	-2.338 (5.471)	-3.732 (9.304)
Binodenoson 1.0 µg/kg 平均值(SD)	8	3.471 (1.285)	3.571 (1.546)	3.534 (1.364)	3.759 (1.554)	3.830 (1.595)
平均值%基线变化(SD)			2.938 (17.701)	1.896 (7.770)	7.715 (11.942)	9.498 (11.643)
Binodenoson 1.5 µg/kg 平均值(SD)	8	2.836 (0.636)	2.880 (0.584)	2.890 (0.645)	2.803 (0.705)	2.851 (0.654)
平均值%基线变化(SD)			2.411 (12.016)	2.110 (5.540)	-1.475 (6.450)	0.469 (2.514)
FVC						
Binodenoson 0.5 µg/kg 平均值(SD)	8	5.654 (1.188)	5.581 (1.151)	5.640 (1.130)	5.591 (1.122)	5.600 (1.196)
平均值%基线变化(SD)			-1.162 (2.708)	-0.033 (1.645)	-0.838 (3.371)	-0.963 (3.579)
Binodenoson 1.0 µg/kg 平均值(SD)	8	5.100 (1.219)	5.106 (1.192)	5.078 (1.156)	5.020 (1.300)	5.105 (1.262)
平均值%基线变化(SD)			0.316 (3.947)	-0.138 (3.728)	-1.792 (6.201)	-0.051 (2.348)
Binodenoson 1.5 µg/kg 平均值(SD)	8	4.334 (0.850)	4.334 (0.845)	4.281 (0.882)	4.326 (0.872)	4.358 (0.878)
平均值%基线变化(SD)			0.031 (2.871)	-1.335 (2.366)	-0.179 (2.938)	0.537 (2.460)

¹ binodenoson 0.1 µg/kg 90 分钟时测量值作为基线值。

在单盲部分中，注射安慰剂或 binodenoson 0.1µg/kg 后，平均值

FEV₁、平均值 FEV₁(%预计)、平均值 FEF_{25%-75%}或平均值 FVC 上没有观察到与基线的临床显著变化(表 4 和 5)。此外,在单盲部分期间,注射 binodenoson(第三次注射)后,平均值 FEV₁、平均值 FEV₁(%预计)、平均值 FEF_{25%-75%}或平均值 FVC 上没有观察到与基线的临床显著变化(表 6)。

研究的双盲部分

在研究的双盲部分中,在 binodenoson 1.5μg/kg 或安慰剂组第一次或第二次注射后,平均值 FEV₁、平均值 FEV₁(%预计)、平均值 FEF_{25%-75%}或平均值 FVC 上没有观察到与基线的临床显著变化(表 7)。

表 7

参数	第一次注射(安慰剂)				第二次注射(binodenoson 0.1µg/kg)							
	基线		15 分钟		90 分钟		基线 ¹		15 分钟		90 分钟	
	n		n		n		n		n		n	
FEV ₁ (L) 安慰剂组 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	22	3.284(0.613)	22	3.203(0.627) -2.569(3.020)	22	3.286(0.652) -0.660(3.949)	21	3.286(0.652)	21	3.266(0.661) -0.655(3.236)	21	3.285(0.673) -0.130(3.880)
	41	3.176(0.649)	41	3.118(0.610) -1.647(3.981)	41	3.148(0.611) -0.578(4.396)	36	3.156(0.580)	36	3.170(0.590) 0.421(2.525)	36	3.152(0.574) -0.042(3.348)
	22	92.8(7.9)	22	90.3(7.9) -2.5(3.0)	22	92.7(9.2) -0.7(3.8)	21	92.7(9.2)	21	92.0(9.0) -0.6(2.9)	21	92.4(9.1) -0.2(3.6)
	41	88.3(8.5)	41	86.8(8.1) -1.5(3.7)	41	87.6(7.0) -0.7(3.9)	39	88.0(6.9)	39	88.3(6.9) 0.3(2.4)	39	87.9(7.7) -0.1(2.9)
FEF _{25%-75%} 安慰剂组 平均值(SD) 平均值%基线变化(SD)	22	2.970(0.941)	22	2.889(0.929) -2.643(6.615)	22	3.056(0.994) 1.208(9.168)	21	3.056(0.994)	21	3.090(0.946) 1.756(5.195)	21	3.108(0.971) 2.258(6.526)
	41	2.891(0.998)	41	2.842(0.992) -1.561(7.176)	41	2.897(1.003) 0.384(10.727)	36	2.919(0.978)	36	2.946(0.973) 1.531(5.261)	36	2.965(1.071) 1.181(6.739)
	22	4.236(0.853)	22	4.139(0.840) -2.295(2.307)	22	4.170(0.852) -1.307(3.235)	21	4.170(0.852)	21	4.118(0.907) -1.544(3.627)	21	4.123(0.917) -1.460(4.059)
	41	4.095(0.911)	41	4.005(0.845) -1.912(4.112)	41	4.039(0.832) -0.951(4.629)	39	4.050(0.820)	39	4.051(0.824) 0.055(2.683)	39	4.021(0.778) -0.457(3.163)

¹ 安慰剂(第一次注射)90 分钟测量值作为基线值。

在双盲部分中，第三次注射(安慰剂或 binodenoson 1.5 μ g/kg)后，平均值 FEV₁、平均值 FEV₁(%预计)、平均值 FEF_{25%-75%}或平均值 FVC 上没有观察到与基线的临床显著变化(表 8)。此外，没有观察到统计学上的显著治疗差异。图 1 显示了在研究的双盲部分中，安慰剂和 binodenoson 治疗的患者的平均值 FEV₁(\pm SD)随时间的图。

表 8

参数	n	基线 ¹	5 分钟	15 分钟	45 分钟	90 分钟
FEV ₁ 安慰剂 平均值(SD)	21	3.285 (0.673)	3.227 (0.658)	3.276 (0.675)	3.306 (0.688)	3.300 (0.698)
平均值%基线变化(SD)			-1.679 (3.571)	-0.304 (3.003)	0.585 (2.856)	0.347 (2.728)
Binodenoson 1.5 μ g/kg 平均值(SD)	39	3.152 (0.574)	3.153 (0.589)	3.137 (0.574)	3.156 (0.598)	3.191 (0.588)
平均值%基线变化(SD)			0.028 (3.849)	-0.405 (3.079)	0.056 (3.888)	1.228 (3.835)
FEV ₁ (%预计) 安慰剂 平均值(SD)	21	92.4 (9.1)	91.0 (9.3)	92.4 (10.3)	92.9 (9.5)	92.8 (9.9)
平均值%基线变化(SD)			-1.4 (3.3)	0.0 (2.6)	0.5 (2.7)	0.4 (2.5)
Binodenoson 1.5 μ g/kg 平均值(SD)	39	87.9 (7.7)	88.0 (8.7)	87.6 (8.5)	88.0 (8.3)	89.0 (7.7)
平均值%基线变化(SD)			0.1 (3.3)	-0.3 (2.6)	0.1 (3.3)	1.1 (3.2)
FEF _{25%-75%} 安慰剂 平均值(SD)	21	3.108 (0.971)	3.061 (0.991)	3.069 (0.976)	3.157 (1.004)	3.095 (0.998)

平均值%基线变化(SD)			-1.757 (5.426)	-1.106 (6.720)	1.503 (6.574)	-0.421 (8.616)
Binodenoson 1.5 µg/kg 平均值(SD)	39	2.956 (1.071)	2.913 (0.981)	2.930 (1.012)	2.940 (0.959)	2.923 (0.963)
平均值%基线变化(SD)			-0.877 (6.999)	-0.477 (6.555)	0.388 (7.548)	-0.335 (8.198)
FVC 安慰剂 平均值(SD)	21	4.123 (0.917)	4.073 (0.890)	4.142 (0.093)	4.146 (0.924)	4.161 (0.912)
平均值%基线变化(SD)			-1.043 (3.278)	0.440 (2.374)	0.600 (2.689)	1.032 (2.569)
Binodenoson 1.5 µg/kg 平均值(SD)	39	4.021 (0.778)	4.022 (0.746)	4.004 (0.755)	4.015 (0.780)	4.093 (0.800)
平均值%基线变化(SD)			0.186 (4.299)	-0.309 (3.272)	-0.133 (4.369)	1.755 (3.720)

¹ 第二次注射 90 分钟测量值作为基线值

研究两部分结果的总结

在研究的单盲或双盲部分中均没有观察到支气管收缩事件。在研究的单盲或双盲部分期间均没有受试者需要急救药物。

在研究的单盲或双盲部分中，任何的注射后，FEV₁ 平均值、FEV₁ 平均值(%预计)、FEF_{25%-75%} 平均值或 FVC 平均值均没有观察到与基线的临床显著变化。

在单盲部分中，注射安慰剂或 binodenoson 0.1µg/kg 后，没有受试者出现紧急治疗的 AEs。在单盲部分中，第三次注射后，一半受试者出现紧急治疗 AEs(25%的 binodenoson 0.5µg/kg、50%的 binodenoson 1.0µg/kg 和 75%的 binodenoson 1.5µg/kg)。在双盲部分中，19%安慰剂受试者和 69%binodenoson 1.5µg/kg 受试者出现 AEs，其中大多数在第三次注射后发生。Binodenoson 1.5µg/kg 组中最常见的紧急治疗 AE 是

心动过速(31%)、头晕(18%)、面红(15%)、窦性心动过速和恶心(各 8%)、头痛和腹部不适(各 5%)。在安慰剂组中没有具体的 AE 发生于超过 1 个受试者。

在研究过程中没有 AE 引起的死亡、严重 AEs 或过早停药。

没有观察到关于实验室评价、ECG 或脉冲血氧测量的有临床意义的结果。在双盲部分中，两个治疗组中均观察到 SBP 和脉搏数的一过性升高和 DBP 的降低，改变的幅度 binodenoson 组比安慰剂组大。

结论

此研究在轻度间歇性哮喘的受试者中的结果说明，剂量高达 1.5 μ g/kg 的 binodenoson 不诱导支气管收缩；和剂量高达 1.5 μ g/kg 的 binodenoson 是安全和良好耐受的；没有观察到对肺功能参数、实验室评评、生命体征、ECG 或脉氧测量的临床显著作用。

实施例 2-在没有哮喘或 COPD 史的病人中，与腺苷相当的产生冠脉微循环血管舒张的 binodenoson 给药方案

此实施例描述了设计来确定用作药理应激物的 binodenoson 的适用剂量和给药方案的研究。具体地，此研究设计之目的在于建立在药理应激过程中，产生的冠脉血管扩张水平与腺苷所产生的相当、而副作用最少和最轻微的 binodenoson 给药方案。冠脉血流速度储备 (CBFVR) 通过 binodenoson 给药前即刻冠脉内(IC)推注腺苷，以能够直接比较反应的程度来建立。

进行心导管检查的患者在镇静前筛检其合格性并且提供知情同意书。最终合格性由研究者在诊断性导管插入术期间确定。合格患者包括男性或无妊娠的女性，年龄 \geq 18 岁，体重在 40-125kg 之间，具有最少 1 条技术上可进入且可引入多普勒导线 (FloWire™, Volcano Corporation, Rancho Cordova, California) 的未阻塞冠状动脉。下列患者

被排除：在 12 小时内摄入咖啡因、甲基黄嘌呤或双嘧达莫，或者有氨茶碱或茶碱的过敏史；30 天内用过任何研究用药；入选了以前的 binodenoson 研究；具有活动性哮喘或慢性阻塞性肺疾病；在 30 天内有过急性心肌梗塞；有未控制的高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、扩张型心肌病、恶性室性心律失常、临床显著心瓣膜病、左心室射血分数 $\leq 40\%$ 、在目的血管中的开放旁路移植或支架、冠状动脉左主干病(目测 $>50\%$ 管腔狭窄)、严重的 3 支病变(在 3 个主要血管中 $>80\%$)、血管造影提示血栓、或在导管插入期间接受经皮介入。

研究开始前 7 天内患者做 12 导联心电图(ECG)和 24 小时内采血进行临床实验室试验。诊断性导管插入操作和所有合格标准确认完成后，多普勒导线引入可进入的冠状动脉中操作直到获得稳定信号。

药物施用：可以使用所有适用的导管插入操作药物，包括 IC 硝酸甘油、肝素、抗焦虑剂和镇痛药。Binodenoson 给药前 15 分钟内，2-3 次递增量的 IC 腺苷快速注射至目标冠状动脉以确定 CBFVR。然后通过留置导管将 binodenoson 引入外周静脉。剂量选择研究中的所有 133 个患者随机分配至 5 个静脉内给药(IV)方案之一：以 0.3、0.5 或 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速度连续输注 3 分钟 binodenoson(总剂量 0.9、1.5 和 $3\mu\text{g}/\text{kg}$)，或经 30 秒静脉推注 1.5 或 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量的 binodenoson。

测量法：冠脉血流速度(CBFV) 用导引导管导入的多普勒导线测量为连续搏动(收缩和舒张)速度(cm/sec)。HR 来源于 ECG 信号。SBP 和舒张血压(DBP)直接记录自导管鞘。对每次 IC 腺苷注射，CBFVR 用注射后 CBFV 峰值除以各自基线的 CBFV 值来计算。每个患者的 CBFVR 最大计算值用作基准，将对 binodenoson 反应的 CBFV 与之相比较。对每个 binodenoson 剂量，在每点上计算基线 CBFV(IC 腺苷后)、CBFV 峰、给药开始时间后达到 CBFV 峰的时间、和 CBFVR 百分数(计算为 binodenoson 给药后 CBFV 与基线的变化:CBFVR)。心率-血压乘积(RPP)和冠状血管阻力(CVR)由每个时间点得到(参见表 10 中公式)。连

续监测研究中的患者直到 CBFV 回到基线、CBFV 回到 binodenoson 前基线的 25% 内后 10 分钟、或总共 45 分钟，以首先发生者为准。给药后大约 3-4 小时或出院前再次测量生命体征。患者在导管插入后 2-4 天回来随访就诊，包括生命体征、简化的体检、12 导联 ECG、血液化学和血液学评测、以及任何迟发的不良反应的评测。

在整个研究中监测不良反应。每个方案选择保守方法，来鉴别剂量选择研究中 SBP 和 DBP 的降低：不管基线血压如何，SBP 降低 $>20\text{mmHg}$ 或 DBP 降低 $>15\text{mmHg}$ 报告为不良反应。定义为 SBP 降低至 $<80\text{mmHg}$ 或 DBP 降低至 $<45\text{mmHg}$ 的临床显著变化发生率也被记录。严重不良事件定义为那些导致死亡；危及生命或残废的；或者需要或延长住院治疗的不良事件。The Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms(不良反应术语编码和符号辞典，COSTART)词典(5.0 版, 食品和药物管理局(Food and Drug Administration), Rockville, Maryland)用于通过身体系统和优选术语来编码不良反应。

统计分析：用意向治疗(ITT)群体分析所有药效学 and 安全性数据，包括接受任何剂量研究药物的所有患者。配对 t 检验用于评测 CBFV、生命体征、计算 CVR 和 RPP 的治疗内差异(峰:基线)的显著性；重复的比较用 Bonferroni-Holm 方法校正。治疗组间差异的统计学意义用包括治疗和研究者相互作用的方差分析(ANOVA)模型来评价。

剂量选择研究中入选的 120 个患者(每种剂量 24 个患者)，提供了 90% 的效力(power)来推断群体成功率的 95% 置信下限是 65%。成功定义为保持 ≥ 2 分钟的 $\text{CBFVR} \geq 85\%$ 的冠脉充血。为了允许中途退出，计划入选 138 个患者。

结果：总计 138 个患者入选，133 人接受研究药物的单剂量，并包括在 ITT 分析中。5 个随机患者由于治疗前的不良反应、技术困难或撤销同意书而没有接受研究药物。人口统计特征和基线(IC 腺苷前)CBFV

值 5 个剂量组间是相似的。IC 腺苷引起 CBFV 值的一过性升高，但是对 SBP、DBP 或 HR 没有一致影响；对 IC 腺苷反应的患者和引起 CBFVR 的腺苷平均剂量在剂量组间是相似的。

Binodenoson 给药前的基线平均 CBFV、HR、SBP、DBP、CVR 和 RPP 值在治疗组间是相似的(表 9)。对 Binodenoson 反应的冠脉充血在给药数秒内是明显的。CBFV 在 3 分钟内达到接近最大水平，且所有治疗组中平均峰反应发生在第一个 6 分钟内($p<0.001$ ，配对 t 检验，每组)。峰反应在治疗组间是相似的($p=0.757$ ，ANOVA；图 2)。开始 Binodenoson 给药后，各组内的充血反应在各时间点是显著的 ($p<0.001$ ，重复测量的 ANOVA；图 3)。1.5 和 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量，无论经 3 分钟输注或者推注，产生与 CBFVR 相当的最大冠脉充血，而对 3 分钟时间输注的 $0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 充血反应效力仅略低(图 2；表 9)。平均最大充血的持续时间($\text{CBFV}\geq 85\% \text{CBFVR}$ 的时间)是剂量相关的($p=0.006$ ，ANOVA，表 9)。1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 推注给药后最大充血持续 7.4 ± 6.86 分钟。响应于全部 5 种剂量的平均 CBFV 表达为 CBFVR 百分数，在图 3 中显示。

表 9 binodenoson 给药后得到的 CBFV 和 CBFVR 百分数(ITT 群体)*

	Binodenoson 输注 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}\times 3\text{min}$)			Binodenoson 推注($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	0.3 (n=26)	0.5 (n=28)	1 (n=26)	1.5 (n=28)	3 (n=25)
基线 CBFV*(cm/sec)					
平均值 \pm SD	21.3 \pm 8.4	18.9 \pm 11.0	18.5 \pm 7.5	22.2 \pm 10.8	18.3 \pm 4.4
范围	8-38	7-57	8-35	6-55	13-31
峰 CBFV* [†] (cm/sec)					
平均值 \pm SD	55.2 \pm 21.0	49.6 \pm 20.4	53.1 \pm 14.8	54.0 \pm 19.9	55.8 \pm 14.6
范围	17-122	26-135	29-81	21-96	35-94
峰*CBFV 的时间(min)					
平均值 \pm SD	4.3 \pm 2.8	5.4 \pm 5.9	5.8 \pm 3.8	4.5 \pm 3.7	6.0 \pm 3.8

范围	1-12	1-30	1-13	1-15	1-14
峰*的 CBFVR 的%					
平均值±SD	83.5±19.4	95.0±40.4	100.9±22.1	90.6±23.7	99.9±22.1
范围	40.0-124.5	52.2-288.1	66.5-144.5	45.8-156.6	44.4-130.5
充血≥85%CBFVR ^{II} 的 持续时间(min)					
平均值±SD	3.1±1.97	5.3±4.53	10.9±8.54	7.4±6.86	12.3±9.59
范围	1-8	1-14	1-24	1-21	2-39

*每个结果变量的整体治疗效果(ANOVA) $p>0.05$ 。

^I binodenoson 后。在导管插入观察期间 binodenoson 后的最高 CBFV;

峰和基线间的每个治疗内差异(配对 t 检验) $p<0.001$ 。

^{II} 治疗效果(ANOVA) $p=0.006$

ANOVA=方差分析; CBFV=冠脉血流速度; CBFVR=冠脉血流速度储备(IC 腺苷后的峰 CBFV/基线 CBFV); cm=厘米; ITT=意向治疗; min=分钟; SD=标准偏差; sec=秒。

充血反应伴有剂量相关的 HR($p=0.003$, ANOVA)和 RPP($p=0.010$, ANOVA)增加;HR 和 RPP 的增加在用 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量治疗的患者中最大(表 10)。SBP、DBP 和 CVR 的适度降低在剂量间是相似的(分别 $p=0.42$ 、 0.45 和 0.42 , ANOVA); 当通过输注或推注给药剂量相当时, 表 10 和生命体征的峰变化是相似的。binodenoson 诱导的平均 SBP、DBP、CVR、RPP 和 HP 变化在大约 15 分钟内回到接近基线水平。不可能精确判定 CBFV 返回基线需要的时间, 因为给药大约 15 分钟后, 导管就从大多数患者中撤出。所有患者在这时是稳定的。衰减的 CBFV 反应的外推法提示, CBFV 将在 30 分钟内完全回到基线。对 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 推注响应的平均 CBFV、CVR、SBP、DBP 和 HR 在图 4 中显示。

表 10 Binodenoson 给药后的生命体征和血液动力学参数(ITT 群体)*

	Binodenoson 输注			Binodenoson 推注($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \times 3\text{min}$)				
	0.3 (n=26)	0.5 (n=28)	1 (n=26)	1.5 (n=28)	3 (n=25)
HR (bpm) ^I					
基线	74.7 \pm 17.6	69.5 \pm 14.4	72.04 \pm 12.0	75.04 \pm 13.8	74.9 \pm 14.6
最大值 ^{II}	95.0 \pm 17.9	94.5 \pm 17.6	102.7 \pm 16.6	97.1 \pm 14.7	108.0 \pm 11.4
SBP					
(mmHg) ^I					
基线	134.5 \pm 26.0	133.3 \pm 29.9	128.4 \pm 24.1	132.7 \pm 23.2	126.0 \pm 21.1
最大值	108.6 \pm 24.5	108.0 \pm 20.4	105.0 \pm 23.7	103.2 \pm 20.0	103.2 \pm 17.4
DBP					
(mmHg) ^I					
基线	75.0 \pm 11.8	73.6 \pm 12.0	71.6 \pm 10.8	72.2 \pm 8.4	73.8 \pm 11.0
最大值	57.9 \pm 12.9	58.3 \pm 10.6	55.8 \pm 10.9	54.6 \pm 10.1	58.8 \pm 9.9
CVR ^I					
基线	5.3 \pm 2.2	6.2 \pm 3.3	5.8 \pm 2.7	5.1 \pm 2.6	5.2 \pm 1.2
最大值	1.7 \pm 0.6	1.9 \pm 0.7	1.7 \pm 0.6	1.7 \pm 0.8	1.6 \pm 0.4
RPP ^I					
基线	9913 \pm 3051	9096 \pm 2087	9111 \pm 1859	9975 \pm 2784	9344 \pm 2009
最大值 ^{III}	12035 \pm 2686	11995 \pm 2795	12839 \pm 3355	12101 \pm 2974	13152 \pm 2573

^I 平均值 \pm 标准偏差。最大值反映在导管插入观察期间变量从基线的最大增加。对每个变量，最大值和基线间的每个治疗内差异(配对 t 检验) $p < 0.001$ 。

对于整体治疗效果(ANOVA)^I $p > 0.05$,^{II} $p = 0.003$,^{III} $p = 0.010$ 。

公式:

- $CVR(\text{cm} \cdot \text{mm Hg}/\text{sec}) = ([\text{SBP} - \text{DBP}]/3 + \text{DBP})/\text{CBFV}$
- $\text{RPP}(\text{心跳次数} \cdot \text{mm Hg}/\text{min}) = \text{SBP} \times \text{HR}$

ANOVA=方差分析; bpm=每分钟心跳次数; CBFV=冠脉血流速度; CVR=冠状血管阻力; DBP=舒张压; HR=心率; min=分钟; ITT=意向治疗; RPP=心率-收缩压乘积; SBP=收缩压; sec=秒。

Binodenoson 的所有剂量都是良好耐受的。大多数患者经历最少 1 个不良事件(11)。虽然接受最低剂量($0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \times 3 \text{min}$)的患者报告的 药物相关不良事件最少(表 11),但在组间不良事件的总发生率没有显著区别($p = 0.280$, Pearson's 卡方检验)。大多数不良事件强度评级为轻度(84%)或中度(15%)。由于方案定义的标准,SBP 降低 $>20 \text{mmHg}$ 或 DBP 降低 $>15 \text{mmHg}$ 报告为不良事件,低血压是最常见报告的不良事件;每个剂量组中 50%-71%的患者报告此反应且不是剂量相关的。但是,每组仅 2-4 个患者(7%-15%)出现了 SBP 降低到 $<80 \text{mmHg}$ 或 DBP 降低到 $<45 \text{mmHg}$ 。在任何剂量均没有 ECGs 的不良变化或趋势,并且在 binodenoson 给药间或后没有 ECG 相关的不良反应。表 11 提供了 $\geq 5\%$ 患者报告的不良反应的列表。

表 11 在任何治疗组中 $\geq 5\%$ 患者报告的不良事件, n(%) (ITT 群体)

身体系统优选术语	Binodenoson 输注 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \times 3 \text{min}$)			Binodenoson 推注($\mu\text{g}/\text{kg}$)	
	0.3 (n=26)	0.5 (n=28)	1 (n=26)	1.5 (n=28)	3 (n=25)
任何不良事件	19(73)	25(89)	23(89)	26(93)	21(84)
低血压*	17(65)	19(68)	13(50)	20(71)	14(56)
低血压 ^I	3(12)	2(7)	4(15)	4(14)	2(8)
出血	0	1(4)	2(8)	3(11)	2(8)

血管舒张	0	3(11)	3(12)	0	1(4)
心动过缓	1(4)	0	2(8)	1(4)	0
腹痛	0	0	0	1(4)	2(8)
背痛	2(8)	5(18)	1(4)	4(14)	1(4)
胸痛	0	1(4)	4(15)	4(14)	5(20)
头痛	1(4)	2(7)	2(8)	4(14)	4(16)
注射部位反应	1(4)	1(4)	2(8)	0	0
非特异性疼痛	1(4)	4(14)	5(19)	3(11)	2(8)
恶心	3(12)	3(11)	2(8)	2(7)	5(20)
AST 或 ALT 增加	0	0	0	1(4)	2(8)
头晕	0	0	3(12)	2(7)	1(4)
呼吸困难	0	2(7)	1(4)	1(4)	1(4)
淤血	0	0	1(4)	0	2(8)

* 与基线比 SBP 降低 >20 mm Hg 或 DBP 降低 >15 mm Hg。

¹SBP 值 <80 mm Hg 或 DBP 值 <45 mm Hg。

ALT=丙氨酸转氨酶；AST=天冬氨酸转氨酶；DBP=舒张压；ITT=意向治疗；SBP=收缩压。

两个严重不良事件(心室纤维性颤动[n=1]、心肌梗塞[n=1])在治疗前发生。研究期间 6 名患者发生了 7 个严重不良事件：血栓形成(n=1)和出血(n=2)认为与研究药物无关。低血压(n=2)、心动过缓(n=1)和室性心动过速(n=1)认为与研究药物有关。频数不是剂量相关的。3 名患者由于呼吸困难(n=1)或低血压(n=2)提前中断了 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 为时 3 分钟的输注。

小结：与腺苷相似，binodenoson 诱导的充血是立即开始的。最大冠脉血管舒张反应趋于剂量依赖的，虽然仅 $0.9\mu\text{g}/\text{kg}$ 输注剂量产生少于最大的充血。由于将输注和推注剂量从 1.5 加倍至 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 不能产生明显更大的冠脉充血， $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ IV 推注剂量表现出代表了充血的量效曲线的上端渐近线。最大充血在 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 推注(12.3 ± 9.59 分钟)后比

1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量(7.4 \pm 6.86 分钟)后持续更长,但是代价是更高的 HR 和 RPP 和更多的不良事件。1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 充血反应的持续时间明显足够使用于单光子发射计算机断层成像(SPECT)显像的 ^{201}Tl 和 $^{99\text{mTc}}\text{Tc}$ 标记的放射性药物充分提取。

实施例 3-非哮喘病人中 binodenoson 的药物代谢动力学和安全性评测

此实施例描述了设计评测静脉注射 binodenoson 的单剂量药物代谢动力学、安全性和耐受性的研究。将 Binodenoson 对人体给药,以判断大范围剂量的安全性和药代动力学。

方法

受试者

此研究在 the New Orleans Center for Clinical Research, New Orleans, LA, 依照 US Good Clinical Practice guidelines (美国临床试验管理规范指导方针)的指导进行。受试者需要经体检和实验室测试及生命体征评测,确定为总体健康状况良好。排除标准包括对药物筛查的测试阳性(药物滥用);进入研究 24 小时内摄取咖啡因、醇类或药物;或进入研究的 30 天接受过研究用药。排除可能分娩的女性和女性配偶没有使用可接受的避孕方法的男性。其它排除标准包括已知体位性低血压的受试者、静卧收缩压 90mmHg 或更低、舒张压 60mmHg 或更低、和心率 90 次/min 或更快;人类免疫缺陷病毒感染史;乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎抗体阳性检测结果;和可能混淆分析或有安全性风险的任何临床有关情况。

研究方法

此研究设计为在 4 组(每组 $n=6$)健康志愿者中进行的单中心、开放性、非随机化、静脉剂量增加的研究。试验方案由机构审查委员会批准;所有受试者给予书面知情同意书。每组的受试者接受 3 个上升剂量的 binodenoson,以不超过 $6\mu\text{gkg}^{-1}\text{min}^{-1}$ 的速度经 10 分钟静脉输注给

药。虽然 binodenoson 的连续剂量在研究的同一天给药，但剂量间的洗脱期最少 2 小时。组 1 的受试者接受 0.1、0.2 和 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的连续 binodenoson 剂量；组 2 接受 0.6、1 和 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；组 3 接受 2、3 和 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；和组 4 接受 4、5 和 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

心率、卧位收缩压、和舒张压的系列生命体征监测在筛检和每个剂量期输注前 10 分钟内、输注期间的 2、4、6、8 和 10 分钟时、和输注后 2、5、7.5、10、15、20、30、45、60、90 和 120 分钟时进行。12 导联心电图(ECG)在筛检和研究结束时进行。在处理期间，包括输注期间，用遥感装置监测 ECG。监测在给药前 1 小时内开始并且持续到最后一剂量完成后的 24 小时。

为了定量血浆中的 binodenoson，在处理期间收集总共 40-42 个血样。给药前，将聚乙烯导管插入输注部位对侧前臂的血管中。输注即将开始前(-1 分钟)、输注中点(5 分钟)和终点(10 分钟)、以及在输注结束后 2、5、7.5、10、15、20、30、45、60、90 和 120 分钟采集血样(5mL)至预冷的真空采血管中(BD, Franklin Lakes, NJ)。冷冻(4 $^{\circ}\text{C}$)下 4000rpm 离心 10 分钟从细胞材料中分离血浆，然后-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存于冻存管中直至分析。密集取样期间取血总量大约为 200mL。Binodenoson 的血浆浓度在 Phoenix International, Inc.(Montreal, Quebec, Canada)由验证的高效液相-质谱(LC/MS/MS)测定。LC/MS/MS 检测具有 0.201ng/mL 的检测下限。

用 SAS 统计软件程序(SAS Institute, Cary, NC)，通过无房室法，产生对各受试者每次 binodenoson 输注的血浆 binodenoson 浓度-时间曲线的药代动力学参数。峰浓度(C_{max})和相应于(C_{max})的时间(t_{max})通过观察获得。终末半衰期($t_{1/2}$)由 $(\ln 2)/\lambda_z$ 计算，其中消除速率常数 λ_z 由 binodenoson 浓度-时间曲线的终末段的 log-线性回归确定。曲线下面积 (AUC_{0-t})由线性梯形法从时间 0 至最终可计量浓度(C_{last})来计算。直到无限大的面积($\text{AUC}_{0-\infty}$)由 $\text{AUC}_{0-t} + C_{\text{last}}/\lambda_z$ 的总和计算。Binodenoson 的全身清除率(CL)来自于 binodenoson 剂量和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的比率，而分布容积

(V_z)来自于 CL 和 λ_z 的比率。列表总结药物动力学参数的统计。线性回归分析用于评价 AUC 和剂量之间的相互关系。

安全性分析集中在生命体征、体检发现、临床实验室数值、ECGs 和不良事件(AEs)。AEs 和严重 AEs 根据美国食品与药物管理局规定来定义。记录的 AEs 是志愿者自发报告的、或响应于非引导性问题的、或研究者识别出的。安全性数据按组和/或剂量列表。Binodenoson 剂量对生命体征(收缩血压、舒张血压、心率)上的最大效应通过比较用药前平均值和每 10 分钟输注期间或输注后 120 分钟期间记录的最大变化值来分析。双尾配对 t 检验用来确定变化是否与 0 有显著区别($\alpha=.05$)。

结果

受试者

总共 24 名健康成人志愿者(17 名男性和 7 名女性)参加了本研究。所有组的年龄和体重的平均值范围分别是 29-39 岁和 70.8-83.3kg。研究组作为一个整体, 平均年龄 35 ± 9 岁, 平均体重 75.6 ± 12.0 kg。受试者中 24 人中 15 人(63%)是白人, 8 人是黑人和 1 人是西班牙人。所有入选的受试者符合研究的入选和排除标准, 并且在研究中没有使用共同用药。

药物代谢动力学

Binodenoson 的药物代谢动力学在表 12 中显示。峰浓度(C_{max})一般在输注给药期末达到(图 9A 和 9B)。此后 binodenoson 浓度以双向方式下降。梯形法计算的曲线下面积(AUC_{0-t})一般代表了高于总 $AUC_{0-\infty}$ 的 80%。Binodenoson 的 AUC 随剂量按比例增加(图 10)。Binodenoson 的 C_{max} 也随剂量增加, 但是由于输注期间的轻微变化而改变。表观分布容积显示 binodenoson 分布于细胞外液间隙。

Binodenoson 的表观消除半衰期的平均值范围是 7.4 分钟($1\mu\text{g}/\text{kg}$)-14.9 分钟($6\mu\text{g}/\text{kg}$), 随着剂量增加有轻微倾向高值的趋势。但

是, 由于最低剂量水平(0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的血浆浓度仅比定量的检测下限稍高, 血浆浓度在较高剂量浓度下可测定较长时间。平均起来(调和平均数), 所有剂量间的 binodenoson 终末半衰期是 10 ± 4 分钟。

表 12

	Binodenoson 剂量($\mu\text{g}/\text{kg}$)							
	0.4	0.6	1	2	3	4	6	8
N	6	6	6	10	6	11	6	4
$C_{\text{max}}(\text{ng}/\text{ml})$	0.9 (0.2)	1.1 (0.1)	2.1 (0.5)	3.9 (0.9)	6.2 (0.8)	8.7 (3.9)	12.5 (2.7)	12.1 (4.3)
$T_{\text{max}}(\text{min})$	10	7.5	10	10	9.5	10	9	10.5
AUC_{last} ($\text{ng}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	9.0 (2.6)	12.5 (5.3)	24.9 (7.4)	51.3 (10)	78.7 (7.2)	116 (40)	133 (15)	156 (44)
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	12.4 (2.6)	21.2 (3.6)	27.9 (8.2)	55.7 (9.7)	85.4 (7.6)	122 (40)	139 (15)	163 (44)
$T_{1/2}(\text{min})$	8.8 (8.7)	11.7 (6.3)	7.4 (1.8)	10.0 (2.3)	12.8 (3.8)	13.0 (3.1)	14.9 (3.3)	12.3 (2.2)
CL ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	33.4 (6.7)	28.8 (4.4)	38.3 (10)	33.0 (12)	35.4 (3.3)	39.8 (27)	33.9 (7.9)	39.5 (14)
V_z (L/kg)	0.39 (0.3)	0.46 (0.2)	0.40 (0.2)	0.48 (0.2)	0.65 (0.2)	0.69 (0.3)	0.70 (0.1)	0.68 (0.7)

所给数据为平均值(SD)

关于 binodenoson 全身清除率在剂量水平间没有可检测的差异(方差分析)。所有剂量水平间的 binodenoson 平均全身清除率是 $34.4\pm 7.5\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。但是, 与受试者体重相关的全身清除率在图 7 中显示。线性混合效应模型(S-Plus, Insightful Corp., Seattle, Wash), 以受试者用作随机效应变量和体重作为回归元项, 建立了如下 binodenoson 清除率(CL)和体重(BW)间的相互关系: $CL=-0.19+0.039BW(p=.004)$ 。

安全性

AEs。一般来说 binodenoson 可以良好耐受。没有严重的 AEs 和临床显著 ECG 变化。AEs 的发生率是剂量相关的，24 名志愿者中的 21 人(83%)报告最少 1 AE(图 8)。几乎所有 AEs(99%)由研究者判断为与 binodenoson 给药有关且是轻度(82%)或中度(17%)严重性。大多数 AEs(75%)在药物输注期间开始，且在开始的 30 分钟内自发消退。不需要临床或药理介入来逆转药物的作用。最频繁报告的 AEs 是头痛和血管舒张。与 binodenoson 相关的 AEs 频率在 2 μ g/kg 或更高剂量比 1 μ g/kg 或更低剂量有显著增加，尤其是头痛(60%:7%)、恶心/呕吐(49%:0%)、血管舒张(54%:14%)、头晕(24%:0%)和感觉异常(19%:3%)。

生命体征。Binodenoson 在 1 μ g/kg 或更低剂量对血压的最大效应是可变的。平均收缩压在 1 μ g/kg 或更高剂量一致增加，而平均收缩压和平均舒张压在 2 μ g/kg 或更高剂量均增加。收缩压从基线的平均最大增加从 1 μ g/kg 剂量的 8.8mmHg 至 6 μ g/kg 剂量的 27.9mmHg。收缩和舒张压的平均最大增加分别在 2 和 4 μ g/kg 剂量水平上是统计学显著的 ($p<.05$)。

0.1 μ g/kg 或更高 binodenoson 剂量与心率的增加相关(图 9A 和 9B)。心率的增加从 1 μ g/kg 剂量的 29 次/min 至 6 μ g/kg 剂量的 66.3 次/min。在 0.4 μ g/kg 剂量和 1 μ g/kg 或更高剂量下的变化是统计学显著的 ($p<.001$)。

讨论

最普遍 AE—血管舒张、头痛、头晕、恶心、胸痛、腹痛和感觉异常—是与药物的药理学性质一致的。AE 的发生率与剂量和曝光有很强的相关性，在 4 μ g/kg 或更高剂量更多令人不愉快的 AE 例如胸痛、腹痛、头晕、恶心和呕吐的发生率和频率有显著增加。但是没有严重 AE，并且大多数在输注期间开始的 AE 是轻度或中度严重性，且在开始 30 分钟内消退。

在动物中, binodenoson 产生剂量相关的低血压和反射性心动过速。在此研究中, 麻刺感、面红、头痛、发胀和发热的发生提示周围血管的舒张反应。尽管有显著的周围血管扩张, 血压的变化在较低剂量是可变的并导致不变的平均值, 收缩压和舒张压在高于 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量均轻微增加。在 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 或更高剂量下, 心率的剂量相关的增加说明 binodenoson 增加心率不依赖于血压改变, 并且不确定正性变时反应是否遮蔽了药物造成的全身性低血压。Binodenoson 是第一个用于人的腺苷 A_{2A} -受体选择性激动剂, 其独立增加心率提供了新发现。Binodenoson 不增加离体和去神经的心房制备物的心率, 并且对能解释此反应的 β -肾上腺素或毒蕈碱受体没有亲合力。有临床前证据显示腺苷 A_{2A} 受体的激活增强了交感神经传出神经末梢释放去甲肾上腺素, 但是此机制还没有在人类中确定。血管扩张药理应激剂腺苷和双嘧达莫引起心率的适度增加, 有可能此作用通过增加心肌需氧量增强了它们的直接冠状动脉舒张反应。希望 binodenoson 也是这样。

Binodenoson 的药物代谢动力学特征是关于曝光参数(C_{max} 和 AUC) 的剂量线性和输注停止后从体循环的快速消失($t_{1/2}=10$ 分钟)。Binodenoson 的全身清除率不依赖于剂量、且显示从体循环中快速清除。虽然没有对人进行代谢研究, 但肝细胞和微粒体的体外研究提示了低代谢活性和不显著抑制细胞色素 P450 酶。

Binodenoson 清除率和体重间的相互关系提供了根据体重建立 binodenoson 剂量, 使药物代谢动力学变异最小化的合理基础。在该首先在人体内进行的研究中, binodenoson 经 10 分钟时间输注。获得的药物代谢动力学数据提示, 较短的输注和推注给药可能产生与药理应激成像一致的药效反应。

图 10 显示了经 30 秒、3 分钟和 10 分钟给药 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 后的模拟 binodenoson 浓度。

结论

当以 0.4 μ g/kg-6 μ g/kg 剂量静脉给药时 binodenoson 良好耐受，药理作用与 A_{2A} 受体激活的药理性质总体一致。Binodenoson 的药代动力学/药效学性质的特征是剂量线性、作用时间短和从体循环中快速清除，这是此类药物的理想特征。

虽然本发明根据具体实施方案描述，给药方法和条件可如本领域技术人员已知的那样进行各种替换。例如，给药方法和/或载体可调整来适应使用的显像技术。其它变化对本领域技术人员来说是明显的且意味着包括于本文。本发明的范围仅由以下权利要求限制。

治疗组和治疗随时间的平均FEVI (L) (\pm SD)

研究部分: 双盲

群体: 安全性

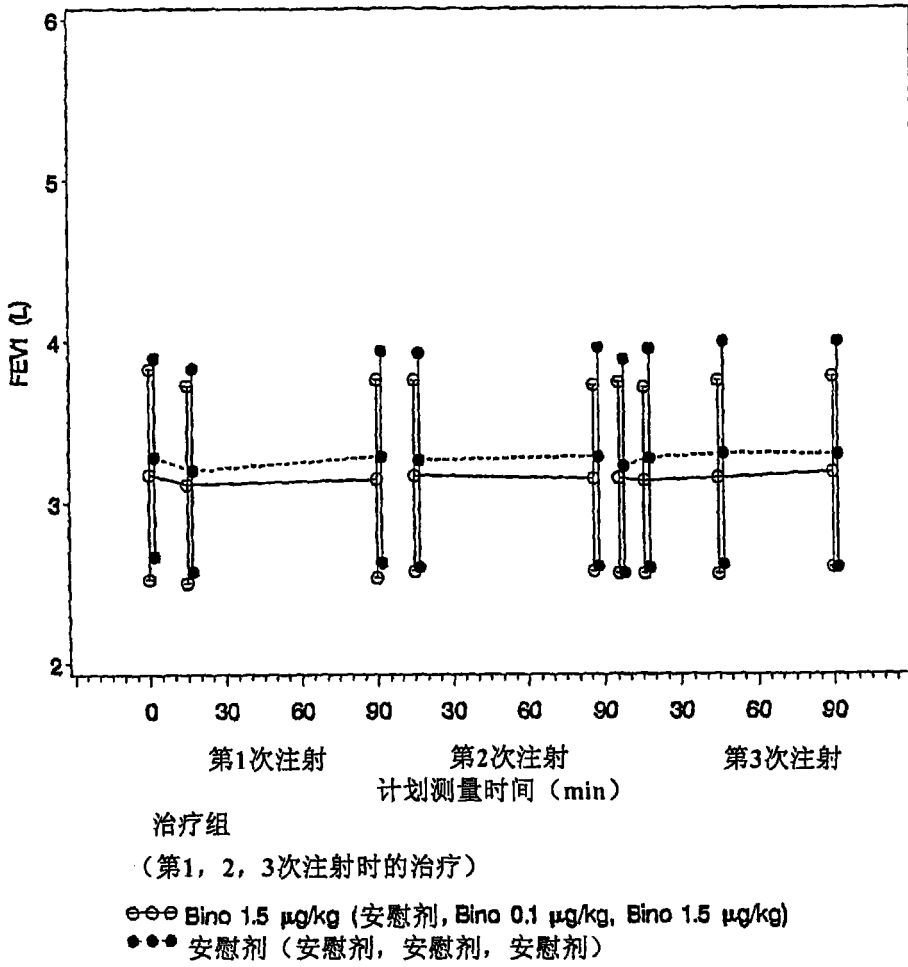


图1

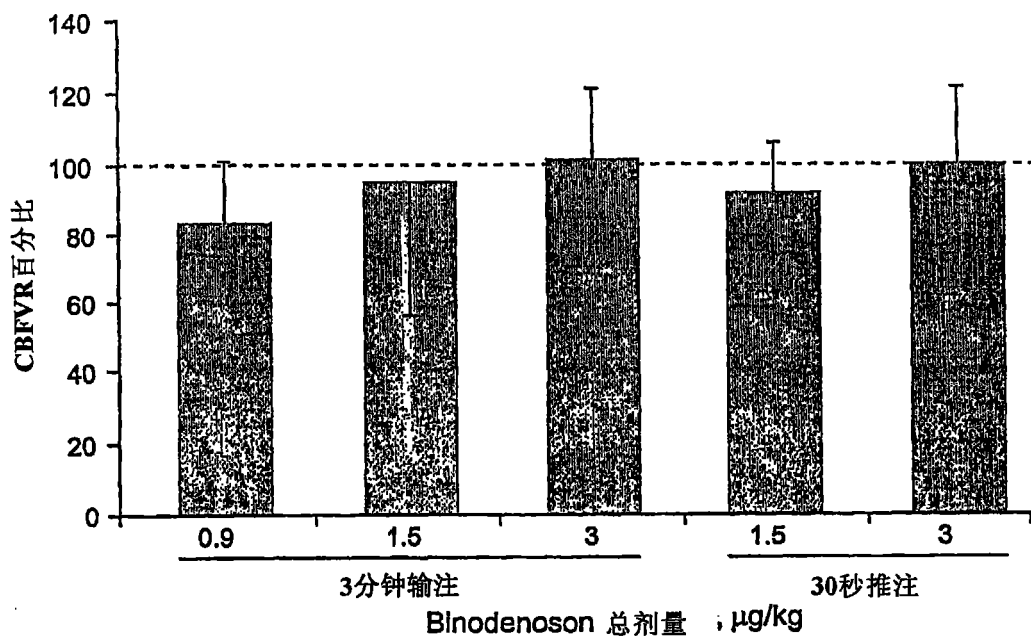


图2

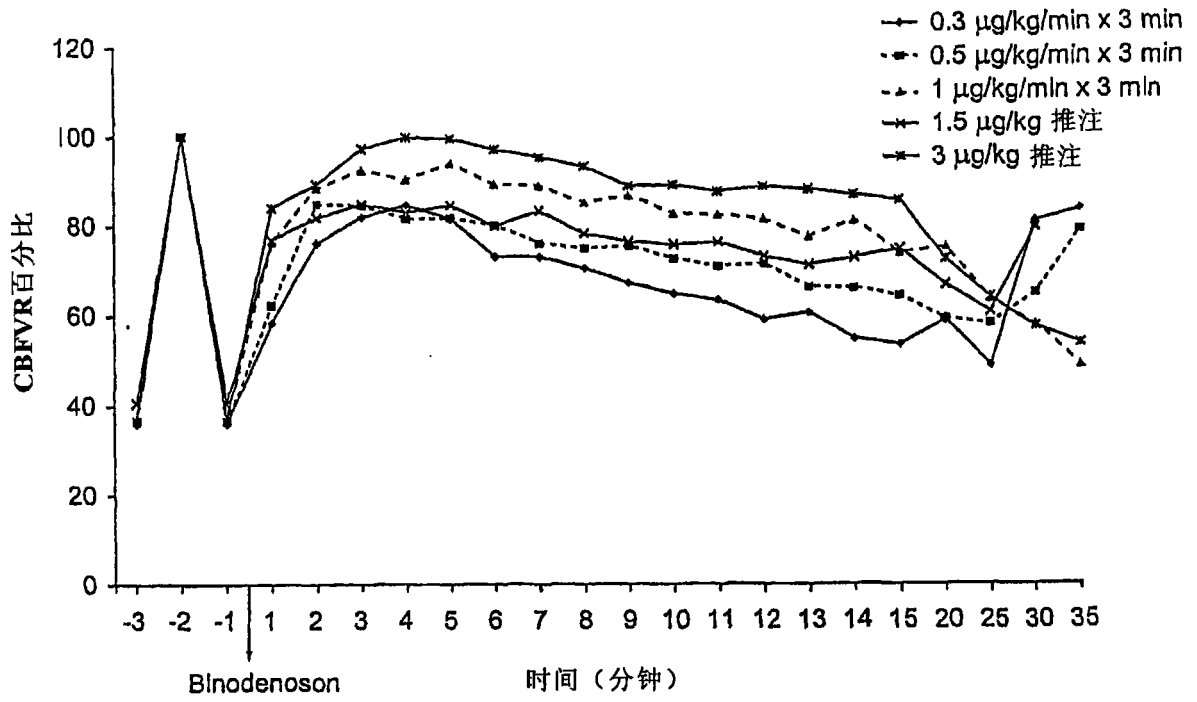


图3

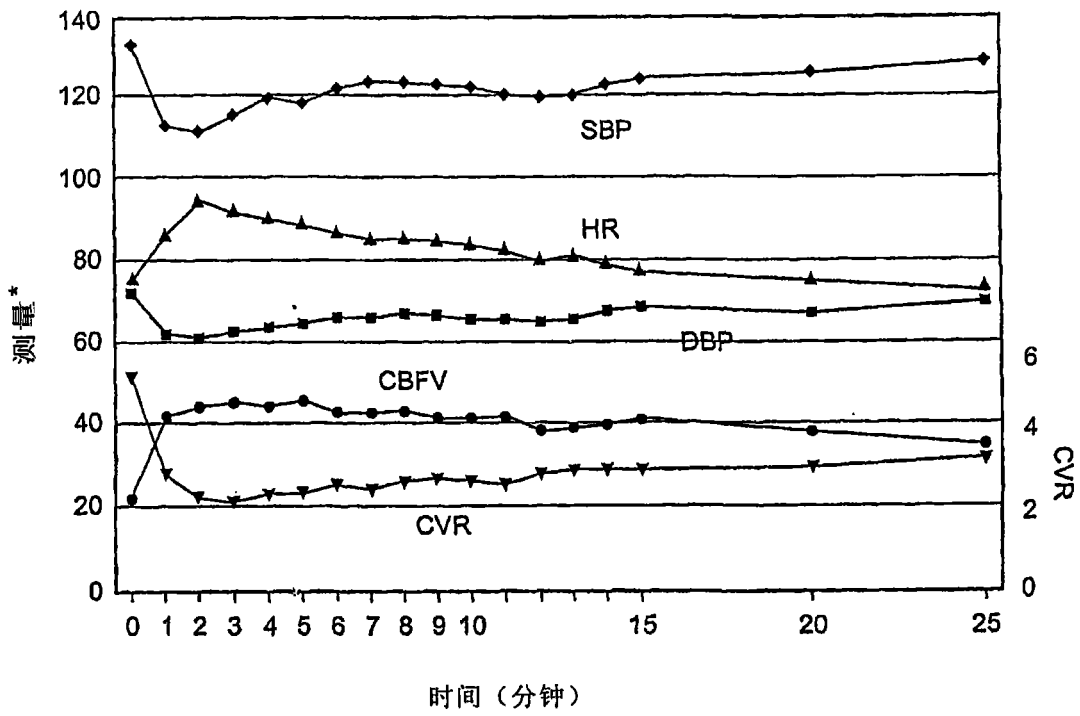


图4

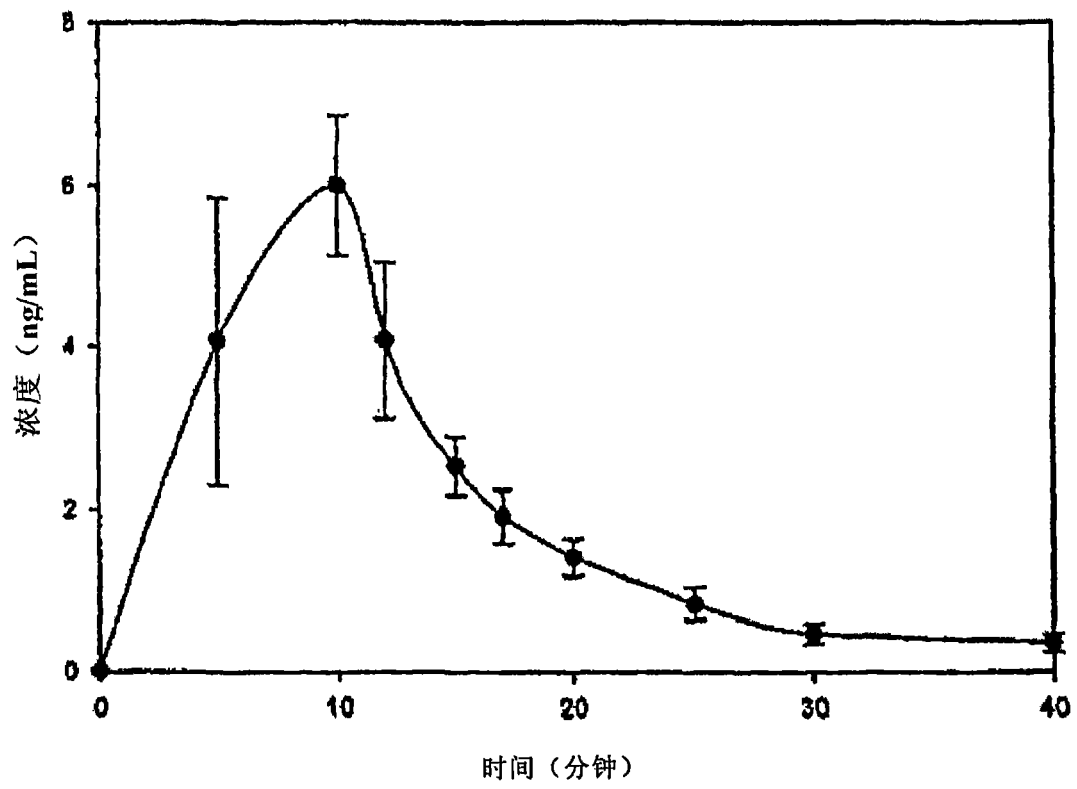


图5

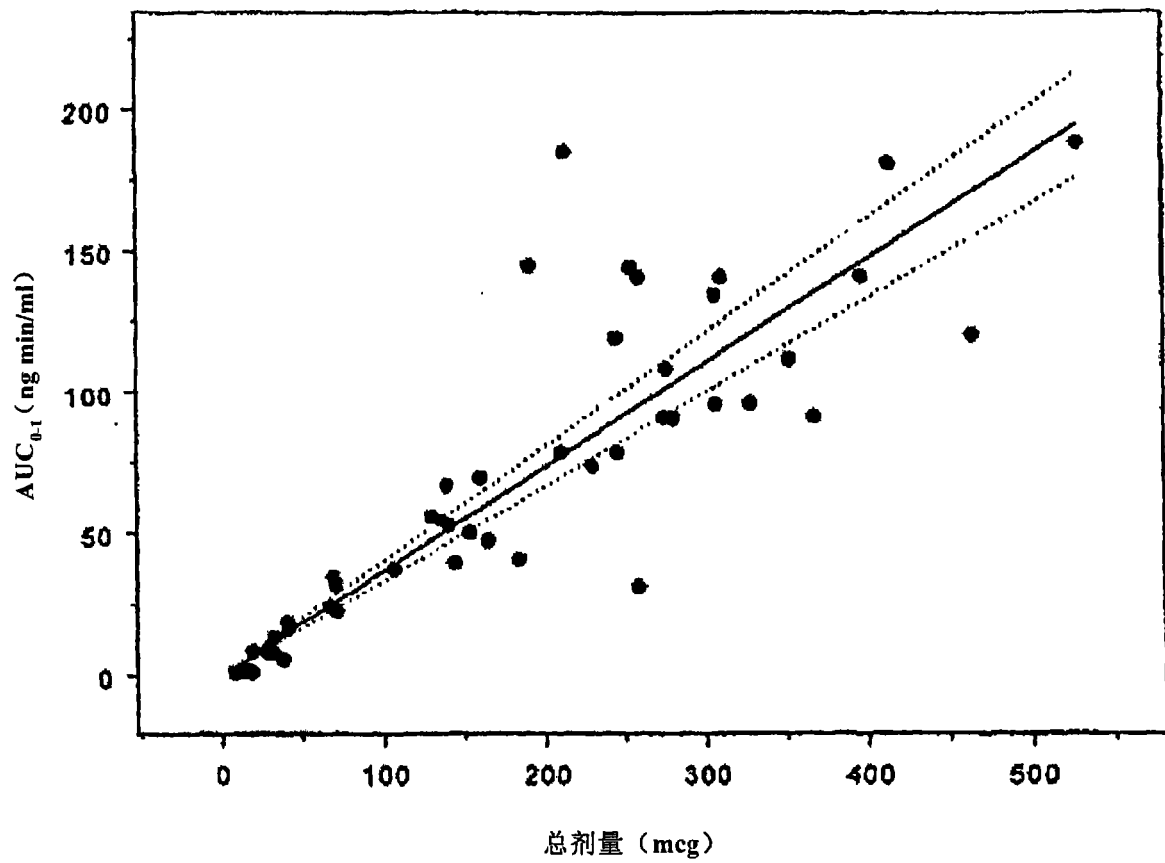


图6

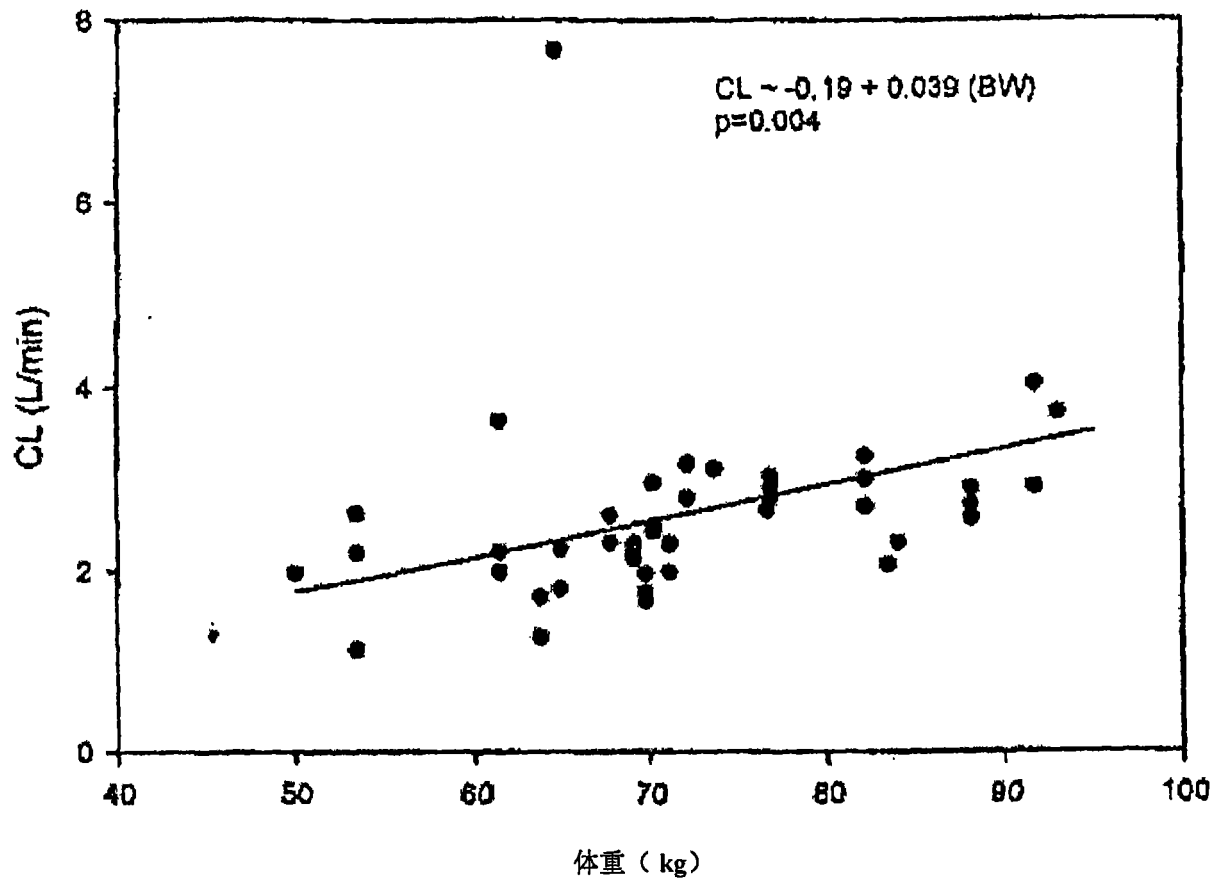


图7

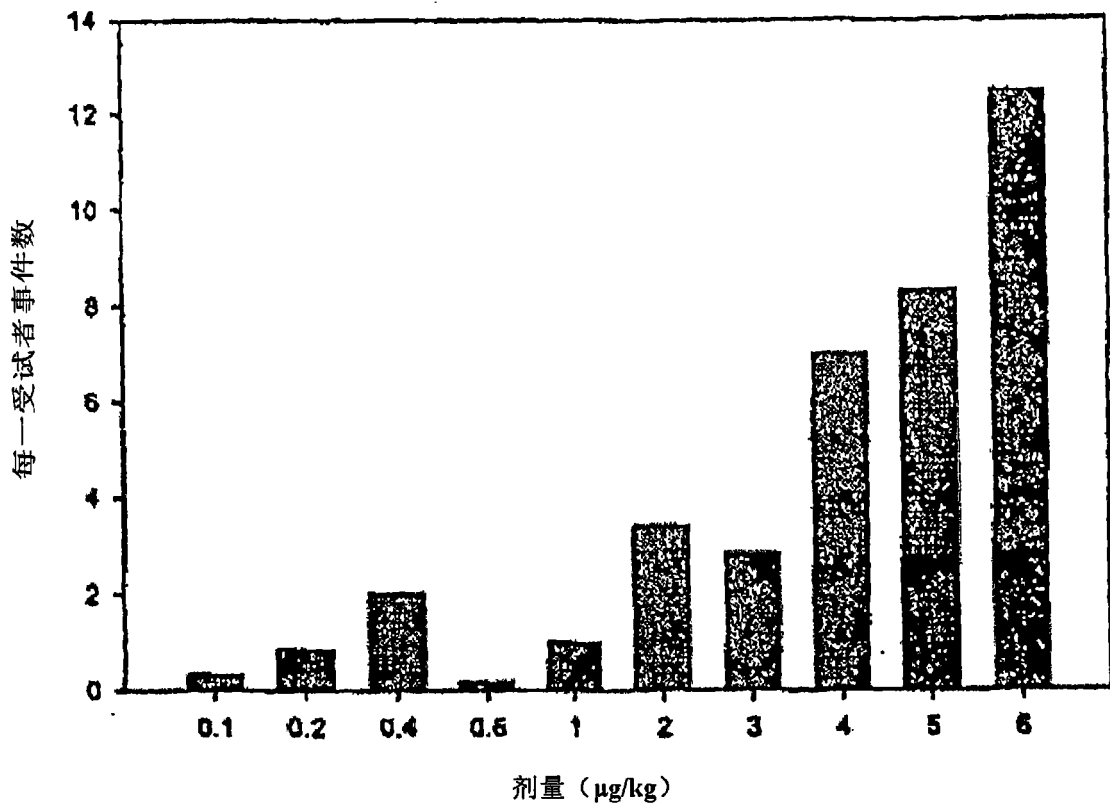


图8

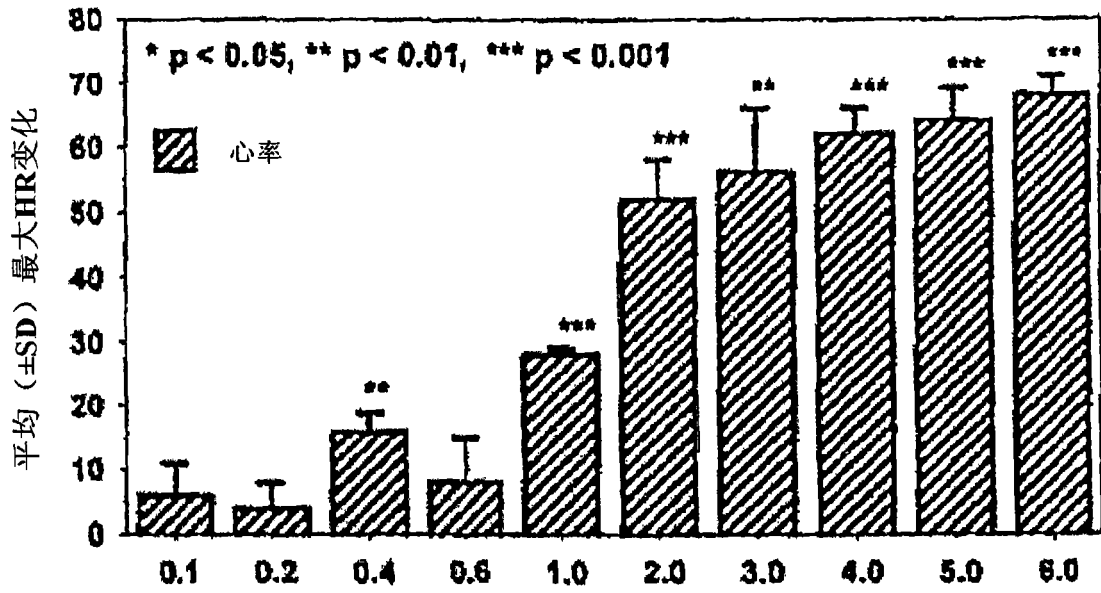


图9A

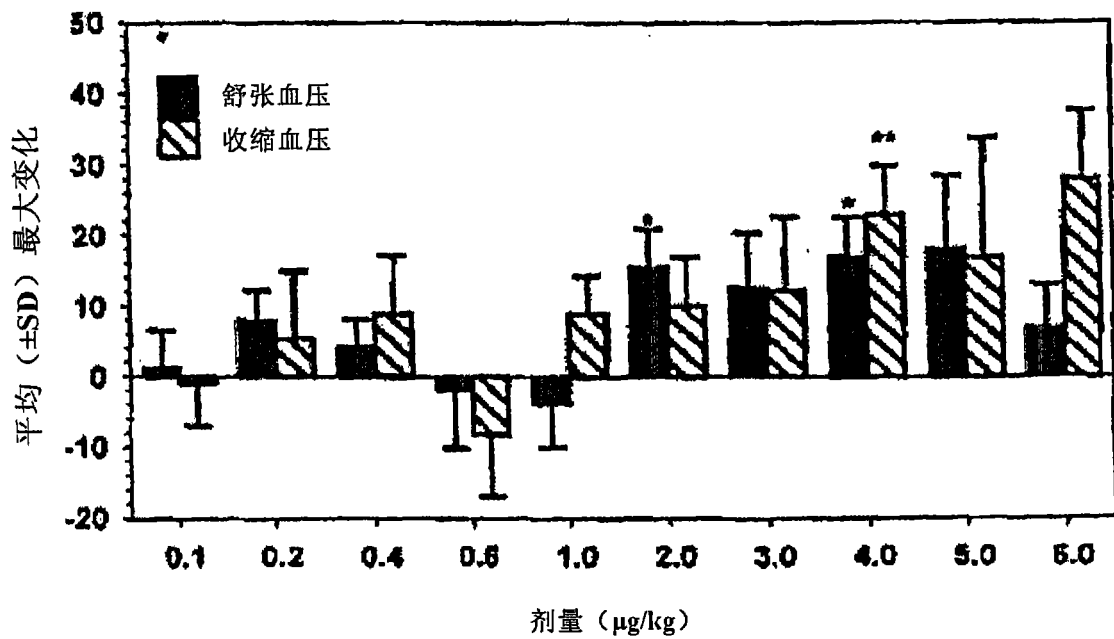


图9B

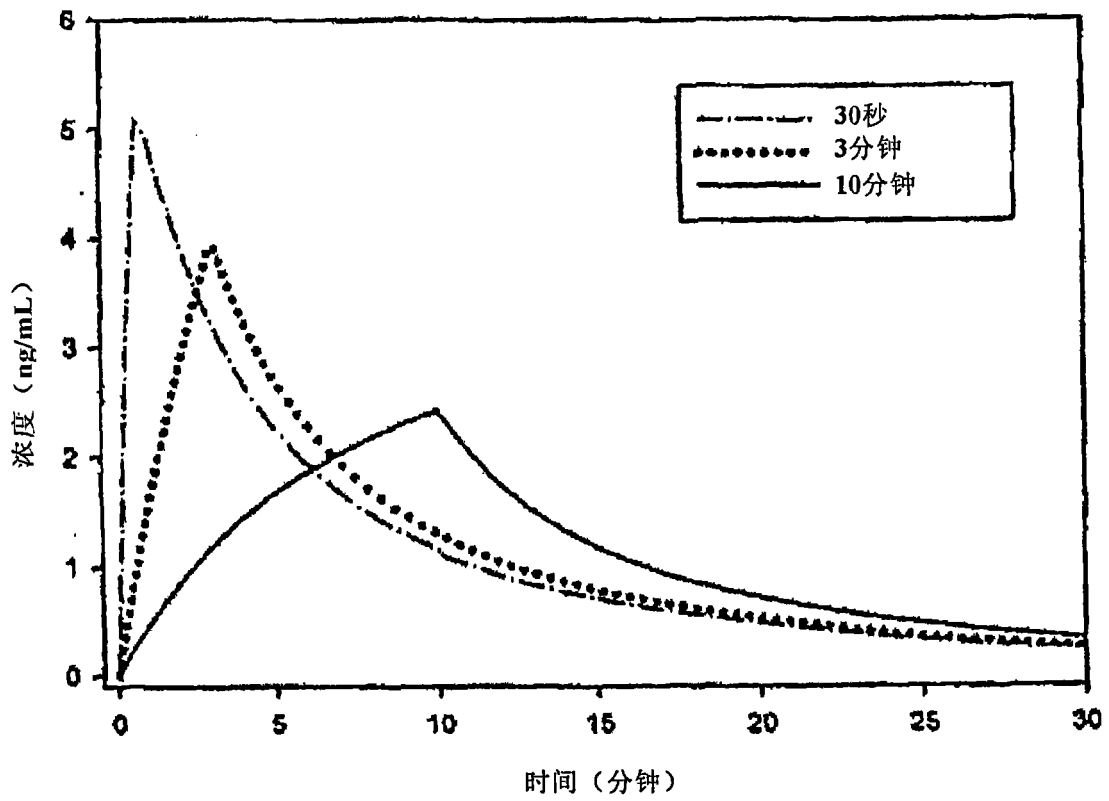


图10

专利名称(译)	在有哮喘或支气管痉挛病史的患者中检测心肌功能障碍的方法		
公开(公告)号	CN101102717A	公开(公告)日	2008-01-09
申请号	CN200680002161.8	申请日	2006-01-12
[标]发明人	理查德J巴雷特		
发明人	理查德·J·巴雷特		
IPC分类号	A61B5/00 A61K9/20 A61B6/00 A61K49/00		
CPC分类号	A61B6/503 A61K49/0004 A61B6/481 A61B5/0044 A61B6/508 A61B6/507 A61B6/504 A61B8/0891 A61B6/037		
代理人(译)	王海川		
优先权	60/643481 2005-01-12 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及有哮喘或支气管痉挛史病人的心肌显像。特别是本发明使用 binodenoson 作为药理应激物，结合现有的数种可用的无创或有创诊断操作的任一种。例如，静脉施用可与放射性药剂和心肌灌注显像一起使用以评测心肌缺血的严重性。

