[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A61K 38/55
//(A61K38/55,31:41)

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96193111.6

[43]公开日 1998年5月6日

[11]公开号 CN 1181019A

[22]申请日 96.4.2

[30]优先权

[32]95.4.7 [33]CH[31]1012/95

[86]国际申请 PCT/EP96/01440 96.4.2

[87]国际公布 WO96/31234 英 96.10.10

[85]进入国家阶段日期 97.10.7

[71]申请人 诺瓦蒂斯有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 M·德加斯帕罗 R·L·维布
D·S·科恨

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

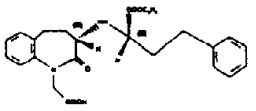
代理人 吴玉和 温宏艳

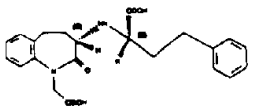
权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

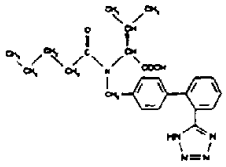
[54]发明名称 含有贝那普利或贝那普利拉和维沙坦的药物组合物

[57]摘要

本发明涉及用于治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭的药物组合物。其中包括（1）式（Ⅰ）的ACE抑制剂——贝那普利或其药用盐，或式（Ⅱ）的贝那普利拉或其药用盐，和（2）式（Ⅲ）的AT_1拮抗剂——维沙坦或其药用盐。本发明还涉及治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭的方法。


(I)

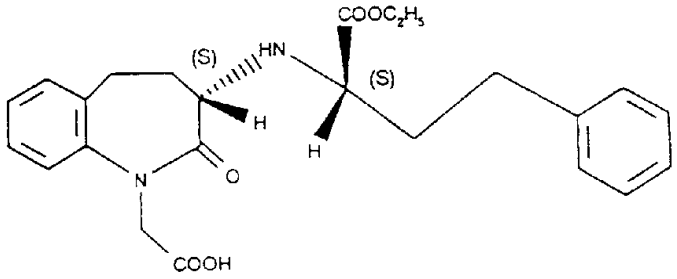

(II)


(III)

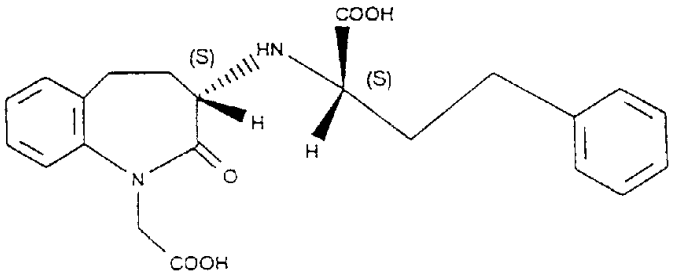
权　利　要　求　书

1 一种用于治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭的药物组合物，其包含:

（1）ACE 抑制剂－下式的贝那普利:

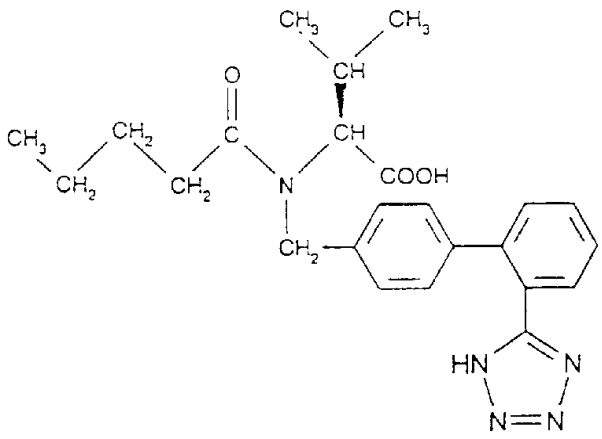


或下式的贝那普利拉:



或其药用盐；以及

（2）AT_1 拮抗剂－下式的维沙坦:



或其药用盐。

2.权利要求 1 的组合物，其中活性成分（1）是贝那普利一盐酸化物，

活性成分（2）是维沙坦。

3. 权利要求1或权利要求2的组合物，其含有约5毫克到约40毫克的活性成分（1）。

4. 权利要求3的组合物，其含有约10毫克到约40毫克的活性成分（1）。

5. 权利要求3的组合物，其含有约10毫克或约20毫克的活性成分（1）。

6. 权利要求3的组合物，其含有约10毫克的活性成分（1）。

7. 权利要求1到6中任一权项的组合物，其含有约20毫克到约160毫克的活性成分（2）。

8. 权利要求7的组合物，其含有约20毫克到约80毫克的活性成分（2）。

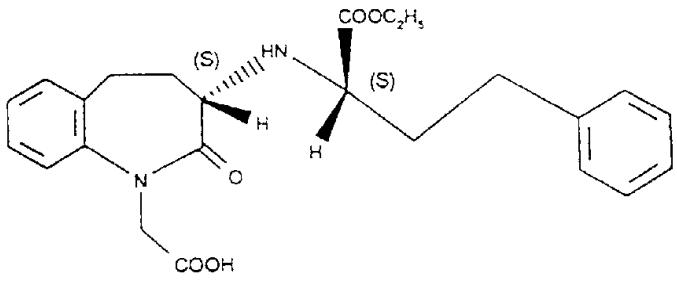
9. 权利要求7的组合物，其含有约40毫克或约80毫克的活性成分（2）。

10. 权利要求1到9中任一权项的组合物，其包含约10毫克的活性成分（2）和约40毫克或80毫克的活性成分（1）。

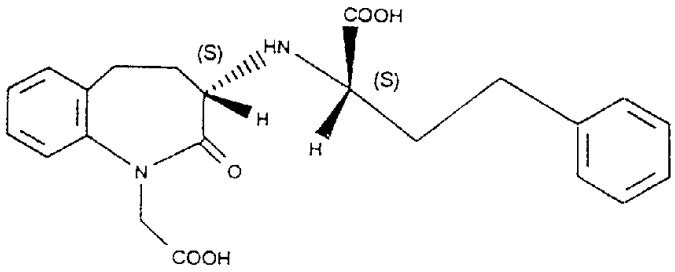
11. 权利要求1的组合物，其中成分（1）和（2）可一起提供，先后提供，或 在一个组合的或两个单独的单位剂量形式中分别提供。

12. 一种治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭的方法，其包括给需要这种治疗的患者施用下述组合物：

（1）ACE抑制剂－下式的贝那普利：

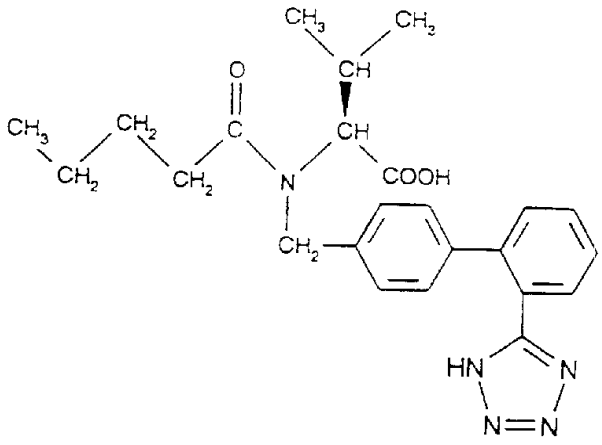


或下式的贝那普利拉：



或其药用盐；以及

（2）AT_1拮抗剂－下式的维沙坦：



或其药用盐。

13. 权利要求12的方法，其中成分（1）和（2）一起给药，先后给药，或在一个组合的或两个单独的剂量单位形式中分别给药。

说　明　书

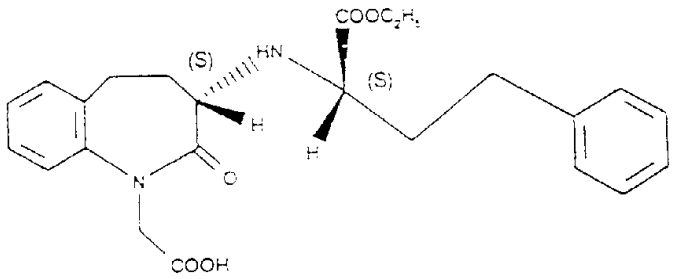
含有贝那普利或贝那普利拉和维沙坦的药物组合物

有不同的途径可对肾素－血管紧张素级联反应的不同阶段进行可调控地介入，从而有可能以不同方式对血压调节产生影响。

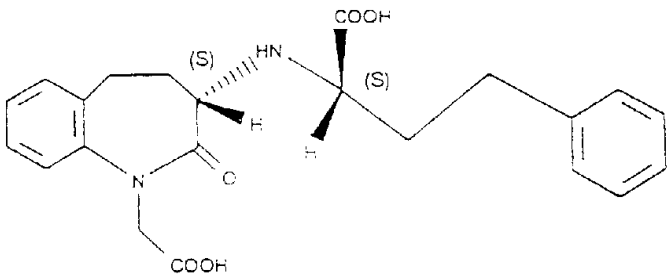
血管紧张素原是一种α2 －巨糖蛋白，它被肾素酶裂解成十肽血管紧张素 I，后者仅有十分微弱的生物活性。级联反应的下一步是通过主要结合在内皮中的血管紧张素转换酶（ ACE ）的作用进一步除去 2 个氨基酸，形成血管紧张素 II。后者被认为是最强的天然血管收缩药之一。

用所谓 ACE 抑制剂阻断血管紧张素 I 到血管紧张素 II 的酶降解反应是一种调节血压的有效方法，因此它也使治疗充血性心力衰竭的方法成为可能。

典型的常规 ACE 抑制剂是下式活性成分 3－[（ 1－（乙氧羰基）－ 3－苯基－（ 1S ）－丙基）氨基]－ 2,3,4,5－四氢－ 2－氧代－ 1H －（ 3S ）－ benzazepine － 1－乙酸[贝那普利(benazepril)]:



或（见 EP 72352 ）下式（ 3S ）－ 3－[[（ 1S ）－（ 1－羧基－ 3－苯丙基）氨基]－ 2,3,4,5－四氢－ 2－氧代－ 1H － 1－ benzazepine － 1－乙酸[贝那普利拉(benazeprilat)] （见 EP 72352 ）:



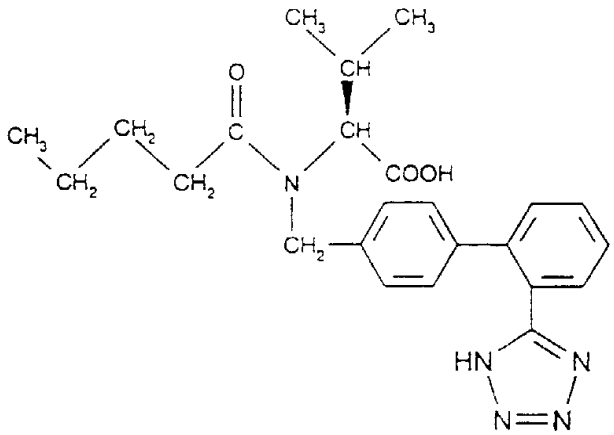
及其药用盐。特别值得提到的还有一盐酸化物（盐酸贝那普利）。

血管紧张素 II 的血管收缩作用是由于它作用于非横纹肌细胞，刺激肾上腺素生成激素－肾上腺素和去甲肾上腺素－的产生，并在产生的去甲肾上腺素的作用下增加交感神经系统的活动。血管紧张素 II 还影响电解质平衡，在肾脏中产生抗尿钠排泄作用和抗利尿作用，由此一方面促进垂体释放加压素肽，另一方面促进肾上腺肾小球释放醛甾酮。所有这些影响都对血压调节起重要作用。

血管紧张素 II 可与靶细胞表面的专一受体相互作用。现已能鉴别出被称为 AT_1 和 AT_2 受体的受体亚型。最近为鉴别结合在 AT_1 受体上的物质做了大量的研究。这类活性物质通常被称为血管紧张素 II 拮抗剂。由于其对 AT_1 受体的抑制作用，这类拮抗剂可被用于例如抗高血压户治疗充血性心力衰竭。

血管紧张素 II 拮抗剂因此而被理解成结合在 AT_1 受体亚型的活性成分。它们包括具有不同结构特征的化合物。

典型的 AT_1 拮抗剂是下式活性成分（S）－ N －（1－羧基－2－甲基－丙－1－基）－ N －戊酰－ N －[2'（1H－四唑－5－基）联苯－4－基－甲基]胺[维沙坦(valsartan)]:



（见 EP 443983）及其药用盐。

典型的贝那普利和维沙坦的药用盐是酸加成盐。这些酸加成盐可以用下述酸生成，例如强无机酸，典型的有矿物酸如硫酸，磷酸或氢卤酸；强有机酸，典型的有可能被例如卤素取代的 C_1 － C_4 链烷羧酸，典型的有乙酸；可能是不饱和的二羧酸，例如草酸，丙二酸，琥珀酸，马来酸，延胡索酸，邻苯二甲酸或对苯二甲酸；羟基羧酸，如抗坏血酸，乙醇酸，乳酸，苹果

酸，酒石酸或柠檬酸；氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸；苯甲酸或有机磺酸；可能被卤素取代的 C_1 - C_4 链烷酸或芳基磺酸；甲烷-或对-甲苯磺酸。由碱生成的适当盐典型地是金属盐，如碱金属盐或碱土金属盐，典型的有钠，钾或镁盐，或铵盐或有机胺，如吗啉，硫代吗啉，哌啶，吡咯烷，单、双或三低级烷胺，典型的有乙胺，叔丁胺，二乙胺，二异丙基胺，三乙胺，三丁胺或二甲基丙胺；或单、双或三羟基低级烷胺，典型的有单、双或三乙醇胺。也可使用相应的内盐。

许多试验也力图开发不同活性成分的组合物，以用于治疗高血压和充血性心力衰竭。这类组合物具有的优点是，例如组合物中使用的各成分的剂量明显少于每个成分单独使用时的有效剂量。例如，如果组合物中使用了具有不同作用机制的抗高血压药物，通常会得到加和的疗效。然而，本发明的目的是一方面提供具有协同作用的组合物，另一方面使药效时间延长。

PCT 申请 WO 94/28924 公开了 ACE 抑制剂与血管紧张素 II 拮抗剂的组合物。在依那普利（enalapril, ACE 抑制剂）与洛沙坦（losartan, AT_1 拮抗剂）的组合物的临床实验中，给定剂量的组合物的降血压作用与依那普利降血压作用相比没有显示出明显的协同作用，仅能确定有加和作用。而且在上述专利申请中用洛沙坦和依那普利组合物治疗之后没有显示出药效的延长。因此，实际上这个专利申请不能说明这样的强力 ACE 抑制剂与 AT_1 拮抗剂的组合物能在人体中产生协同的降血压作用。因此它称不上疗效显著。然而，已公开的 WO 94/28924 显示这两种标明的活性成分的组合应用却起着增加肾脏血流速率的作用。类似地，Azizi 等人（Circulation 1995; 92: 825 - 834）发现将 ACE 的抑制作用和 AT_1 的拮抗作用相结合（卡托普利和洛沙坦的组合物）对降血压有加和效果，而使用卡托普利和洛沙坦的组合物没有使平均降压时间延长。

更出人意料的是，实验发现联合施用 ACE 抑制剂-贝那普利或其药用盐，和 AT_1 拮抗剂-维沙坦或其药用盐，不仅具有协同的抗高血压作用，而且也意外地观察到药效时间的延长。

这些意外的效果的优点是可以减小用药剂量和减少用药的频度。这符合被治疗患者需要和要求。

此外，在一些患者中出现的副作用被降到最低。

联合地封闭血管紧张素转化酶和 AT_1 受体，还有利地显著降低了有收缩

血管作用的血管紧张素 II 的增加了的循环。

协同作用应被理解为在下述情况下出现，即两种活性成分一起施用，比如两者在一个组合的单位剂量形式中施用，或一种成分在另一种成分之后施用，或两者单独地施用，并且组合物的组合效果比两个成分的单独使用效果的代数和要高，即达到高于加和的药效。

协同作用可由例如下述遥测(telemetering)实验证实:

为此实验准备 22 到 25 周龄的自发高血压大鼠（ SHR ）。这样的大鼠可购自 Taconic Farms, Germantown, New York(Tac:N(SHR)fBR)。在实验开始至少一个月前将无线电遥测装置植入全部受试动物的低腹主动脉。无线电发射器用丝线固定在内腹肌上。心血管参数不断由无线电发射器传出，使得在不影响大鼠笼内活动的情况下搜集数据。动物在受控的温度和大气湿度下关在笼中，昼夜相间 12 小时。每周测量大鼠体重。通常 5 只大鼠为一组。其中一组只接受维沙坦；另一组接受贝那普利；还有一组接受维沙坦和贝那普利的组合物；第四组接受剂量不同的维沙坦和贝那普利组合物；最后一组只接受赋形剂（ 0.15N 氢氧化钠）作为对照。用微量泵皮下连续给药 14 天间隔以上。在这些实验中，用计算机数据检测系统（ Data Sciences Inter., Inc.)测量平均动脉压和心跳。每十分钟测量平均动脉压和心跳十秒钟并做记录。每天报告每只大鼠的 24 小时平均值，包含 144 个数据点。血压基线由植入微量泵前连续 3 天测得的平均值确定。施用活性成分期间的取值按 24 小时平均值计算。在第十四天时移去微量泵，在停止施用活性成分后继续观察药效 7 天。

研究表明， 1.5 毫克/公斤/天非组合施用 1.5 毫克/公斤/天的贝那普利和维沙坦可使血压降低约 20mm Hg。与之相反，组合施用 1.5 毫克/公斤/天的贝那普利和 1.5 毫克/公斤/天的维沙坦可使血压显著降低约 50mm Hg。此外，药效的恒定时间延长到 16 小时，下降但仍明显的药效时间达到至少 21 小时。

用无线电遥测评价药物对自发高血压大鼠的平均动脉压的长期药效，所进行的附加实验的结果如下:

化合物	剂量[毫克/公斤/天]	AUC[mmHg]	SEM
贝那普利	0.5(N=7)	-64	6
	0.75(N=6)	-136	11
	1.0(N=7)	244	30
	1.5(N=5)	213	28
	3.0(N=7)	341	20
	10.0(N=7)	581	18
维沙坦	0.5(N=7)	62	16
	0.75(N=7)	107	6
	1.0(N=7)	115	19
	1.5(N=6)	195	8
	3.0(N=7)	226	21
	10.0(N=7)	425	38
贝那普利/维沙坦	0.5(N=6)	221	21
	0.75(N=6)	329	20
	1.0(N=5)	470	31
	1.5(N=5)	609	23
0.15N NaOH 赋形剂	(N=6) (N=7) (N=6) (N=7) (N=4)	1 10 23 4 11	11 9 16 13 14
1N $NaCO_3$	(N=7)	61	15

[AUC=曲线（ mmHg ）下的面积值，由于所有的值都是 14 天记录的，因此天数（时间）被剔除]

[SEM=平均值的标准差]

实验结果清楚说明 AUC 值，例如 1 毫克/公斤/天的贝那普利和维沙坦的组合物的 AUC 值，显著高于 0.5 毫克/公斤/天的贝那普利和维沙坦的加和值。相应地，从其它测量值中也可看出同样效果。

在残肾模型大鼠中，维沙坦和贝那普利的组合物被证明比其中任何一种单独治疗具有更好的肾保护作用。这种模型动物被切除右肾，左肾动脉的2－3个分支接在一起，功能上相当于1/6肾脏。其特点是蛋白尿、失去肾小管电解质重吸收能力并伴随收缩压急剧上升。手术后一周经皮下给药(用渗透微量泵)，此时动物处于进行性慢性肾衰竭。对动物进行6周治疗。维沙坦和贝那普利(Val+Bz)按各药剂1.0毫克/公斤/天和3.0毫克/公斤/天组合给药。与仅给赋形剂比，按上述剂量单独给药时没有疗效或仅有轻微肾功能改善。而用Val+Bz给药则几乎使收缩压达到切除前的正常水平，减少了蛋白尿并显著改善了肾小管功能(表现为钠的分级分泌的变化)。

同样，维沙坦和贝那普利组合物对充血性心力衰竭的协同作用也可从例如心房起搏法诱发的充血性心力衰竭动物模型得到证明。猪的慢性快速心脏起搏是很好的充血性心力衰竭模型。选用一剂贝那普利拉(0.15毫克/公斤/天)或维沙坦(2.4毫克/公斤/天)可阻断50%的血管紧张素I和血管紧张素II的压力反应而不改变静息血压。使用组合物(贝那普利拉/维沙坦0.04/2.4毫克/公斤/天)治疗时，有必要比单一治疗减少贝那普利拉的剂量，以防止静息血压的明显下降。为进行比较，对年龄相配的猪进行慢性起搏，但不进行治疗，作为假对照。在21天的伴随治疗和起搏心动过速后，对左心室功能和几何形状，并对神经激素分布，分离的肌细胞收缩功能，β肾上腺能应答和电生理进行了研究。慢性快速起搏和伴随ACE抑制作用降低了左心室和血管舒张的程度，明显促进了LV的泵功能，降低了循环系统中儿茶酚胺的水平。血管紧张素II受体被维沙坦封闭，改善了心脏输出量并减小了肺循环和体循环的阻力。对比起来，组合使用贝那普利拉和维沙坦对LV几何形状、LV的功能和神经激素的激活，包括内皮素血浆水平都有进一步的改善作用。而且，这种组合使用在降低LV壁的压力，肺与血管的阻力，心肌耗氧量和LV后负荷等重要指标方面比单独使用ACE抑制剂有更强的作用。并且当与贝那普利拉单方治疗比较，还增加了心肌细胞β肾上腺能应答和钙应答。

现有结果表明这种组合物对血压，肾血流和充血性心力衰竭有意想不到的治疗效果。组织中产生的血管紧张素II引发的其他途径可能会限制ACE的作用。另一方面，ACE抑制剂通过对血管舒缓激肽的降解的作用促进了内皮依赖性血管的活性。因此，ACE抑制剂和血管紧张素II的组合药使RAS和受血管紧张素II调节的反向调节机制的阻断作用更加完全。相应

地，也希望减少剂量并因此降低副作用。当肾功能是强烈肾素依赖性的情况下，这可能是重要的。

本发明的目的是提供治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭的药物组合物，该组合物包含（1）ACE 抑制剂－贝那普利或贝那普利拉，或其药用盐；（2）AT_1 拮抗剂－维沙坦或其药用盐。这个组合物中，组分（1）和（2）可同时提供并一起给药、先后给药或是在一个组合的或两个单独的单位剂量形式中分别给药。

上述药物组合物用于温血动物的消化道给药如口服，直肠给药或非消化道给药。药物活性成分可单独存在或与普通的药物赋形剂结合。药物组合物中含有例如约 0.1%到 100%，优选约 1%到 80%的活性成分。消化道或非消化道施用和眼部施用的药物组合物一般是单位剂量形式，如糖衣丸、片剂、胶囊或栓剂和注射安瓿。这些药物的制备方法都是已知的，例如常规的混合，颗粒化，包糖衣，溶解或冻干法。用于口服的药物可通过将活性成分与固体载体结合制备。若需要的话可颗粒化得到的混合物，若需要的话，可在加入合适的赋形剂后加工混合物或颗粒，以得到片剂或糖衣丸的核心。

适当的载体优选用充填剂，典型的有糖类如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇，纤维素组合物和/或磷酸钙类如磷酸三钙或磷酸氢钙，还有粘合剂如淀粉膏，典型的有例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉或土豆淀粉，明胶，黄蓍胶，甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮，若需要的话还可用分散剂如上述提到的淀粉，此外还有羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂，藻酸或其盐，典型的如藻酸钠。赋形剂主要是调节剂和润滑剂，常用的有硅胶、滑石粉、硬脂酸或其盐，常用的有硬脂酸镁、硬脂酸钙或聚乙烯甘醇。糖衣丸核心的包衣优选能抗胃液，特别建议用浓的糖溶液，其中可任选地含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙稀甘醇和/或二氧化钛，用有机溶剂或溶剂混合物制备的包衣溶液。要制备抗胃液的包衣可用适当的含纤维素成分的溶液，典型的有邻苯二甲酸乙基纤维素或邻苯二甲酸羟丙基纤维素。为例如区别或指示不同剂量的活性成分可在片剂或糖衣丸的包衣中加入增色剂或色素。

其它口服药物组合物是干燥的充填式明胶胶囊以及由明胶和塑性剂（如丙三醇和山梨醇）制备的软封闭胶囊。干燥充填胶囊可含有颗粒状活性成分，其中混合有充填剂如乳糖，粘合剂如淀粉，和/或润滑剂如滑石粉或硬

脂酸镁。在软胶囊中，活性成分优选溶于或悬浮于适当的溶液中如油，石蜡油，液体聚乙烯甘油并且可加入稳定剂。

适合直肠给药的药物组合物典型的是栓剂，它由活性成分与栓剂基质在组合物组成。合适的栓剂基质是例如天然的或合成的甘油三酯，烷烃和高级烷醇。也可使用含有活性成分和基质的明胶直肠胶囊。合适的基质例如液体甘油三酯，聚乙烯甘油或烷烃。

适合非消化道给药的药物组合物主要有活性成分的水溶液，活性成分可以以溶于水的形式存在，典型的有水溶性盐的形式；也可以是活性成分的悬浮液，如注射用油类悬浮液。这种悬浮液使用亲脂性溶剂或载体，典型的有例如芝麻油或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯。或者是注射用水溶性悬浮液，其含有粘性增强物质如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或葡聚糖，和任选的稳定剂。

优选使用单位剂量形式的口服药。典型的有片剂或胶囊。

活性成分的用量取决于各种因素，如用药方式，温血动物种类，年龄和/或个体状态。估计给 75 公斤体重的患者的正常口服剂量大约为：活性成分（1）贝那普利或其药用盐约 5 毫克到 40 毫克，（2）维沙坦或其药用盐约 20 毫克到 160 毫克，并优选每天用药一到两次。

活性成分（1）与活性成分（2）的重量比可以是大约 1 比 8 和 1 比 4 或 1 比 2。

新的组合物可优选地含有活性成分（1）约 10 到 40 毫克，更优选 10 到 20 毫克，最优选 10 毫克。

新的组合物可优选地含有活性成分（2）约 20 到 80 毫克，更优选约 40 到 80 毫克，最优选约 40 毫克或 80 毫克。

在本发明的优选实施方案中，由贝那普利一盐酸化物与维沙坦组成的药物组合物是在一个单位剂量形式中使用的。此处 ACE 抑制剂的量优选是 10 毫克而 AT_1 拮抗剂的量优选是 40 或 80 毫克。

在本发明的药物组合物中，活性成分（1）和（2）可一起给药，也可相继给药，或在一个组合的或两个单独的单位剂量形式中分别给药。优选在一个组合的单位剂量形式中给药。

这种新的药物组合物可用于治疗高血压和充血性心力衰竭。

治疗高血压，充血性心力衰竭和肾衰竭的方法包括给需要这种治疗的病人施用本发明的药物组合物，该组合物包括（1）ACE 抑制剂－贝那普利

或贝那普利拉，或其药用盐，和（2）AT_1拮抗剂－维沙坦或其药用盐。

本发明还涉及新的药物组合物的制备方法。