



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202116306 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：109114513

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4184(2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/09 美國

62/871,749

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰維美迪加股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH (DE)

德國

美國喬治亞大學研究基金會公司 (美國) UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH
FOUNDATION, INC. (US)

美國

(72)發明人：特拉斯 安 米雪兒 TRAAS, ANNE MICHELLE (US)；布朗 史考特 艾倫
BROWN, SCOTT ALAN (US)；科爾曼 亞曼達 艾瑞克森 COLEMAN, AMANDA
ERICKSON (US)；克里維 凱特 伊麗莎白 CREEVY, KATE ELIZABETH (US)；
盧倫科 比昂卡 娜塔莉亞 費雷拉 得 莫拉 LOURENCO, BIANCA NATALIA
FERREIRA DE MOURA (PT)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：4 共 30 頁

(54)名稱

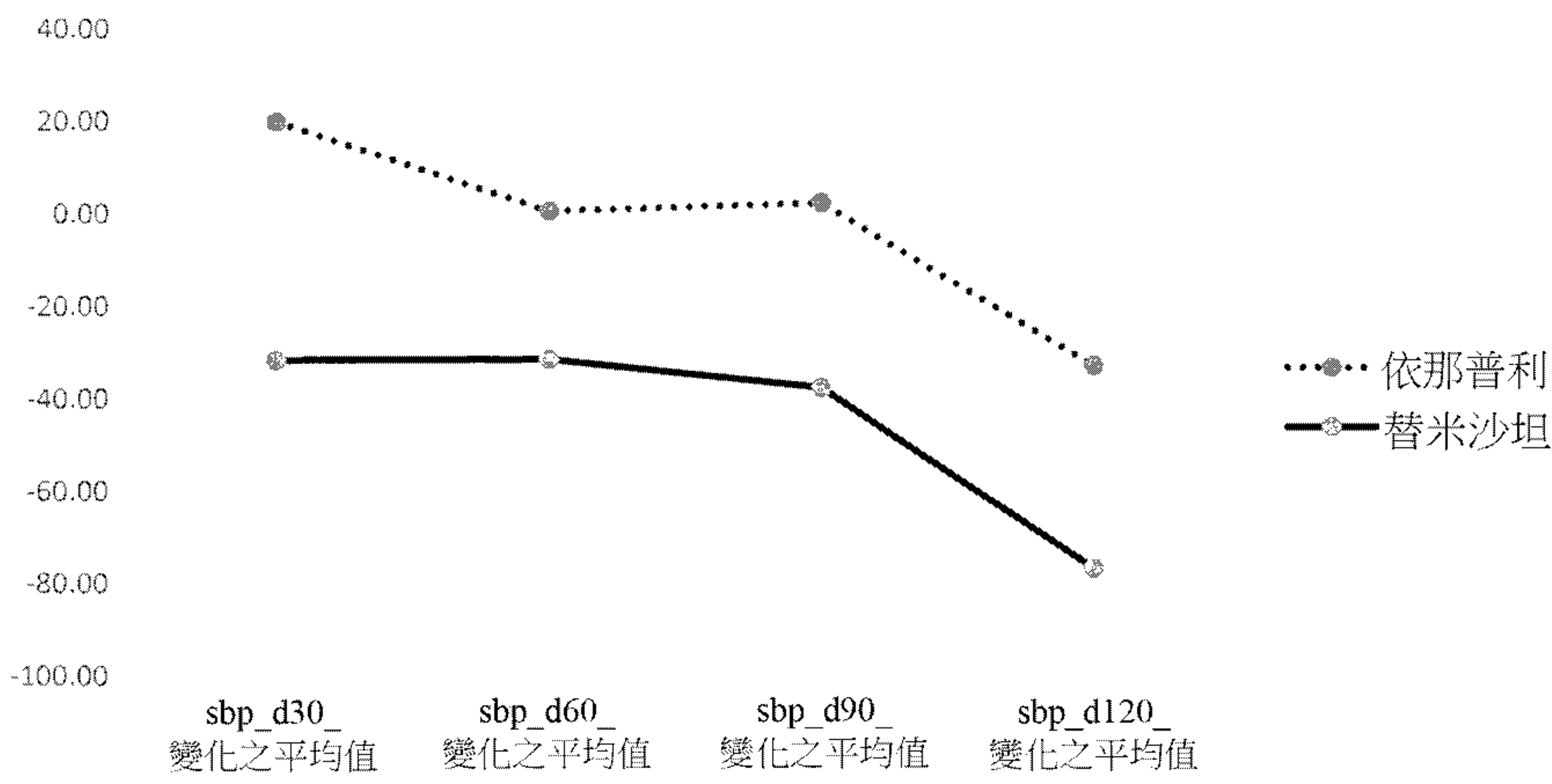
用於治療狗之高血壓之替米沙坦(TELMISARTAN)

(57)摘要

本發明係關於替米沙坦(telmisartan)或其醫藥上可接受之鹽，其作為用於治療狗之高血壓之藥劑，其中替米沙坦之治療有效量係以在治療期內變化之每日劑量投與。

The present invention relates to telmisartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a medicament for the treatment of hypertension in dogs, wherein the therapeutically effective amount of telmisartan is administered in a daily dosage amount that is varied over a treatment period.

指定代表圖：



【圖1】



202116306

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療狗之高血壓之替米沙坦(TELMISARTAN)

【英文發明名稱】

TELMIARTAN FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN
DOGS

【中文】

本發明係關於替米沙坦(telmisartan)或其醫藥上可接受之鹽，其作為用於治療狗之高血壓之藥劑，其中替米沙坦之治療有效量係以在治療期內變化之每日劑量投與。

【英文】

The present invention relates to telmisartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a medicament for the treatment of hypertension in dogs, wherein the therapeutically effective amount of telmisartan is administered in a daily dosage amount that is varied over a treatment period.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療狗之高血壓之替米沙坦(TELMISARTAN)

【英文發明名稱】

TELMISARTAN FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN DOGS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於替米沙坦(telmisartan)或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療需要該治療之狗之高血壓之方法中，其中該方法包含將治療有效量之替米沙坦投與給該狗，其中該治療有效量之替米沙坦係以在治療期內有所變化之每日劑量投與。

【先前技術】

【0002】 全身性高血壓(SHT)闡述為超過140 mmHg之持續性動脈收縮壓(SBP)，儘管已描述狗之品種間雜種血壓差異[1-4]。

【0003】 SHT識別近年來有所提高，從而改良對不同疾病之管理。SHT造成組織損傷，此導致腎臟損害，從而導致蛋白尿、視網膜病及高血壓性腦病。該等稱為靶器官損害(TOD)。高血壓之患病率未完全確定且在狗中在1%至10%變化[3]。

【0004】 原發性或特發性SHT由於僅極少數病例診斷出而沒有可鑑別之病因之事實被認為係狗中之罕見疾病[4]，但繼發性SHT則相對常見並與不同病症(例如原發性醛固酮過多症、腎上腺皮質機能亢進症、嗜鉻細胞瘤、慢性腎臟病(CKD)及甲狀腺機能亢進)以及一些藥物(例如糖皮質激素、鹽皮質激素、促紅血球形成素、非甾體類抗炎藥及酪胺酸激酶抑制

劑)相關[3,5-9]。

【0005】 特發性SHT本身被認為係健康危險因子。當SBP超過180 mmHg時，所述SHT之嚴重結果係視網膜病、眼內出血及高血壓性腦病，而在貓及大多數品種之狗中，認為組織損傷之臨限值係160 mmHg [4, 10]。其他病況(包括左心室肥大[11]、蛋白尿及功能性腎組織之進一步喪失[12])可係SHT之病因或結果。此外，認為繼發性SHT係潛在疾病之另外進展因子。

【0006】 ACVIM共識聲明(ACVIM共識聲明)指南提出管控狗及貓之高血壓之不同策略，包括ACEI、鈣通道阻斷劑(CCB)、β阻斷劑及利尿劑。單一療法及每日劑量投與係控制SHT之首選，但一些患者係難治性的且需要不同藥物之組合一達成SBP之良好控制[3]。

【0007】 由於腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)在其發展中之作用，ACEI廣泛用作狗之SHT的一線治療，但其提供血管收縮素II產生之不完全阻斷，此可導致SHT之控制不良。此現象(稱為「醛固酮突破」)係由於與ACE所控制之部位相比，其他部位釋放血管緊張素II，且與所投與之ACEI劑量無關[14]。

【0008】 當狗係ACEI難治性的時，藉由換藥(switching)或作為附加療法之胺氯地平(Amlodipine)(一種CCB)係替代治療[6, 15]；然而，胺氯地平與ACEI之組合治療亦可發生醛固酮突破[16]。

【0009】 儘管利尿劑經常投與給高血壓人群，但該等藥劑並非家畜患者之首選藥物，主要係在CKD中，脫水及容量損耗可證明係有問題的，但可用於容量超負載明顯之高血壓動物(例如具有水腫之彼等)[3]。

【0010】 若選擇之抗高血壓劑不完全有效，則通常方法係增加劑量

或添加另外藥物[13,17]。然而，必須謹慎或避免使用某些諸如ACEI及血管緊張素II受體阻斷劑(ARB)之組合，此乃因關於人類之最新出版物顯示該等病例中腎衰竭之風險較高[13, 18, 19]。

【0011】 替米沙坦(一種ARB)係用於獸醫之新藥物以減少貓中與CKD相關之蛋白尿[20]。

【0012】 在狗中，已闡述每日口服劑量之替米沙坦產生血管舒張、利尿及尿鈉排泄而不影響鉀或肌酸酐排泄，並藉由以劑量依賴性方式抑制醛固酮之釋放防止鉀缺乏[21, 22]。管控狗之蛋白尿的標準推薦劑量係1 mg/kg [13]。亦已報告，以1 mg/kg每日劑量對狗之血壓有影響[23]。

【0013】 此外，已在狗中使用每日劑量為1.0 mg/kg體重之替米沙坦與胺氯地平之組合，以控制對標準高血壓療法難治性之全身性高血壓[24]。

【0014】 在另一病例研究中，闡述已利用手術、0.43 mg/kg替米沙坦及0.3 mg/kg胺氯地平成功管控11歲患有腎細胞癌之約克夏狗(Yorkshire terrier)之難治性蛋白尿及全身性高血壓[25]。

【0015】 國際專利申請案WO 2019/008077教示沙坦類(sartans)用於預防或治療貓之高血壓之投與方案，其中初始劑量為1.0至5.0 mg/kg體重且在後續時段中降低。

【0016】 因此，對於患有全身性高血壓之犬患者，迫切需要另外抗高血壓且可持續之選擇。

【發明內容】

【0017】 現已發現，可藉由投與治療有效量之替米沙坦來治療狗之高血壓、尤其全身性高血壓(SHT)，其中治療有效量之替米沙坦係以在治

療期內有所變化之每日劑量投與，替米沙坦在治療期期間之第一時間段內之每日劑量係至少1.0 mg/kg體重，且替米沙坦在治療期期間之第一時間段之後的第二時間段內之每日劑量增加。

【0018】 因此，本發明之一個目標在於提供用於治療狗之全身性高血壓之新治療途徑。

【0019】 因此，本發明係關於替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療需要該治療之狗之高血壓之方法中，其中該方法包含將治療有效量之替米沙坦投與給該狗，其中該治療有效量之替米沙坦係以在治療期內有所變化之每日劑量投與，替米沙坦在治療期期間之第一時間段內之該每日劑量係至少1.0 mg/kg體重，且替米沙坦在治療期期間之第一時間段之後的第二時間段內之該每日劑量增加。

【0020】 此外，本發明係關於替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽，其作為藥劑用於治療利用ACE抑制劑治療非難治性之狗之高血壓。

【0021】 在本發明之另一實施例中，提供治療需要該治療之狗之高血壓的方法，其中該方法包含將治療有效量之替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽投與給該狗，其中替米沙坦之該治療有效量係以在治療期內有所變化之每日劑量投與，替米沙坦在治療期期間之第一時間段內之該每日劑量係至少1.0 mg/kg體重，且替米沙坦在治療期期間之第一時間段之後的第二時間段內之該每日劑量增加。

【0022】 在另一實施例中，本發明提供用於治療利用ACE抑制劑治療非難治性之狗之高血壓之方法，該方法包含將治療有效量之替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽投與給需要該治療之狗。

【0023】 此外，本發明係關於用於治療需要該治療之狗之高血壓的

醫藥組合物，其包含本發明之替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。

【圖式簡單說明】

【0024】

圖1係在第0天未接受胺氯地平之患有高血壓之狗自第30天至第120天自基線之平均SBP變化的圖表；在第90天，除投與之初始藥物外，該等狗亦接受依那普利(enalapril)或替米沙坦。

圖2係在第0天未接受胺氯地平之患有高血壓之狗自第30天至第120天自基線之平均SBP百分比變化的圖表；在第90天，除投與之初始藥物外，該等狗亦接受依那普利(...●... E)或替米沙坦(—●— T)。

圖3繪示在第0天接受胺氯地平之患有高血壓之狗自第30天至第90天自基線之平均SBP變化。

圖4繪示在第0天未接受胺氯地平之患有高血壓之狗自第0天至第90天之平均SBP (以mmHg計)。

【實施方式】

【0025】 在本發明之實施例之前，應注意，如本文中且隨附申請專利範圍中所用，除非上下文另外清楚地指示，否則單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包括複數個指示物。因此，舉例而言，對「一製劑」之提及包括複數個該等製劑，對「載劑」之提及包括對一或多種載劑及彼等熟習此項技術者已知之其等效物之提及，等等。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬領域之技術者通常所理解相同之含義。除非另有說明或熟習此項技術者另外已知，否則所有給出之範圍及值均可變化1%至5%，因此，在說明中省略術語「約」。儘

管類似或等效於彼等本文所述者之任何方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現在闡述較佳之方法、裝置及材料。本文所提及之所有公開案均以引用方式併入本文中以闡述並揭示該等公開案中所報導可與本發明結合使用之物質、賦形劑、載劑及方法。

【0026】 本文中之任何內容均不應解釋為承認本發明無權因在先發明而先於此揭示內容。

【0027】 藉由申請專利範圍中所描述之說明及實施例來達成上述技術問題之解決方案。

【0028】 根據本發明，本文闡述用於治療需要該治療之狗之高血壓之方法，其中該等方法包含將治療有效量之替米沙坦投與給該狗，替米沙坦之該治療有效量係以每日劑量投與，該每日劑量係以至少1.0 mg/kg體重之初始劑量開始在治療期內有所變化。舉例而言，替米沙坦在治療期期間之第一時間段內之每日劑量可為1.0至1.5 mg/kg體重，而替米沙坦在治療期期間之第一時間段之後的第二時間段內之每日劑量增加。

【0029】 如本文所用，術語「醫藥上可接受之鹽」包括可用於劑型中之金屬鹽或加成鹽。舉例而言，本文所提供化合物之醫藥上可接受之鹽可為酸加成鹽、鹼加成鹽或金屬鹽，且可自含有鹼或酸殘基之母體化合物藉助習用化學過程來合成。通常藉由例如使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適宜鹼或酸在水或有機溶劑中或在二者之混合物中反應來製備該等鹽。非水性介質通常較佳，例如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。酸加成鹽之實例包括無機酸加成鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽；有機酸加成鹽，例如乙酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸、苯乙

醇酸鹽、甲磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。鹼加成鹽之實例包括無機鹽，例如銨鹽；及有機鹼性鹽，例如二乙胺、乙二胺、乙醇胺、N,N-二仲烷基乙醇胺、三乙醇胺、麩醯胺酸及鹼性胺基酸鹽。金屬鹽之實例包括例如鈉、鉀、鈣、鎂、鋁及鋰鹽。

【0030】 如本文所用，術語「醫藥上可接受」係指當投與人時生理上可耐受且通常不引起過敏反應或類似不良反應(例如，胃部不適、眩暈及諸如此類)之分子實體及組合物。如本文所用，術語「醫藥上可接受」較佳意指其由聯邦或州政府之監管機構批准或在美國藥典 (US pharmacopoeia)或其他藥典中列出、通常公認用於動物、較佳哺乳動物且更特定地狗。

【0031】 如本文所用，術語「高血壓」係指在心臟收縮及排空自身血液期間以及在心臟放鬆並充滿血液期間血液對動脈壁之升高壓力。該術語包括全身性高血壓及特發性高血壓。

【0032】 術語「全身性高血壓」適用於持續升高之收縮壓(SBP > 140 mmHg)，且通常可分為以下3種類型中之一者：(i) 其可能係由環境或情境性壓力源引起，(ii)其發生可能與使BP增加之其他疾病過程(即，繼發性高血壓)相關，或(iii) 其可能在沒有其他潛在誘發疾病過程之情況下發生(即，特發性高血壓)。

【0033】 狗之「全身性高血壓」係基於靶器官損害(TOD)之風險根據ACVIM共識聲明(ACVIM consensus statement)[26]如下分類：

【0034】 如本文所用，術語「用ACE抑制劑治療為非難治性」係指患有高血壓之狗可用ACE抑制劑治療，但效能較替米沙坦低。與此相反，借助於ACE抑制劑不能降低ACE抑制劑難治之狗的持續性動脈收縮壓

(SBP)之高值。

【0035】 在狗之非難治性亞群體中，用ACE抑制劑治療之功效在降低其SBP值方面較替米沙坦之效能低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、超過50%、超過60%或超過70%。

【0036】 在一個較佳實施例中，根據本發明之替米沙坦及/或方法係關於狗之非難治性亞群體的治療。然而，根據本發明之投與方案可有利地投與兩個亞群體，即非難治性及難治性狗。

【0037】 根據本發明欲利用替米沙坦治療之狗較佳係任何品種之寵物狗，包括任何種類之雜種。視品種或雜種之大小，其可能在任何年齡、但更通常在5歲或以上、較佳7至18歲、特別10至16歲患高血壓。通常，小型品種將在比大型品種稍晚之年齡、較佳12至18歲患此疾病，大型品種可能在10至16歲罹患。

【0038】 如本文所用，術語「與...一起」或「與...組合」涵蓋替米沙坦與另一藥物之分開及依序投與二者。舉例而言，當藥劑係依序投與時，可首先投與替米沙坦或另一藥物。當同時投與時，藥劑可在相同或不同醫藥組合物中投與。輔助療法(即其中一種藥劑用作主要治療且另一藥劑用於輔助該主要治療)亦係本發明之一個實施例。

【0039】 一或多種活性成分可以各別調配物或以單一組合調配物使用。當組合於相同調配物中時，應理解兩種化合物必須穩定且彼此相容並與調配物之其他組分相容。

【0040】 本發明之調配物包括適用於經口、非經腸(包括皮下(例如藉由注射或藉由儲積錠劑)、皮內、鞘內、肌內(例如藉由儲積及靜脈內))、直腸及局部(包括經皮、經頰及舌下)或呈適於藉由吸入或吹入投與

之形式者。最適宜投與途徑可取決於患者之狀況及病症。較佳地，本發明之組合物經調配用於經口投與。

【0041】 調配物可便捷地以單位劑型呈現且可藉由藥劑學中熟知之任何方法來製備，例如如闡述於「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」，Lippincott Williams and Wilkins, 第21版, (2005)中者。適宜方法包括使活性成分與構成一或多種賦形劑之載劑相結合之步驟。一般而言，調配物係藉由使活性成分與液體載劑或微細固體載劑或二者均勻且充分結合且然後視需要使該產物成型成期望調配物來製備。應瞭解，當兩種活性成分獨立投與時，每一者可藉由不同方式投與。

【0042】 適於經口投與之調配物可呈現為離散單元，例如膠囊、扁囊劑或錠劑、特定地可咀嚼錠劑，每一者含有預定量之活性成分；作為粉末或顆粒；作為於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或作為水包油液體乳液或油包水液體乳液。活性成分亦可呈現為丸劑、舐劑或糊劑。

【0043】 或者，活性成分可併入經口液體製劑中，例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或酏劑。含有活性成分之調配物亦可呈現為乾燥產品，其在使用前利用水或另一適宜媒劑進行構成。該等液體製劑可含有習用添加劑，例如懸浮劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖漿、明膠、羥基甲基纖維素、羧甲纖維素、硬脂酸鋁凝膠及/或氫化可食用脂肪)、乳化劑(例如卵磷脂、山梨糖醇酐單油酸酯及/或阿拉伯樹膠)、非水性媒劑(例如可食用油，例如杏仁油、分餾椰子油、油酯、丙二醇及/或乙醇)及防腐劑(例如對-羥基苯甲酸甲酯或對-羥基苯甲酸丙酯及/或山梨酸)。

【0044】 另外，經口調配物可含有一或多種矯味劑，其增強欲治療

之狗對咀嚼及吞嚥醫藥之順從性。

【0045】 最佳地，替米沙坦係以可咀嚼錠劑之形式或作為含有氯化苄烷銨之水溶液(如在產品 **Semintra®** 中一樣，其係自 **Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim Germany** 市售購得)經口投與。

【0046】 特定而言，本文揭示以下項目：

a)一種替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療需要該治療之狗的高血壓的方法中，其中該方法包含將治療有效量之替米沙坦投與給該狗，其中替米沙坦之該治療有效量係以在治療期內有所變化之每日劑量投與，替米沙坦在治療期期間之第一時間段內之該每日劑量係至少 1.0 mg/kg 體重，且替米沙坦在治療期期間之第一時間段之後的第二時間段內之該每日劑量增加。

b)根據項目a)之替米沙坦，其中高血壓係與升高之尿蛋白對肌酸酐濃度(UPC)位準相關。

c)根據項目a)或b)之替米沙坦，其係其鈉或鉀鹽。

d)根據項目a)至c)中任一者之替米沙坦，其用於治療利用ACE抑制劑治療非難治性之狗。

e)根據項目a)至c)中任一者之替米沙坦，其用於治療利用ACE抑制劑難治之狗。

f)根據項目a)至e)中任一者之替米沙坦，其中其每日治療有效量在 1.0至10.0 mg/kg、較佳1.0至4.0 mg/kg、特定地1.0至3.5 mg/kg、最佳1.0至3.0 mg/kg體重之範圍內。

g)根據項目a)至f)中任一者之替米沙坦，其中替米沙坦在該第二時間段之該每日劑量以0.25至2.50 mg/kg體重範圍內之增加量增加。

h)根據項目a)至g)中任一者之替米沙坦，其中替米沙坦在治療期期間之第一時間段內之該每日劑量係1.0至1.5 mg/kg體重，且替米沙坦在該第二時間段之該每日劑量係1.75至3.50 mg/kg體重。

i) 根據項目a)至h)中任一者之替米沙坦，其中替米沙坦之該每日劑量在該第二時間段之後以0.25至2.50 mg/kg體重範圍內之增加量減少。

j) 根據項目a)至i)中任一者之替米沙坦，其中替米沙坦之該每日劑量在該第二時間段之後在量測該狗之收縮壓(SBP)值後減少。

k)根據項目a)至j)中任一者之替米沙坦，其中在該第二時間段之後，當經量測狗之收縮壓(SBP)值相對於在該第一時間段之前所量測該狗之基線SBP值降低至少10 mmHg或至少20 mmHg或10至150 mmHg、10至100 mmHg、10至80 mmHg、10至50 mmHg、10至30 mmHg、10至20 mmHg、20至150 mmHg、20至100 mmHg、20至80 mmHg、20至50 mmHg或20至30 mmHg時，減少替米沙坦之該每日劑量。

l) 根據項目a)至k)中任一者之替米沙坦，其係與至少一種另一藥物一起投與給需要此一治療之狗。

m) 根據項目l)之替米沙坦，其中該另一藥物係選自由以下組成之群：鈣通道阻斷劑，較佳胺氯地平；強心劑-鈣敏化劑，較佳匹莫苯丹(pimobendan)或左西孟旦(levosimendan)；ACE抑制劑，較佳雷米普利(ramipril)、貝那普利(benazepril)或依那普利(enalapril)、特定地依那普利。

n)根據項目a)至m)中任一者之替米沙坦，其中經治療狗之SBP經一段時期內降低至少50%、或至少40%、30%或20%。較佳地，該時間段係以天量測之時期，例如10天、20天、30天、60天、90天、120天或多於120

天直至SBP值始終遠低於高血壓之臨限值之時間點。

顯著較高比例之替米沙坦治療之狗顯示在第30天SBP降低達幾乎20%，而依那普利治療之狗的SBP甚至增加多於10%，如圖2中所示。

如圖1中所示，與依那普利治療之狗相比，替米沙坦治療之狗自第30天至第90天之SBP之平均降低更大。此外，自第90天至第120天之替米沙坦與依那普利之組合在自第0天至第90天利用替米沙坦治療之狗中達成多於40 mmHg之平均SBP降低。

o)一種治療需要該治療之狗之高血壓的方法，其中該方法包含將治療有效量之替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽投與給該狗，其中替米沙坦之該治療有效量係以在治療期內有所變化之每日劑量投與，替米沙坦在治療期期間之第一時間段內之該每日劑量係至少1.0 mg/kg體重，且替米沙坦在治療期期間之第一時間段之後的第二時間段內之該每日劑量增加。

p) 根據項目o)之方法，其中高血壓係與升高之尿蛋白對肌酸酐濃度(UPC)位準相關。

q)根據項目o)或p)之方法，其包含投與有效量之替米沙坦之鈉或鉀鹽。

r) 根據項目o)至q)中任一者之方法，其用於治療利用ACE抑制劑治療非難治性或難治性之狗。

s)根據項目o)至r)中任一者之方法，其中替米沙坦之該每日治療有效量在1.0至10.0 mg/kg、較佳1.0至4.0 mg/kg、特定地1.0至3.5 mg/kg、更佳地1.0至3.0 mg/kg體重之範圍內。

t) 根據項目o)至s)中任一者之方法，其中替米沙坦在該第二時間段之該每日劑量以0.25至2.50 mg/kg體重範圍內之增加量增加。

u)根據項目o)至t)中任一者之方法，其中替米沙坦之該每日劑量在該第二時間段之後以0.25至2.50 mg/kg體重範圍內之增加量減少。

v) 根據項目o)至u)中任一者之方法，其中在該第二時間段之後，當經量測該狗之SBP值相對於在該第一時間段之前所量測該狗之基線SBP值降低至少20%時，減少替米沙坦之該每日劑量。

w) 根據項目o)至v)中任一者之方法，其中該方法進一步包含將至少一種另一藥物投與給需要此一治療之狗。

x) 根據項目o)至w)中任一者之方法，其中該另一藥物係選自由以下組成之群：鈣通道阻斷劑、強心劑-鈣敏化劑及ACE抑制劑。

y) 根據項目o)至x)中任一者之方法，其中該另一藥物係選自由以下組成之群：胺氯地平、匹莫苯丹、左西孟旦、雷米普利、貝那普利及依那普利，特定地依那普利。

z)根據項目o)至y)中任一者之方法，其中經治療狗之SBP經一段時期內降低至少50%、或至少40%、30%或20%。較佳地，該時間段係以天量測之時期，例如10天、20天、30天、60天、90天、120天或多於120天直至SBP值始終遠低於高血壓之臨限值之時間點。

【0047】 現將一般性地闡述本發明，參照以下實例將更易於理解本發明，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例之目的而包括，且不欲限制本發明。

【0048】

實例

實驗方法及設計.實施前瞻性、集區隨機化、雙盲臨床試驗。經2年時段招募54隻客戶擁有的患有持續性病理性腎性蛋白尿之狗。

【0049】

實例1

動物. 前瞻性地自送至醫院之患者招募具有高血壓及非高血壓CKD之高氮血症及非高氮血症狗(N = 54)。作為病例納入之狗將確認由於CKD而存在持續性病理性腎性蛋白尿；為被分類為此類，將需要滿足下述準則。

【0050】 納入準則. 納入動物之UPC位準為約2.0 (對於高氮血症患者；IRIS 1級)或約0.5 (對於非高氮血症患者；IRIS 2-4級)，記錄在相隔2週所收集之兩個尿液樣本中之每一者中。腹部超音波檢查結果與CKD一致(雙側小而不規則之腎臟)且亦表明無腎贅瘤形成。

【0051】 排除準則. 若鑑別出以下中之一或多者，則將動物排除：尿沉渣分析中有出血、發炎或細菌之證據；鑑別蛋白尿時尿液培養陽性；在鑑別蛋白尿之3個月內犬心絲蟲抗原測試陽性及/或當前未接受定期每月犬心絲蟲預防；病史、身體檢查或臨床病理發現暗示急性腎損傷、感染性腎臟病變或下尿路感染；收縮期低血壓(SBP<120 mm Hg)；中度至重度高血鉀症(血清K >6.5 mmol/L)；在檢查前一個月(ACEi)或2週(皮質類固醇)接受經口ACEi及/或皮質類固醇之病史；與蛋白尿相關之併發疾病，其治療可減輕蛋白尿(例如，全身性紅斑狼瘡、艾利希體症 ehrlichiosis)、贅瘤形成)。懷疑或經確診患有腎上腺皮質機能亢進症及糖尿病之狗若認為其疾病可利用藥物療法充分控制，則納入該等狗。

【0052】 患者分組用於集區隨機化：一旦納入研究並基於高氮血症之存在/程度，便根據國際腎臟權益組織(International Renal Interest Society, IRIS)之CKD分類方案對狗進行分組。分類為IRIS 2-4級(血清肌酸酐 ≥ 1.4 mg/dL以及不適當稀釋之尿液[USG <1.030])之彼等認為患高

氮血症(AZ)，且分類為IRIS 1級(肌酸酐 <1.4 mg/dL)之彼等認為係非高氮血症的(non-AZ)。在該兩組之每一者內，然後根據IRIS關於動脈血壓(AP)亞分級之建議將狗分層。根據此方案，持續平均間接動脈收縮BP <150 mm Hg之狗將分類為AP0 (靶器官損害之風險最小)。持續平均間接動脈收縮BP ≥ 150 mm Hg之彼等分類為AP1-3 (處於靶器官損害之風險下)。由此將鑑別四個組：

1. AZ (IRIS 2-4級), IRIS AP1-3亞級
2. AZ (IRIS 2-4級), IRIS AP0亞級
3. non-AZ (IRIS 1級), IRIS AP1-3亞級
4. non-AZ (IRIS 1級), IRIS AP0亞級

【0053】 一旦歸於該四組中之一者，便基於隨機化集區化方案分配每一患者以接受依那普利(n=27)或替米沙坦(n=27)，如下所述，分組之目的係確保兩個治療組中之每一者納入相等數量。

【0054】 **基線.** 在納入(第0天)時，所有擁有者需要閱讀/簽署同意其寵物參與研究之表格。已針對每一病例收集以下基線數據：全面身體檢查(由一名研究人員進行)、眼底檢查、血壓量測、血清化學檢測、尿分析、腹部超音波、UPC及尿液培養。篩選測試(若在納入研究之2週內進行)之結果可用作基線資訊。基線UPC已定義為入選前相隔2週進行之兩次量測的平均值。

【0055】 **ARB/ACEi療法.** 在第0天，每一隻狗已經隨機以雙盲方式接受1 mg/kg PO q 24 h (經口每24小時)之替米沙坦(TEL組, n=27)或0.5 mg/kg PO q 12 h (經口每12小時)之依那普利(ENAL組, n=27)。以適當劑量隨機分配替米沙坦或依那普利。已提供擁有者在緊急情況下之適當聯繫

電話。依那普利容易購得，且替米沙坦係由Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., St. Joseph, MO以水溶液形式提供，其以Semintra®市售購得。

【0056】 抗高血壓/其他療法. 對於分類為AP3之狗(SBP $\geq$ 180 mmHg；視覺型狩獵犬(sighthounds) $\geq$ 200 mmHg)，已同時投與鈣通道阻斷劑(CCB；胺氯地平, 0.1 mg/kg PO q 24小時)。RAAS-抑制劑與CCB之共投與在人類患者中係常見，其係由獸醫專家組推薦且在蛋白尿之實驗室模型中顯示有效。在入選前，所有狗已開始或維持經調配為低磷及蛋白質之市售飲食持續至少1個月。在研究期期間，飲食保持不變。允許用魚油治療，條件係狗在入選時已接受此補充劑>1個月。

【0057】 監測： 監測方案遵循IRIS犬GN研究組標準療法小組之建議。在第7天對所有狗進行複查，此時對身體檢查、SBP、血清肌酸酐(sCr)及血清鉀(K)進行評估。與基線相比sCr增加> 30%或鑑別出中度/重度高血鉀症(血清K>6.5 mmol/L)或收縮期低血壓(SBP<120)促使研究者揭露患者並自研究移除。對於可靠鑑別平均SBP為約180 mm Hg之狗(即分類為AP3之狗)，胺氯地平將向上滴定(up-titrated)至0.1 mg/kg PO BID (經口每天二次)。此後，每隔7天複查分類為AP3之狗，以確保療法效能並調整抗高血壓療法。每次訪視時，若平均SBP量測值保持在約180 mm Hg，則狗之胺氯地平劑量以0.05 mg/kg BID (每天二次)之增加量增加至最大劑量0.3 mg/kg BID。SBP及sCr均在任何調整後7天複查。

【0058】 最終I期訪視. 在第30天，所有狗均進行身體檢查、SBP、血清生物化學、尿分析及UPC量測。此時及所有後續時間點，用於UPC量測之尿液將由匯集樣本組成，係由擁有者在前一天收集並冷藏之三個隨意

採集之試樣組合產生。

【0059】 目標終點. I期之目標終點係SBP降低及UPC之百分比變化(Δ UPC)。

【0060】 結論. 與依那普利治療之狗相比，替米沙坦治療之狗之SBP之平均變化係在第30天降低至少30 mmHg，如圖2中所示。

【0061】

實例2

具體目標 #2及#3 (II及III期；中期階段)

此研究之II期比較在將依那普利及替米沙坦作為允許其向上滴定之方案的一部分時該等藥物之效能，且III期將在每一藥物單獨之最高劑量的情況下持續存在蛋白尿之狗中評估其組合。該54隻狗中之每一者將留其在I期中所分配之治療組中。在該等組中，若蛋白尿持續存在且每月復查之UPC為約0.5，則實施研究藥物之向上滴定、隨後組合治療。

【0062】

ARB/ACEi療法.

II期(第31-90天)：對於在第30天鑑別出UPC <0.5之彼等狗，繼續以1 mg/kg PO q 24 h之劑量的替米沙坦或0.5 mg/kg PO BID之劑量的依那普利進行治療，直至研究結束(第120天)。對於其中在第30天鑑別出UPC~0.5之彼等，研究藥物之劑量每月以1 mg/kg PO q 24 h (TEL組)或0.5 mg/kg BID (ENAL組)之增加量向上滴定，直至達到目標UPC <0.5或達到任一藥物之「天花板劑量(ceiling dose)」(替米沙坦為3 mg/kg PO q 24 h或依那普利為1.5 mg/kg PO BID)，以先發生者為準。

【0063】 III期(第91-120天)：對於其中在第90天時或之前鑑別出

UPC<0.5之彼等狗，繼續利用替米沙坦或依那普利以產生蛋白尿控制之劑量進行治療，直至研究結束。對於其中在第90天鑑別出UPC為約0.5之彼等，分別為TEL及ENAL組中之狗添加0.5 mg/kg BID之劑量的依那普利或1 mg/kg q 24 h之劑量的替米沙坦。組合療法持續1個月，直至研究結束。

【0064】 監測. 若在第30天對個別狗之治療方案進行改變，則一週後(第37天)對其進行複查，此時評估SBP、sCr及血清K位準。肌酸酐增加> 30%或鑑別出中度/重度高血鉀症(血清K>6.5 mmol/L)促使研究者揭露患者並自研究移除。若鑑別出輕度高血鉀症(6.1-6.5 mmol/L之血清K，則無論UPC如何，均不向上滴定至下一劑量。

【0065】 此後，藉助SBP、UPC及尿分析每月一次(即，在第60天、第90天)監測持續性蛋白尿性狗。若鑑別出活性尿沉渣，則實施尿培養。對於其中蛋白尿持續存在且需要向上滴定藥物之狗，調整後一週(第67、97天)對SBP、sCr及血清K進行複查，其中用於揭露及進一步劑量向上滴定之準則如上所述。在任何時間點均鑑別出UPC<0.5的狗僅在研究結束時(d 120)對監測參數進行複查。

【0066】 最後訪視： 在第120天，所有狗均經歷全面身體檢查、SBP、血清腎生物化學、尿分析(膀胱穿刺)及UPC量測。

【0067】 目標終點. II期之目標終點包括自基線之AUPC及在總共3個月療法之後達成UPC降低50%或降至<0.5之患者百分比以及自基線約20%之SBP平均降低。III期之目標終點包括自基線之AUPC、經一個月療法之AUPC (UPC第90天 - UPC第120天)及自基線至少40%之SBP平均降低。

【0068】 **結論.** 如圖1及2中所示，與依那普利治療之狗相比，替米沙坦治療之狗自第30天至第90天之SBP平均變化較大，其中替米沙坦治療之狗在第90天實現更大變化。

【0069】 此外，自第90天至第120天之替米沙坦與依那普利之組合使平均SBP降低多於70 mmHg並在利用替米沙坦治療之狗群組中達成>40%之平均SBP降低，如下表I及II中所示。

表I SBP變化之平均值

活性成分	SBP變化 [mmHg] 第30天	SBP變化 [mmHg] 第60天	SBP變化 [mmHg] 第90天	SBP變化 [mmHg] 第120天
依那普利	+20.00	+1.00	+3.00	-32.00 ¹
替米沙坦	-31.50	-31.00	-37.00	-76.00 ²

¹ 在第90天SBP量測之後投與另外替米沙坦

² 在第90天SBP量測之後投與另外依那普利

表II SBP%變化之平均值

活性成分	SBP變化 [%] 第30天	SBP變化 [%] 第60天	SBP變化 [%] 第90天	SBP變化 [%] 第120天
依那普利	+12.90	+0.65	+1.94	-20.65 ¹
替米沙坦	-18.88	-18.42	-22.58	-42.70 ²

¹ 在第90天SBP量測之後投與另外替米沙坦

² 在第90天SBP量測之後投與另外依那普利

【0070】 如圖3中所示，與依那普利治療之狗相比，在替米沙坦治療之狗中，在第0天SBP為至少150 mmHg之高血壓且接受胺氯地平及另外藥物之狗在第30天、第60天及第90天之自基線之平均SBP變化較大。

【0071】 而且，接受替米沙坦之狗之絕對平均SBP遠低於利用依那

普利治療之彼等狗，如圖4中所示。然而，利用依那普利治療之狗之SBP在第30天自163 mmHg降至153 mmHg，但在第60天及第90天再次增加，利用替米沙坦治療之狗之平均SBP值在治療時段期間自初始163 mmHg持續降低至第90天之132 mmHg，如表III中所示。

表III SBP之平均值

活性成分	SBP [mmHg] 第0天	SBP [mmHg] 第30天	SBP [mmHg] 第60天	SBP [mmHg] 第90天
依那普利	163.17	153.80	153.00	158.00
替米沙坦	163.57	140.86	138.60	132.33

【0072】

參考文獻

以下出版物以其整體引用的方式併入本文中，如同每一個別出版物均特別地且個別地指示以引用方式併入一般。在衝突的情況下，以本申請案(包括本文之任何定義)為準。

[1] Bodey AR、Michell AR. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J Small Anim Pract* 1996; 37:116-25。

[2] Brown S. Pathophysiology of systemic hypertension. 於：Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat, vol. I*. 6th edn. St. Louis (MO): Elsevier Saunders, 2005:472-6中。

[3] Brown S、Atkins C、Bagley R等人. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 542-58。

[4] Reusch CE、Schellenberg S、Wenger M. Endocrine

hypertension in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40:335-52。

[5] Cortadellas O、del Palacio MJ、Bayón A 等人. Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 941-7。

[6] Geigy CA、Schweighauser A、Doherr M 等人. Occurrence of systemic hypertension in dogs with acute kidney injury and treatment with amlodipine besylate. *J Small Anim Pract* 2011; 52:340-6。

[7] Herring IP、Panciera DL、Werre SR. Longitudinal prevalence of hypertension, proteinuria, and retinopathy in dogs with spontaneous diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 488-95。

[8] Hanzlicek AS、Baumwart RD、Payton ME. Systolic arterial blood pressure estimated by mitral regurgitation velocity, high definition oscillometry, and Doppler ultrasonography dogs with naturally occurring degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2016; 18:22 6-33。

[9] Tjostheim SS、Stepien RL、Markovic LE 等人. Effects of Toceranib Phosphate on Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Dogs. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 951-7。

[10] Leblanc NL、Stepien RL、Bentley E. Ocular lesions associated with systemic hypertension in dogs: 65 cases (2005-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2011; 23 8:915-21。

[11] Takano H、Kokubu A、Sugimoto K 等人. Left ventricular structural and functional abnormalities in dogs with

hyperadrenocorticism. *J Vet Cardiol* 2015; 17:173-81。

[12] Wehner A、Hartmann K、Hirschberger J. Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. *Vet Rec* 2008; 162:141-7。

[13] Brown S、Elliot J、Francey T等人. IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup, Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27:S27-43。

[14] Ames MK、Atkins CE、Lee S等人. Effects of high doses of enalapril and benazepril on the pharmacologically activated renin-angiotensin-aldosterone system in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 2015; 76: 1041-50。

[15] Jepson RE、Elliott J、Brodbelt D等人. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med* 2007; 21:402-9。

[16] Ames MK、Atkins CE、Lantis AC等人. Evaluation of subacute change in RAAS activity (as indicated by urinary aldosterone:creatinine, after pharmacologic provocation) and the response to ACE inhibition. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016; 17:1-12。

[17] Schmieder RE、Volpe M、Waeber B等人. A guide for easy-and difficult-to-treat hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 172:17-22。

[18] St Peter WL、Odum LE、Whaley-Connell AT. To RAS or not to RAS? The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2013; 33:496-514。

[19] European Medicines Agency. *PRAC recommends against combined use of medicines affecting the renin-angiotensin (RAS) system*, 2014. EMA EMA/196502/2014。

[20] Sent U、Gössl R、Elliott J等人. Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1479-87。

[21] Wienen W、Entzeroth M、Meel JCA 等人. A Review on Telmisartan: A Novel, Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2000;18: 127-54。

[22] Schierok H、Pairet M、Hauel N等人. Effects of telmisartan on renal excretory function in conscious dogs. *J Int Med Res* 2001;29:131-9。

[23] Coleman AE、Schmiedt CW、Handsford CG 等人. Attenuation Of The Pressor Response To Exogenous Angiotensin By Angiotensin Receptor Blockers In Normal Dogs. *J Vet Intern Med* 2014;28。

[24] Caro-Vadillo A、Daza-González MA、Gonzalez-Alonso-Alegre E等人. *Effect of a combination of telmisartan and amlodipine in hypertensive dogs*. *Vet Rec Case Rep* 2018; 6:e000471。

[25] Kwon Y-J、Suh G-H、Kang S-S、Kim H-J, *Can Vet J* 2018;
59: 759-762。

[26] Guidelines for the identification, evaluation, and management
of systemic hypertension in dogs and cats, Mark J. Acierno等人, *J Vet
Intern Med*, 2018

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種替米沙坦(telmisartan)或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療需要該治療之狗之高血壓的藥劑，其中該藥劑包含治療有效量之替米沙坦，其中替米沙坦之治療有效量係以在治療期內變化之每日劑量投與，替米沙坦之每日劑量在該治療期期間之第一時間段內係至少 1.0 mg/kg體重，且替米沙坦之每日劑量在該治療期期間之第一時間段之後的第二時間段內增加。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該高血壓與全身性慢性腎臟病(CKD)、升高之尿蛋白與肌酸酐比率(UPC)位準及/或甲狀腺機能亢進症相關。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該醫藥上可接受之鹽係替米沙坦之鈉或鉀鹽。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中該高血壓係特發性高血壓。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中替米沙坦之每日治療有效量係在 1.0 至 10.0 mg/kg體重之範圍內。

【請求項6】

如請求項1或2之用途，其中替米沙坦之每日劑量在該第二時間段內以 0.25 至 2.50 mg/kg體重範圍內之增加量增加。

【請求項7】

如請求項1或2之用途，其中替米沙坦之每日劑量在該治療期期間之第一時間段內係1.0至1.5 mg/kg體重，且替米沙坦之每日劑量在該第二時間段內係1.75至3.50 mg/kg體重。

【請求項8】

如請求項1或2之用途，其中替米沙坦之每日劑量在該第二時間段之後以0.25至2.50 mg/kg體重範圍內之增加量減少。

【請求項9】

如請求項1或2之用途，其中替米沙坦之每日劑量在該第二時間段之後在量測該狗之收縮壓(SBP)值時減少。

【請求項10】

如請求項1或2之用途，其中在該第二時間段之後，當量測該狗之收縮壓(SBP)值相對於該第一時間段之前所量測該狗之基線SBP值降低至少10 mmHg或至少20 mmHg，或10至150 mmHg、10至100 mmHg、10至80 mmHg、10至50 mmHg、10至30 mmHg、10至20 mmHg、20至150 mmHg、20至100 mmHg、20至80 mmHg、20至50 mmHg或20至30 mmHg時，減少替米沙坦之每日劑量。

【請求項11】

如請求項1或2之用途，其中該藥劑與至少一種另一藥物一起投與需要此治療之狗。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該另一藥物選自由以下組成之群：鈣通道阻斷劑，較佳為胺氯地平(amlodipine)；強心劑-鈣敏化劑，較佳為匹莫苯丹(pimobendan)或左西孟旦(levosimendan)；ACE抑制劑，較佳為雷米普

利(ramipril)、貝那普利(benazepril)或依那普利(enalapril)。

【請求項13】

一種替米沙坦或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療狗之用ACE抑制劑治療為非難治性(non-refractory)之高血壓之藥劑。

【請求項14】

如請求項1或2之用途，其中替米沙坦之每日劑量在該治療期期間之第一時間段內係1.0至1.5 mg/kg體重，且替米沙坦之每日劑量在該第二時間段內係1.75至4.0 mg/kg體重。

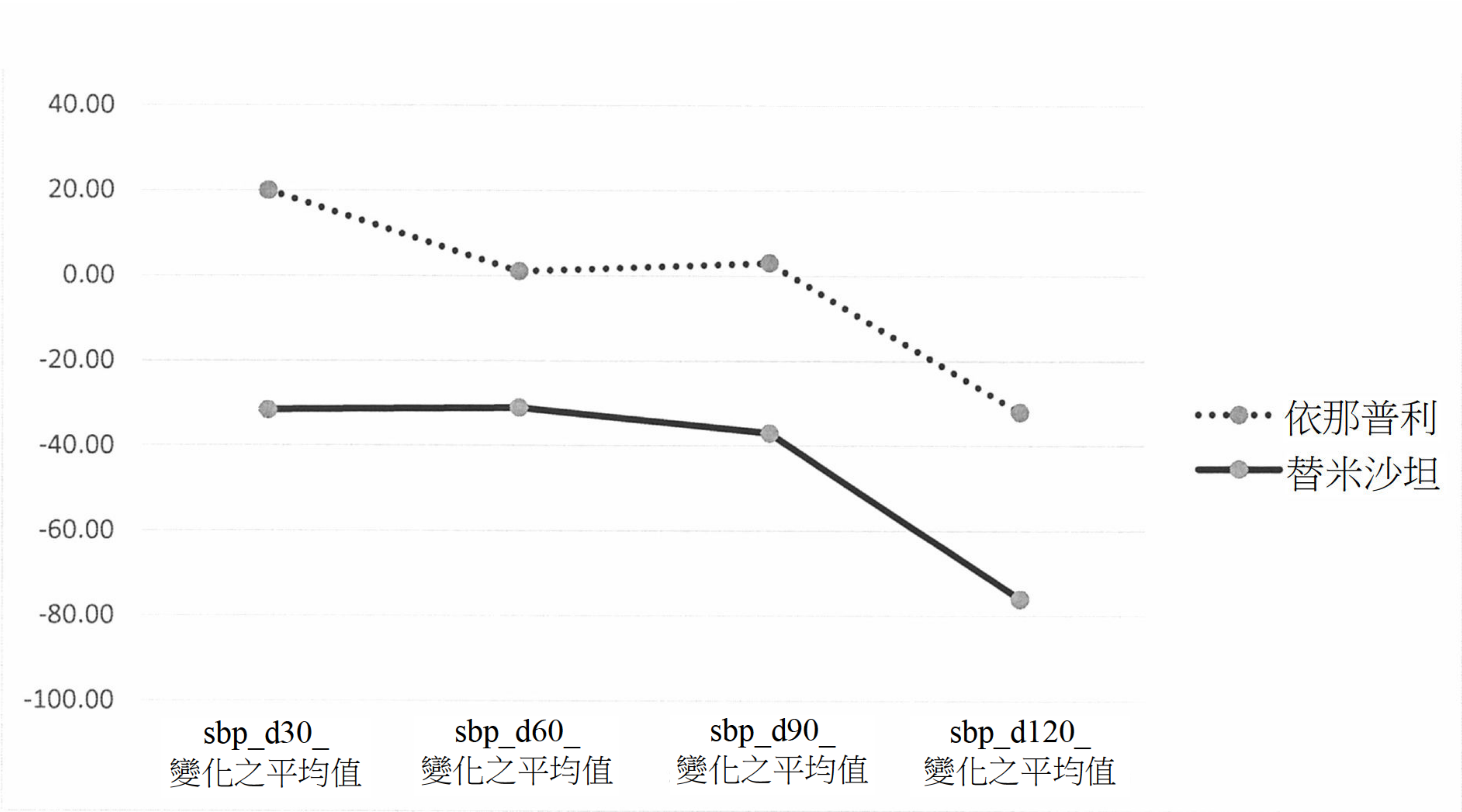
【請求項15】

如請求項11之用途，其中該另一藥物係選自由以下組成之群：鈣通道阻斷劑、強心劑-鈣敏化劑及ACE抑制劑。

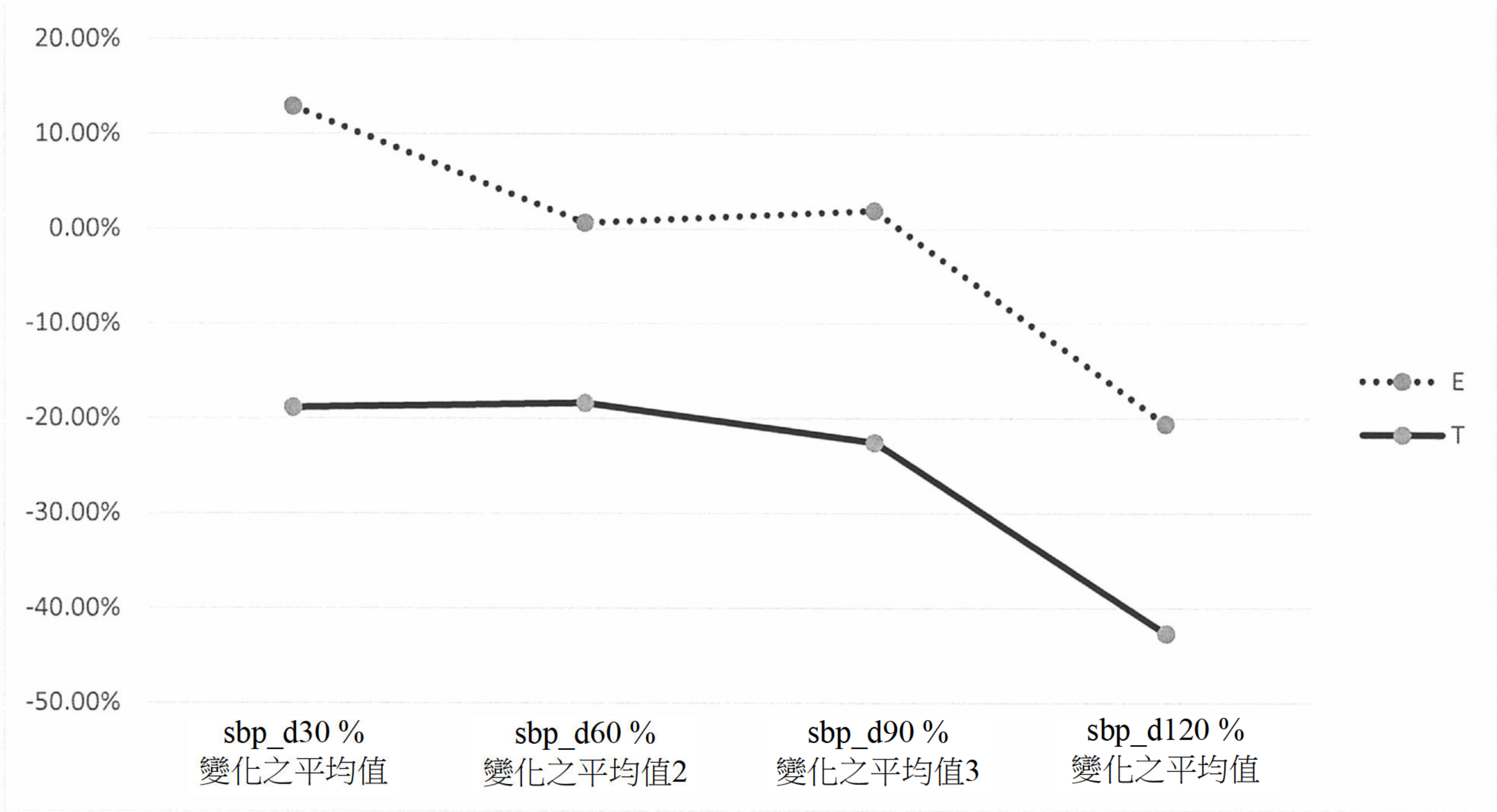
【請求項16】

如請求項15之用途，其中該另一藥物係選自由以下組成之群：胺氯地平、匹莫苯丹、左西孟旦、雷米普利、貝那普利及依那普利。

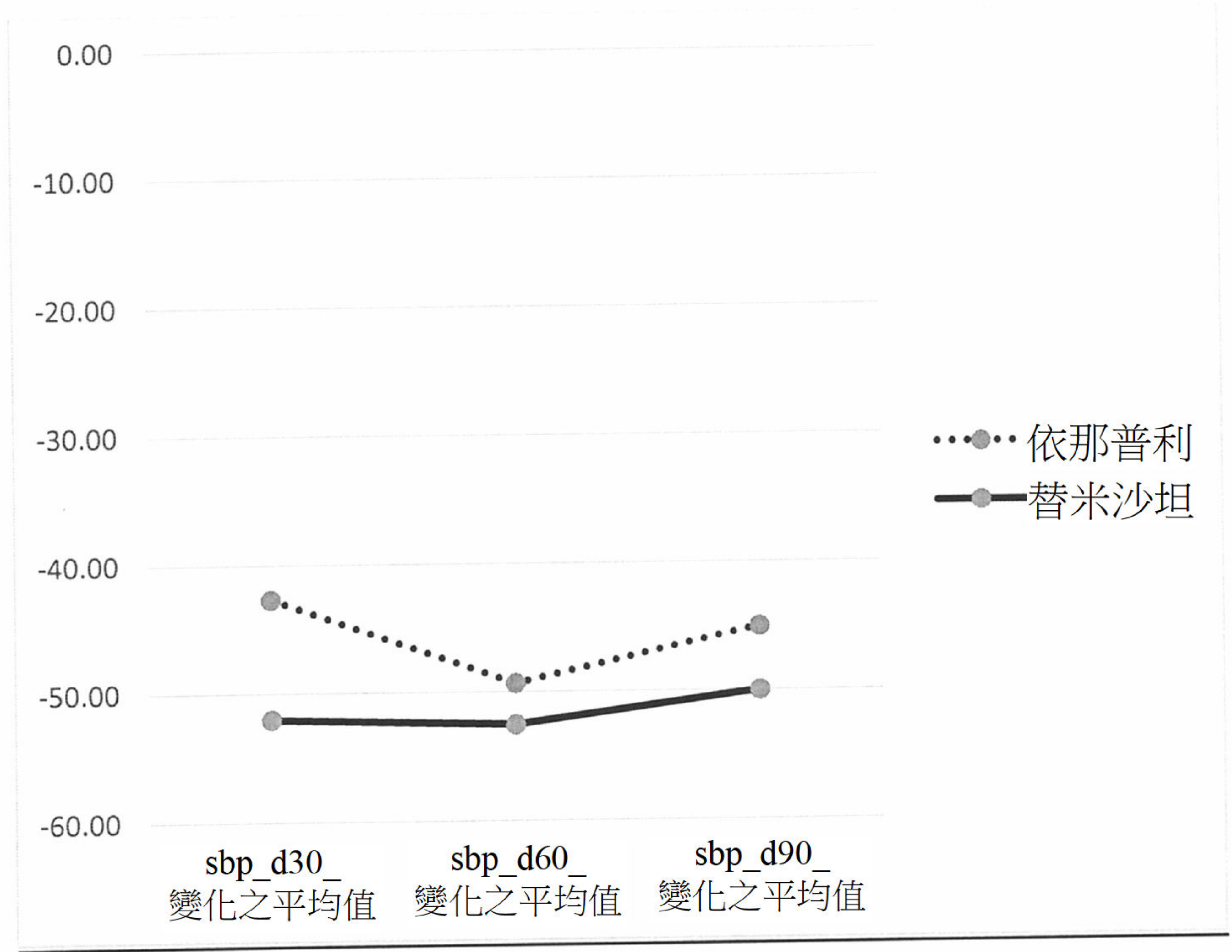
【發明圖式】



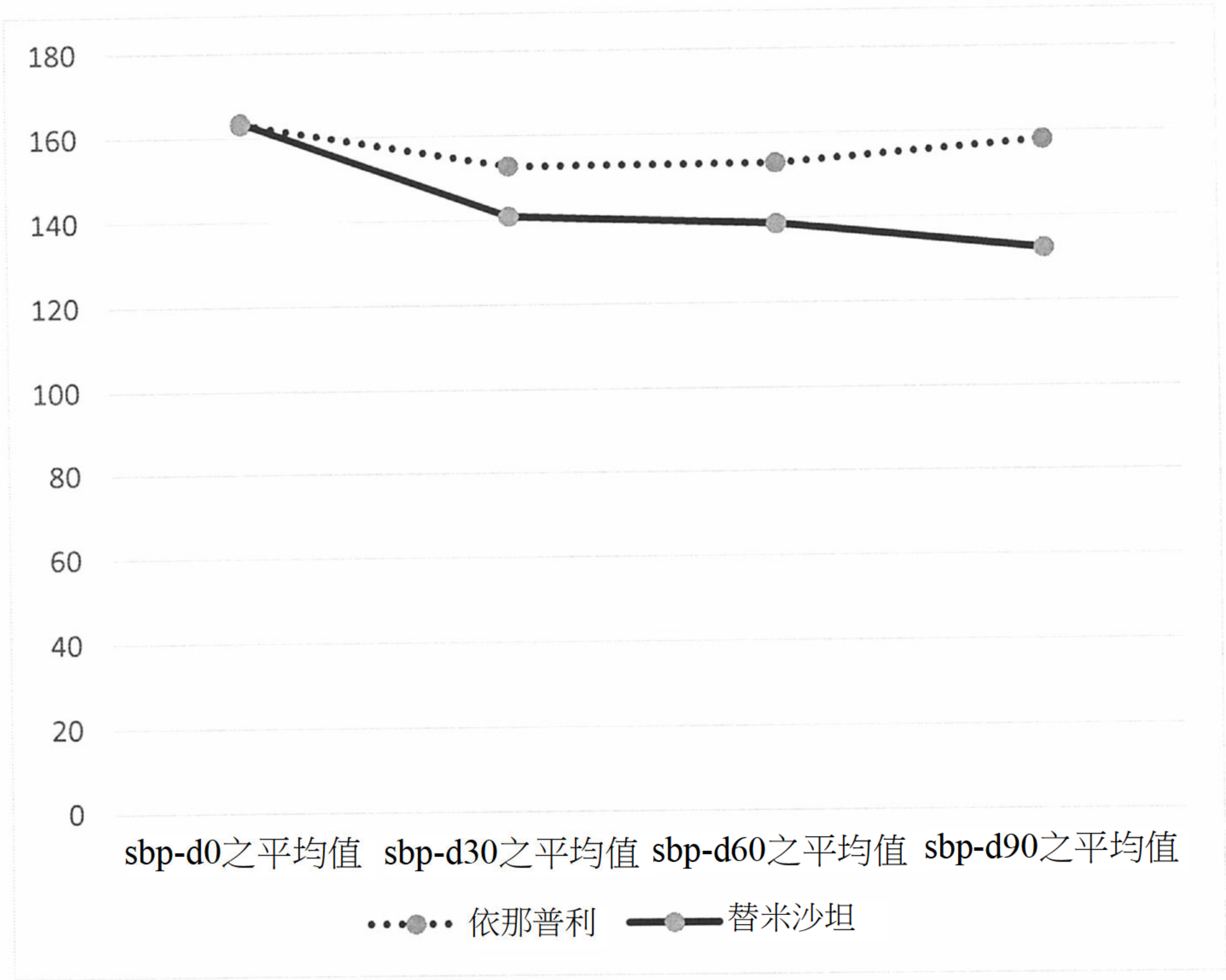
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】