



(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 201924689 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：107134796

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 02 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/53 (2006.01)* *A61P9/04 (2006.01)*
A61P3/04 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/10/02 美國 62/566,668

(71) 申請人：法商波瑟爾公司 (法國) POXEL (FR)
 法國

(72) 發明人：哈拉庫波 蘇菲 HALLAKOU-BOZEC, SOPHIE (FR)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 45 頁

(54) 名稱

治療正常射血分率之心臟衰竭之方法

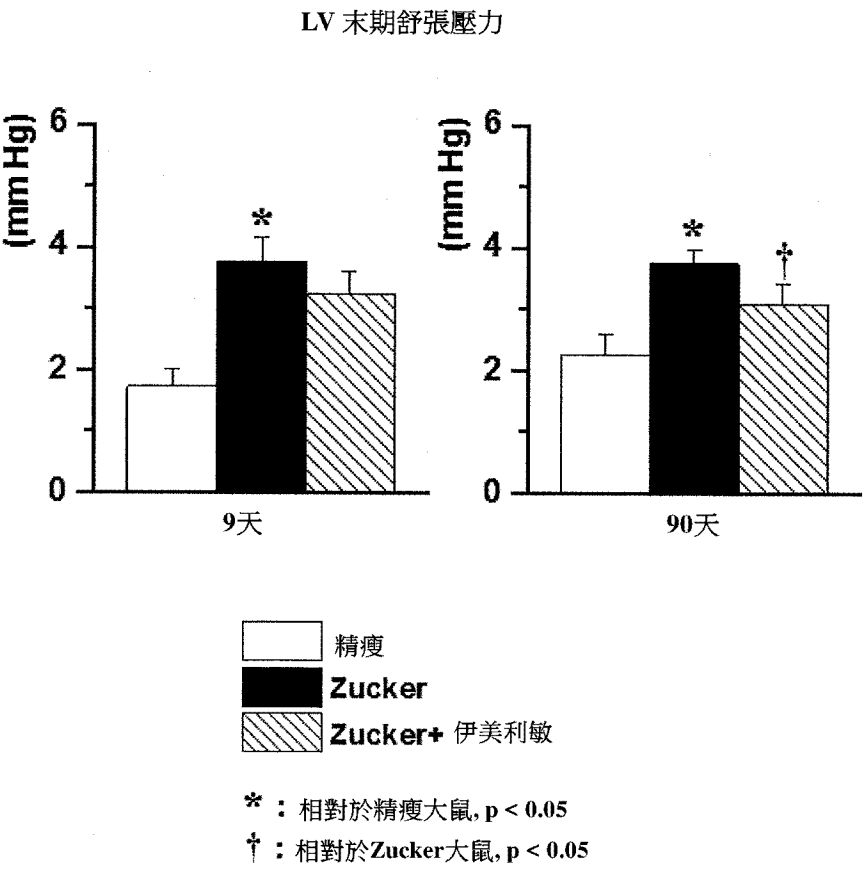
METHODS OF TREATING HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

(57) 摘要

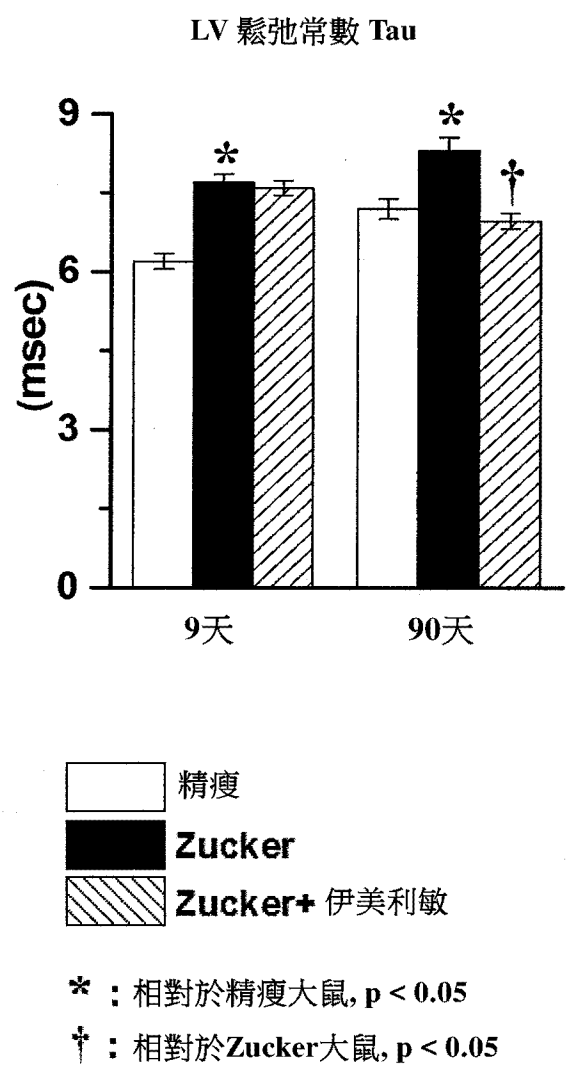
本發明提供用於治療或預防正常射血分率心臟衰竭(HFPEF)之方法，其中該方法包含投予患有 HFPEF 或處於發展出 HFPEF 之風險的患者治療有效量之伊美利敏(imeglimin)。

The present invention provides a method for treating or preventing heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF), wherein the method comprises administering to a patient having or at risk of developing HFPEF a therapeutically effective amount of imeglimin.

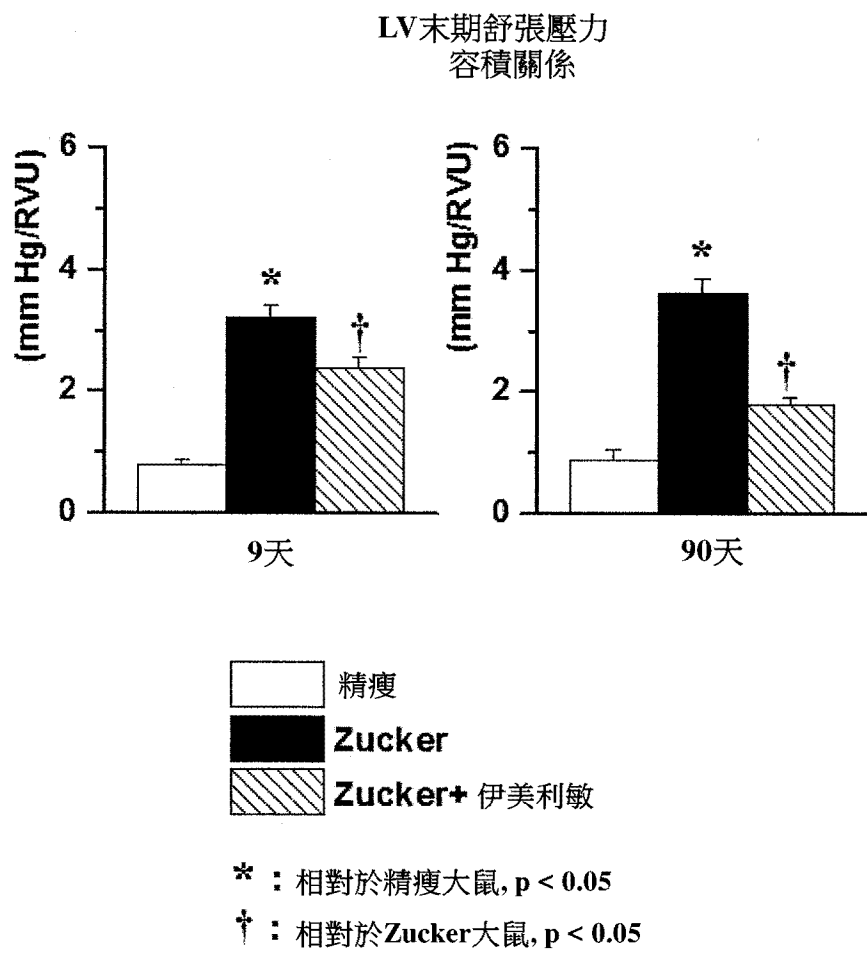
指定代表圖：



【第 1A圖】



【第 1B 圖】



【第 1C 圖】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療正常射血分率之心臟衰竭之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING HEART FAILURE WITH PRESERVED
EJECTION FRACTION

【技術領域】

【0001】本發明關於醫學領域，特別是心臟病學之領域。本發明提供用於正常射血分率之心臟衰竭的新治療方法。

【先前技術】

【0002】心臟衰竭(HF)為全世界心血管疾病發病率和死亡率的主要原因。其影響約2%之西方人群和10%之75歲以上的成人(Lam et al., 2011, Eur. J. Heart Failure 13:18-28)。心臟衰竭為65歲以上之成人住院最常見的原因(Lam et al)。

【0003】HF可以根據不同標準分類，諸如該受影響之心臟的一側、疾病之嚴重程度、受影響之心臟功能或受損之心搏週期的階段。該心搏週期包含二個主要階段，收縮期和舒張期。收縮期為心搏週期中心臟正在收縮以將血液推向身體、大腦和肺部的階段，而舒張期為心搏週期中

心臟放鬆並填充通過下腔靜脈(IVC)和通過上腔靜脈(SVC)從身體返回之回流血液的階段。心臟衰竭之較合適定義的類型與該收縮期之損害有關。在該等心臟衰竭中，心室無法正常收縮而導致射血分率降低。此類型之心臟衰竭被稱為低射血分率之心臟衰竭(HFREF)。另一類型之心臟衰竭與舒張期之損害有關。於該等心臟衰竭中，射血分率被保留(正常射血分率之心臟衰竭或HFPEF)。HFPEF與心臟左心室之舒張性能下降有關。實際上，當心肌變得僵硬並失去其放鬆的能力時，左心室在收縮後無法輕易地填充血液且由於心室充盈壓升高，心臟輸出量或是減少或是保持正常。HFPEF在組織學上通常係藉由心肌細胞肥大和心肌內間質膠原蛋白沉積和鈣沉積增加(此二點被認為共同導致擴張性和LV順應性降低)表徵。

【0004】大約一半之心臟衰竭患者患有HFPEF。實際上，大約54%之心臟衰竭患者(Lam et al; Redfield et al, 2003, Jama 289:194-202; Kitzman et al, 2001, Am. J. Cardiol. 87:413-419; Devereux et al., 2000, Am. J. Cardiol. 86:1090-1096; Ceia et al., 2002, Eur. J. Heart Failure 4:531-539)和46至51%之因急性心臟衰竭住院的患者罹患HFPEF(Lam et al; Fonarow et al., 2007, J. Am. College Cardiol. 50:768-777; Yancy et al., 2006, J. Am. College Cardiol. 47:76-84)。

【0005】每年，心臟衰竭之新病例數目持續增加。事實上，美國心臟衰竭之新病例的數目已從2000年之48,000

例增加為2007年之670,000例(Lam et al ; Lloyd-Jones et al., 2010, *Circulation* 121:586-613)，大幅超過先前的預測且意味著預計未來幾十年將進一步大幅增長。假設心臟衰竭之一半病例係由HFPEF組成，則可預測HFPEF負荷將同等增加。即使這些也可能是保守估計，因為作為心臟衰竭病例總負荷量之一部分的HFPEF之相對盛行率隨著人口年齡而增加(Lam et al ; Owan et al., 2005, *Prog. Cardiofasc. Dis.* 47:320-332)，且HFREF患者之存活率持續提高，但HFPEF患者之存活率則沒有提高。因此，儘管已為流行病，但可預期HFPEF之盛行率將進一步顯著增加(Lam et al)。

【0006】現今有多種提供HFREF實質性臨床益處之可用療法。然而，這些療法不能有效治療或預防HFPEF(From et al., *Cardiovascular Therapeutics*, 2011, 29:e6-21)。目前尚無有效之飲食或藥物介入可改善HFPEF患者之長期結果(Oghlakian et al., 2011, *Mayo Clin Proc.* 86:531-539 ; Komajda M. et al, 2014, *Eur. Heart J*, 35: 1022-1032)。當患者可以忍受慢性病況時，該療法僅針對緩解加劇因素，諸如高血壓。因此，對於研發治療HFPEF之新方法有著迫切需要。本發明尋求滿足這些和其他需求。

【發明內容】

【0007】本發明者已驚訝地發現三嗪衍生物伊美利敏(imeglimin)於治療HFPEF方面非常有效。實際上，在用於評估心臟舒張功能障礙，特別是HFPEF的代謝症候群模型

Zucker fa/fa大鼠模型中，本發明者已觀察到當使用伊美利敏治療時，大鼠之舒張參數得到很大改善。他們特別注意到治療9天和90天後，Zucker fa/fa大鼠之左心室舒張末期壓力-容積關係顯著降低。左心室舒張末期壓力-容積關係為舒張功能障礙和左心室僵硬度之指標，特別是HFPEF。在使用伊美利敏治療Zucker fa/fa大鼠9天和90天後，左心室舒張末期壓力-容積關係甚至分別降低約26%和58%。

【0008】因此，於第一態樣中，本發明關於用於治療HFPEF之方法，其中該方法包含對患有HFPEF或處於發展出HFPEF風險之患者投予治療有效量之伊美利敏。

【0009】於第二態樣中，本發明亦關於用於治療HFPEF之方法，其中該方法包含對患有HFPEF或處於發展HFPEF風險之患者投予包含治療有效量之伊美利敏和至少一種醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

【0010】較佳地，該待治療之患者為人，更佳為成人，較佳為至少50歲，更佳為至少60歲，再更佳為至少75歲。

【0011】較佳地，該患者之射血分率高於或等於45%，更佳為50%，再更佳為55%。

【0012】較佳地，投予該患者之伊美利敏的濃度為約10 mg/kg體重/天至約100 mg/kg體重/天，較佳為約15 mg/kg體重/天至約60 mg/kg體重/天，較佳為約20 mg/kg體重/天至約50 mg/kg體重/天，更佳為約30 mg/kg體重/天至約45 mg/kg體重/天。

【0013】較佳地，該患者患有代謝症候群，該代謝症候群較佳為選自由下列所組成之群組：肥胖症和糖尿病，特別是第2型糖尿病、單基因型糖尿病和暫時性新生兒高血糖症。

【圖式簡單說明】

第1A和1B圖：伊美利敏治療改善Zucker fa/fa大鼠之左心室舒張功能障礙

【0014】第1A圖：使用載劑治療精瘦大鼠(白色框)、使用載劑治療Zucker fa/fa大鼠(黑色框)或使用伊美利敏治療Zucker fa/fa大鼠(交叉陰影框)九天(左)或九十天(右)後之LV舒張末期壓力。

【0015】第1B圖：使用載劑治療精瘦大鼠(白色框)、使用載劑治療Zucker fa/fa大鼠(黑色框)或使用伊美利敏治療Zucker fa/fa大鼠(交叉陰影框)九天(左)或九十天(右)後之LV鬆弛常數Tau。

【0016】第1C圖：使用載劑治療精瘦大鼠(白色框)、使用載劑治療Zucker fa/fa大鼠(黑色框)或使用伊美利敏治療Zucker fa/fa大鼠(交叉陰影框)九天(左)或九十天(右)後之LV舒張末期壓力容積關係。

*：相對於精瘦大鼠 $p < 0.05$ ；†：相對於使用載劑之Zucker $p < 0.05$

第2A和2B圖：伊美利敏治療改善Zucker fa/fa大鼠之心臟輸出量和心肌灌注。

【0017】第2A圖：使用載劑治療精瘦大鼠(白色框)、使用載劑治療Zucker fa/fa大鼠(黑色框)或使用伊美利敏治療Zucker fa/fa大鼠(交叉陰影框)九天(左)或九十天(右)後之心臟輸出量。

【0018】第2B圖：使用載劑治療精瘦大鼠(白色框)、使用載劑治療Zucker fa/fa大鼠(黑色框)或使用伊美利敏治療Zucker fa/fa大鼠(交叉陰影框)九天(左)或九十天(右)後之心肌灌注。

*：相對於精瘦大鼠 $p < 0.05$ ；†：相對於使用載劑之Zucker $p < 0.05$

第3圖：伊美利敏治療可防止由乙醯膽鹼引起之Zucker fa/fa大鼠的冠狀動脈間隔鬆弛。

【0019】第3圖顯示使用載劑(黑色圓圈)治療Zucker fa/fa大鼠或使用伊美利敏(黑色三角形)治療Zucker fa/fa大鼠九天(左)或九十天(右)後由乙醯膽鹼誘導之隔膜冠狀動脈鬆弛。使用24週齡未經治療之精瘦大鼠(白色圓圈)作為健康對照組。

*：相對於精瘦大鼠 $p < 0.05$ ；†：相對於使用載劑之Zucker $p < 0.05$

【實施方式】

本發明之詳細描述

【0020】本發明者驚訝地發現伊美利敏在治療HFPEF方面非常有效。實際上，在Zucker fa/fa大鼠的模型(用於

評估 HFPEF 之代謝症候群模型)中，當使用伊美利敏治療時，該等大鼠之舒張參數出現很大的改善。本發明者特別注意到以伊美利敏治療後，Zucker fa/fa 大鼠之左心室舒張末期壓力-容積關係顯著降低。左心室舒張末期壓力-容積關係為 LV 順應性(此為 HFPEF 中之關鍵因素)的指標。

定義

【0021】如本文所使用之術語“心臟衰竭(HF)”、“充血性心臟衰竭”、“慢性心臟衰竭”和“急性心臟衰竭”可交換使用，且係指其中心臟無法以適當速率泵送血液或僅能在左心室充盈壓增加的情況下才能泵送血液的任何情況。如本文所使用之術語“適當速率”係指允許供應足夠血液以滿足身體需求之速率。當心臟在正常充盈左心室壓力下無法將血液充分泵送到身體的其他部位時，血液可以回流到肺部，導致肺部充滿流體。心臟衰竭之典型症狀包括呼吸短促(呼吸困難)、疲勞、虛弱、平躺時呼吸困難和腿部、腳踝或腹部腫脹(水腫)。心臟衰竭的原因與各種疾病有關，包括冠狀動脈疾病、系統性高血壓、心肌病或心肌炎、先天性心臟病、心臟瓣膜異常或心臟瓣膜病、嚴重肺病、糖尿病、嚴重貧血、甲狀腺功能亢進症、心律不整或心律失常和心肌梗塞。

【0022】心臟衰竭可發生在呈現正常或降低之左心室射血分率時。如本文所使用者，術語“正常射血分率之心臟衰竭(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)”、

“正常射血分率之心臟衰竭 (heart failure with normal ejection fraction)”或“舒張性心臟衰竭 (diastolic heart failure)(DHF)”為相等術語且係指患有心臟衰竭且其左心室射血分率與對照組(例如健康個體)相比較或與健康人群之平均值相比較不會顯著降低之患者。於某些實施態樣中，射血分率被分類為正常，而當射血分率高於或等於40%(較佳為高於或等於45%，更佳為高於或等於50%，再更佳為高於或等於55%，再更佳為高於或等於60%)時患有HF之患者被分類為患有HFPEF。HFPEF通常發生在具有風險因素，諸如肥胖、糖尿病和高血壓等的老年患者中且在女性中更常見。

【0023】如本文所使用之術語“射血分率”係指左心室搏出量除以其舒張末期容積。換言之，術語“射血分率”係指每次心跳從充盈之心室泵出之血液的百分比。用於測量射血分率之方法，例如使用心臟超音波圖，為本技藝之技術熟習人士所熟知。

【0024】如本文所使用之術語“個體”、“個人”或“患者”可互換且係指動物，較佳為指哺乳動物，甚至更佳為指人。然而，術語“個體”亦可指非人動物，特別是哺乳動物，諸如狗、貓、馬、牛、豬、綿羊和非人靈長類動物等。

【0025】如本文所使用之術語“治療(treatment、treat或treating)”係指意圖改善患者之健康狀態的任何行為，諸如療法、減緩、延遲疾病或失調惡化。於某些實施態樣

中，該等術語係指改善或根除與該疾病或失調相關之疾病或失調或症狀。於其他實施態樣中，該術語係指由投予患有該等疾病或失調之個體一或多種治療劑所導致之疾病或失調惡化最小化。於較佳之實施態樣中，該疾病或失調為 HFPEF。

【0026】如本文所使用之術語“預防(prevent、preventing和prevention)”係指預防疾病或病況和/或其伴隨症狀發作或阻止個體得病之方法。如本文所使用之“預防(prevent、preventing和prevention)”亦包括延遲疾病和/或其伴隨症狀發作並降低個體得病之風險。術語“預防(prevent、preventing和prevention)”可包括“預防性治療”，此係指降低在不具有疾病或病況，但處於重新發展疾病或病況之風險中或易於重新發展疾病或病況、或疾病或病況復發之個體中重新發展疾病或病況之可能性、或先前受控制之疾病或病況復發的可能性。

【0027】如本文所使用之術語“疾病”係指個體之健康狀態，其中該個體不能維持體內動態平衡，且其中若該疾病未被改善，則該個體之健康繼續惡化。

【0028】如本文所使用之術語“失調”係指個體之健康狀態，其中該個體能夠維持體內動態平衡，但其中該個體之健康狀態較無該失調存在時不利。不予以治療時，失調並不一定會導致該個體之健康狀態進一步下降。

【0029】如本文所使用之術語“活性要素”、“活性成分”、“活性製藥成分”和“治療劑”為相等術語且係指具有

治療效果之組分。

【0030】如本文所使用之術語“治療效果”係指由根據本發明之活性成分或醫藥組成物誘導之效果，其能夠預防或延遲 HFPEF 發作或發展，或治癒 HFPEF 或減弱 HFPEF 之影響。

【0031】如本文所使用之術語“賦形劑或醫藥上可接受之載體”係指除了存在於醫藥組成物中之活性成分以外的任何成分。添加賦形劑或醫藥上可接受之載體可能旨在賦予該最終產品特定之稠度或其他物理或味覺性質。

【0032】本文中術語“量(quantity)”、“數量(amount)”和“含量(level)”可互換使用且係指分子或成分之絕對量。如本文所使用之術語“有效量”係指足以或有效預防、去除或降低與 HFPEF 相關之疾病或失調的有害作用之活性成分之量。本技藝之技術熟習人士可根據待治療之個體、HFPEF 之症狀，等調整欲投予之量。特別地，投予之劑量和方案可為待治療之 HFPEF 的性質、階段和嚴重程度以及待治療之個體的體重、年齡和整體健康狀況，及醫生之判斷的函數。

【0033】如本文所使用之術語“診斷”係指決定個體是否可能受 HFPEF 影響。

【0034】術語“約”係指該具體指定之數值 $\pm 10\%$ 的數值範圍。例如，“約 50”包含 $50 \pm 10\%$ 之數值，即，在 45 至 55 之間的範圍內之數值。較佳地，術語“約”係指該具體指定之數值 $\pm 5\%$ 的數值範圍。

【0035】於第一態樣中，本發明關於治療HFPEF之方法，其中該方法包含投予患有HFPEF之患者治療有效量之伊美利敏。

【0036】於第二態樣中，本發明亦關於用於治療HFPEF之方法，其中該方法包含投予患有HFPEF之患者包含治療有效量之伊美利敏的醫藥組成物。於一些實施態樣中，本發明關於用於治療HFPEF之方法，其中該方法包含投予患有HFPEF之患者包含治療有效量之伊美利敏作為唯一活性成分的醫藥組成物。較佳地，該醫藥組成物進一步包含至少一種醫藥上可接受之載體。

HFPEF患者

【0037】根據本發明之方法旨在治療患有HFPEF之患者。

【0038】該患者為動物，較佳為哺乳動物，甚至更佳為人。然而，該患者亦可為需要治療之非人動物，特別是哺乳動物，諸如狗、貓、馬、牛、豬、綿羊、驢、兔、雪貂、沙鼠、倉鼠、栗鼠、大鼠、小鼠、天竺鼠和非人靈長類動物等。

【0039】根據本發明之人類患者可為兒童、嬰兒、青少年或成人，較佳為成人。

【0040】根據本發明之人類患者較佳為至少40歲之成人，更佳為至少50歲之成人，再更佳為至少60歲之成人，再更佳為至少65歲之成人，甚至更佳為至少70歲之成人。

於最佳之實施態樣中，根據本發明之人類患者為至少75歲之成人。於一些實施態樣中，該成人為約40歲或更老，該成人為約50歲或更老，該成人為約60歲或更老，該成人為約65歲或更老，該成人為約70歲或更老，或者該成人為約75歲或更老。

【0041】較佳地，該患者為女性。

【0042】較佳地，該患者已被診斷患有HFPEF。

【0043】於第一實施態樣中，當患者患有心臟衰竭且呈現正常射血分率，特別是與對照組相比較(例如健康個人)或與來自健康群體之平均值相比較，其左心室射血分率未呈現顯著降低時，該患者被認為患有HFPEF。較佳地，患有HFPEF之患者的射血分率高於或等於約40%，較佳為高於或等於約45%，更佳為高於或等於約50%。或者，患有HFPEF之患者的射血分率高於或等於約55%，較佳為高於或等於約60%。

【0044】於另一實施態樣中，當患者呈現升高之B型利鈉肽(BNP)量與正常射血分率之組合時，該患者可被認為受HFPEF影響。較佳地，當患者之BNP血液濃度高於約35 pg/ml，較佳為高於約50 pg/ml，更佳為高於約75 pg/ml，再更佳為高於約100 pg/ml，甚至更佳為高於約200 pg/ml時，該患者具有升高之BNP量。

【0045】心臟超音波檢查技術可用於診斷舒張功能障礙並需要測量多個心臟超音波參數以確認HFPEF診斷。因此需要一種綜合方法。多個心臟超音波參數已被建議為敏

感和特異性，包括二尖瓣流入速度模式、肺靜脈流動模式、E：A逆轉、組織都卜勒(Doppler)測量(即，E/E'比率)和M型超音波測量(即，左心房大小)。組合多個心臟超音波檢查參數之算法已經過進一步研發。本技藝之技術熟習人士能夠選擇最合適之參數和/或算法。

【0046】舒張功能障礙有分為I至IV級的四種基本心臟超音波檢查模式：

- 最溫和之形式被稱為“異常鬆弛模式”，或第I級舒張功能障礙。在二尖瓣流入都卜勒心臟超音波檢查上出現正常E/A比值逆轉。在某些患者中，此種模式可能隨著年齡增長而正常發展且許多第I級患者不會有任何心臟衰竭之臨床徵兆徵兆或症狀；

- 第II級舒張功能障礙被稱為“假性正常填充動力學”。這被認為是中度舒張功能障礙且與左心房充盈壓力升高有關。這些患者更常具有心臟衰竭之症狀，且許多患者由於左心壓力升高而具有左心房擴大；

- 第III級和第IV級舒張功能障礙被稱為“限制性填充動力學”。此二級均為嚴重的舒張功能障礙且患者傾向具有晚期心臟衰竭症狀：

- 第III級舒張功能障礙患者在進行閉氣加壓伐氏操作法(Valsalva maneuver)時他們的心臟超音波圖舒張異常會表現出逆轉。此稱為“可逆式限制性舒張功能障礙”；

- 第IV級舒張功能障礙患者之心臟超音波檢查異

常不會表現出可逆性，因此被說是罹患“固定的限制性舒張功能障礙”。

【0047】第Ⅲ級和第Ⅳ級舒張功能障礙的出現與顯著不良之預後有關。這些患者將具有左心房擴大。

【0048】因此，於一特定之實施態樣中，當患者呈現心臟衰竭和舒張功能障礙時，該患者可能被認為患有HFPEF，較佳為至少第Ⅰ級，更佳為至少第Ⅱ級，再更佳為至少第Ⅲ級。於最佳之實施態樣中，當患者呈現心臟衰竭和第Ⅳ級之舒張功能障礙時，他被認為罹患HFPEF。

【0049】於特定之實施態樣中，若患者出現以下情況，則該患者被認為罹患HFPEF：

- a) 患者出現一或數種心臟衰竭之典型症狀，較佳為至少2種心臟衰竭之典型症狀，更佳為至少3種心臟衰竭之典型症狀，再更佳為至少4種心臟衰竭之典型症狀，而再更佳為至少6種心臟衰竭之典型症狀，甚至更佳為至少8種心臟衰竭之典型症狀，該症狀較佳為選自由下列所組成之群組：呼吸短促或呼吸困難，特別是孤立性用力之呼吸困難、疲勞、感覺頭昏眼花、平躺時呼吸困難、慢性咳嗽或喘息、腿部、腳踝或腹部腫脹(水腫)、噁心、食慾不振、思維混亂或思維受損及心率高；較佳為患者呈現所有這些症狀；和
- b) 射血分率高於或等於約40%，較佳為高於或等於約45%，更佳為高於或等於約50%，再更佳為高於

或等於約 55%，再更佳為高於或等於約 60%；和

c) 可選擇地，特別是當該射血分率為約 40%至 50%時，正常之舒張末期容積，較佳為低於 97 ml/m²，更佳為 50 ml/m²至 97 ml/m²；和

d) 可選擇地，特別是當該射血分率為約 40%至 50%時，舒張功能異常，較佳為由異常之心臟超音波檢查參數證明：

- E/E' > 8，較佳為 E/E' > 12，再更佳為 E/E' > 13；及
- 可選擇地，特別是當 8 < E/E' < 12 時，下列參數其中一者，較佳為下列參數其中二者，更佳為下列所有參數：
 - 關於肺靜脈流，Ap-Am > 20 ms，較佳為 Ap-Am > 30 ms；和
 - 擴張之左心房，較佳為大於 40 ml/m²；和
 - 左心室肥大，較佳為男性左心室質量指數大於 149 g/m²，女性大於 122 g/m²；和
 - E/A < 0.5 且 TDM > 280 ms；和
 - 心房顫動；或
- 可選擇地，特別是當 8 < E/E' < 12 時，BNP 血液濃度高於 35 pg/ml，較佳為高於 50 pg/ml，更佳為高於 75 pg/ml，再更佳為高於 100 pg/ml，甚至更佳為高於 200 pg/ml。

【0050】較佳地，該患者還罹患代謝症候群，諸如肥胖症或糖尿病，特別是第 2 型糖尿病、單基因型糖尿病和

暫時性新生兒高血糖症。於一些實施態樣中，該患者還罹患第2型糖尿病。

【0051】較佳地，該患者還罹患高血壓、空腹血糖升高、高血清甘油三酯、低濃度高密度脂蛋白(HDL)或彼等之混合。患者亦可能進一步罹患冠狀動脈病、系統性高血壓、心肌病或心肌炎、先天性心臟病、心臟瓣膜異常或心臟瓣膜病、嚴重肺病、嚴重貧血、甲狀腺功能亢進、心律不整或心律失常及心肌梗塞。

【0052】較佳地，該患者還患有內皮功能障礙。

【0053】較佳地，該患者已接受過心臟衰竭治療。

【0054】於特定之實施態樣中，該患者不具有HFPEF但處於發展HFPEF之風險中。該處於發展HFPEF之風險中的患者不一定患有心臟衰竭。然而，該患者仍可呈現一或數種心臟衰竭症狀。

【0055】處於發展HFPEF之風險中的患者亦可為，例如呈現如上文定義之第I級或第II級舒張功能障礙的患者，較佳為第I級，且該患者未罹患心臟衰竭。

【0056】處於發展HFPEF之風險中的患者亦可為，例如呈現一些如上文定義之心臟衰竭症狀的患者，較佳為不具有超過2種之心臟衰竭症狀，包括，但不限於呼吸短促、腿部腫脹及運動不耐和/或一或多種其他風險因素，包括，但不限於：

- HFPEF之遺傳易感性；
- 家庭成員罹患HFPEF；

- 心肌梗塞；
- 心肌病；
- 心室舒張功能障礙；
- 心室收縮功能障礙；
- 心室收縮僵硬；
- 血管硬化和功能障礙；
- 內皮功能障礙；
- 左心房功能障礙；
- 肺動脈高壓；
- 自主神經功能障礙(例如心跳反應功能低下；交感神經過度活躍)；
- 骨骼肌功能障礙(例如血管舒張受損；交感神經過度活躍和麥角反射刺激)；或
- 貧血。

【0057】因此，於一特定之態樣中，本發明亦關於用於預防 HFPEF 之方法，其中該方法包含投予處於發展 HFPEF 之風險中的患者治療有效量之伊美利敏。

【0058】於另一特定之態樣中，本發明亦關於用於預防 HFPEF 之方法，其中該方法包含投予處於發展 HFPEF 之風險中的患者治療有效量之醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之伊美利敏。於另一態樣中，本發明亦關於用於預防 HFPEF 之方法，其中該方法包含投予處於發展 HFPEF 之風險中的患者治療有效量之醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之伊美利敏作為唯一之活性成分。

較佳地，該醫藥組成物進一步包含至少一種醫藥上可接受之載體。

伊美利敏、醫藥組成物、劑量、方案和投予

【0059】 根據本發明之方法包含對該患者投予治療有效量之伊美利敏或包含治療有效量之伊美利敏的醫藥組成物。

【0060】 伊美利敏為三嗪衍生物(四氫三嗪)，其屬於格利敏(glimin)類之化學類別且對應於(+)-2-胺基-3,6-二氫-4-二甲胺基-6-甲基-1,3,5-三嗪或(6R)-(+)-4-二甲胺基-2-亞胺基-6-甲基-1,2,5,6-四氫-1,3,5-三嗪，其可，例如依WO 2009/095159、WO 2012/072663、WO 2010/012746、WO 2009/141040中之描述或彼等之組合進行合成。伊美利敏亦描述於美國專利案號7,034,021、7,452,883、7,767,676、7,501,511、8,227,465、8,791,115、8,217,040、8,461,331、8,846,911、9,035,048、8,742,102、8,592,370、8,980,828、8,742,103、9,271,984和8,937,066。

【0061】 於一些實施態樣中，伊美利敏係以鹽酸鹽之形式投予。如本文所描述者，投予個體之伊美利敏的量係指伊美利敏游離鹼之量。當使用鹽酸伊美利敏時，本文所描述之實施態樣可指“伊美利敏”。

【0062】 較佳地，該醫藥組成物包含至少一種賦形劑或醫藥上可接受之載體。常規賦形劑可根據本技藝之技術

熟習人士所熟知之技術使用。該包含伊美利敏之醫藥組成物係根據本技藝之技術熟習人士已知之標準製藥配製 (Lippincott Williams & Wilkins, 2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York)。

【0063】較佳地，以根據本發明之伊美利敏或醫藥組成物進行之治療係在診斷出 HFPEF 後不超過一個月，較佳為不超過一週開始。於最佳之實施態樣中，該治療係在診斷當天或診斷後第二天開始。

【0064】以根據本發明之伊美利敏或醫藥組成物進行之治療可以單劑量或多劑量形式投予，較佳為以多劑量形式投予。

【0065】較佳地，該治療係定期投予，較佳為在每天和每週之間投予，更佳為每天投予。於一實施態樣中，該治療係一天投予一次。於一特定之實施態樣中，該治療係一天投予數次，較佳為一天投予 2 或 3 次，甚至更佳為一天投予 2 次。

【0066】以伊美利敏或根據本發明之醫藥組成物治療的持續時間較佳為 1 天至 50 週，更佳為 1 天至 24 週。於一特定之實施態樣中，只要 HFPEF 持續存在，就持續該治療。於最佳之實施態樣中，該治療為終身治療。

【0067】欲投予之伊美利敏的量必須藉由本技藝之一般技術人士所熟知之標準程序測定。必須考慮患者之生理學數據 (例如年齡、尺寸、體重和身體一般狀況) 和投予途

徑以決定該合適劑量，從而對該患者投予治療有效量。

【0068】於一較佳之實施態樣中，使用伊美利敏或根據本發明之醫藥組成物進行之治療每天投予之總伊美利敏劑量為約500 mg至約5000 mg，較佳為約1000 mg至約4000 mg，更佳為約1500 mg至約3500 mg，再更佳為約2000 mg至約3000 mg。

【0069】於另一較佳之實施態樣中，投予患者之伊美利敏的量為約10 mg/kg體重/天至約100 mg/kg體重/天，較佳為約15 mg/kg體重/天至約60 mg/kg體重/天，較佳為約20 mg/kg體重/天至約50 mg/kg體重/天，更佳為約30 mg/kg體重/天至約45 mg/kg體重/天。

【0070】於一實施態樣中，投予該患者之伊美利敏的日劑量為約500 mg、約1000 mg、約1500 mg、約2000 mg、約2500 mg、約3000 mg、約3500 mg、約4000 mg、約4500 mg、約5000 mg或在任何二個前述數值之間的範圍內。

【0071】於一實施態樣中，投予該患者之伊美利敏的日劑量為約1000 mg、1500 mg、2000 mg、2500 mg或3000 mg。

【0072】伊美利敏或根據本發明之醫藥組成物可經由任何常規投予途徑投予，諸如局部、腸內，特別是口服或直腸、腸胃道外，特別是靜脈內、鼻內、肌肉內、皮膚、皮下或眼內投予途徑等。

【0073】較佳地，伊美利敏或根據本發明之醫藥組成

物可經由腸內或腸胃道外投予途徑投予。當經由胃腸道外投予時，伊美利敏或根據本發明之醫藥組成物較佳為經由靜脈內投予途徑投予。當經由腸內途徑投予時，伊美利敏或根據本發明之醫藥組成物較佳為經由口服投予途徑投予。於最佳之實施態樣中，伊美利敏係經由口服投予。

【0074】 在口服投予方面，該醫藥組成物可配製成常規口服劑型(諸如片劑、膠囊、粉末、顆粒、凝膠膠囊)和液體製劑(諸如糖漿、酏劑、溶液、乳劑、懸浮液和濃縮液滴)。無毒固體載體或稀釋劑可用於口服投予。於一些實施態樣中，伊美利敏係以片劑形式投予。

【0075】 在壓縮片劑方面，黏合劑亦為必需的，黏合劑為賦予粉末材料黏合性質之試劑。片劑中通常亦需要崩解劑以促進該片劑破碎。此外，片劑中亦可包含潤滑劑和助流劑以防止該片劑材料在製造過程中黏附至表面並改善該粉末材料在製造過程中的流動特性。若需要時，可經由已知技術塗覆該片劑以掩蓋該活性成分之味道或允許腸溶解或持續釋出。

【0076】 用於口服投予之液體藥物形式包括溶液、懸浮液和乳液。若需要時，可藉由將該活性成分溶解在水中，然後加入調味劑、著色劑、穩定劑和/或增稠劑來獲得該水溶液。為了改善該溶解度，可添加醫藥上可接受之非水溶劑。用於口服之水性懸浮液可藉由將該精細分割之活性成分分散在具有黏性產物之水中來獲得。

【0077】 注射用之藥物形式可，例如藉由以下方法獲

得。若需要時，該活性成分係溶解、懸浮或乳化在具有分散劑、防腐劑、等滲劑及可選擇之其他添加劑，諸如增溶劑或穩定劑的水性介質或油性介質中。

【0078】外用藥物形式可從含有該活性成分之固體、半固體或液體組成物獲得。例如，為了獲得固體形式，可使用賦形劑和增稠劑處理該活性成分以將它們轉化成粉末。該液體醫藥組成物基本上依前述用於注射形式之相同方式製備。半固體藥物形式較佳為呈水性或油性凝膠形式或呈香膏形式。這些組成物可選擇地含有pH調節劑和防腐劑。

【0079】在經皮投予方面，該醫藥組成物可配製成軟膏、乳膏或凝膠形式並可使用適當之滲透劑或洗滌劑來促進滲透。

【0080】在經黏膜投予方面，可使用鼻噴霧劑、直腸或陰道栓劑。該活性化合物可被併入任何已知之栓劑基質中。

【0081】根據本發明之醫藥組成物可配製成基本上在投予時立即釋出或投予後之任何預定時間或期間釋出該活性藥物。

【0082】本發明之醫藥組成物可藉由持續釋出投予患者。持續釋出投予為用於在特定期間內取得一定藥物水準的一種藥物遞送方法。

【0083】於一特定之實施態樣中，使用伊美利敏或根據本發明之醫藥組成物進行之治療係與身體運動(特別是

有氧運動訓練，較佳為峰值氧耗量之有氧運動)和/或特定飲食，特別是熱量限制飲食和/或高硝酸鹽飲食一起使用。

【0084】於一些實施態樣中，伊美利敏係與第二藥劑一起投予。於一些實施態樣中，伊美利敏係與第二藥劑同時投予。於一些實施態樣中，伊美利敏係與第二藥劑依序投予。該第二藥劑可為用於治療射血分率降低之心臟衰竭的藥物，包括但不限於ACE抑制劑、血管緊張素II受體阻斷劑、I_f通道阻斷劑、利尿劑、醛固酮拮抗劑、β受體阻斷劑、斯他汀類(statins)和乙醯水楊酸。若該患者患有第2型糖尿病，則該第二藥劑亦可為抗糖尿病藥。於一些實施態樣中，該第二藥劑係選自由下列所組成之群組：胰島素、α-葡萄糖苷酶抑制劑、雙胍、多巴胺促效劑(dopamine agonist)、DPP-4抑制劑、類升糖素樣肽(glucagon-like peptide)、美格列奈(meglitinide)、葡萄糖鈉轉運蛋白(SGLT2或SGLT1/2)抑制劑、磺醯脲、四氫噻唑二酮(thiazolidinedione)及彼等之組合。

【0085】本技藝之技術熟習人士可根據疾病之類型和嚴重程度，及該患者，特別是患者之年齡、體重、性別和一般身體狀況調整本發明之醫藥組成物的形式、根據本發明之伊美利敏或醫藥組成物的投予途徑和投予劑量。

【0086】本申請案中引用之所有參考文獻，包括科學文章和摘要、發表之專利申請案、授讓之專利或任何其他參考文獻均以引用方式全部併入本文，其包括這些參考文

獻之所有結果、表格、圖形和文本。

【0087】儘管具有不同之含義，本申請案全文中，術語“包含”、“具有”和“含有”可彼此替換。

【0088】本發明之其他態樣和優點將描述於下列實施例中，這些實施例應被視為說明性的而非限制性的。

實施例

材料和方法

動物和治療

【0089】在購自 Ch. River(美國)的 12 週齡雄性 Zucker fa/fa 大鼠或精瘦對照大鼠上進行實驗。

【0090】將動物以每籠 2 隻保持在標準實驗室條件下且藉由管飼法(在上午 9 點和下午 6 點)投予劑量為 150 mg/kg bid 之藥物共 9 或 90 天。評估伊美利敏對心臟功能障礙之影響。

【0091】•第一實驗計劃：

將 Zucker fa/fa 動物按其體重隨機分為二組，然後建構三組：

- 精瘦大鼠(以載劑治療 n=12)
- 對照 Zucker fa/fa 大鼠組(以載劑治療 n=18)
- 以劑量為 150 mg/kg bid 之伊美利敏治療之 Zucker fa/fa 大鼠(n=18)

在短期治療(9 天)後，在所有大鼠上評估心臟功能(心臟超音波檢查和 MRI)和心臟血流動力學(最後一次治療後 1

小時)。

【0092】•第二實驗計劃：

將 Zucker fa/fa動物按其體重隨機分為二組，然後建構三組：

- 精瘦大鼠(以載劑治療 n=18)
- 對照 Zucker fa/fa大鼠組(以載劑治療 n=24)
- 以劑量為 150 mg/kg bid之伊美利敏治療之 Zucker fa/fa大鼠(n=24)

在長期治療(90天)後，在所有大鼠上評估心臟功能(心臟超音波檢查和MRI)和心臟血流動力學(最後一次治療後1小時)。

載劑和藥物懸浮液之製備方法

【0093】 載劑：稱取 5g 甲基纖維素並藉由在 1 升蒸餾水中攪拌(18 小時至 24 小時)來完全均化。將儲備溶液儲存在 4°C。

【0094】 製備伊美利敏懸浮液，使其濃度為研究中所使用之濃度(150 mg/kg)並將其於 10mL 甲基纖維素溶液中均化。該藥物懸浮液係在投予當天製備。

體重和食物攝入量

【0095】 每週測量一次體重以調節伊美利敏治療濃度。

心臟超音波檢查

【0096】在治療9天和90天後對大鼠進行研究。為了此目的，以美索比妥(Methohexital)將大鼠麻醉，剃除胸部毛髮並使用配備在14 MHz下操作之M12L線性探頭及裝配Echopac PC軟體(GE medical)的Vivid 7超音波迴聲儀依先前之描述(Gomez E et al, J Mol Cell Cardiol, 2012,52: 1257-1264; Vercauteren M et al, Circulation, 2006, 114: 2498-2507)進行心臟超音波檢查。簡單地說，在乳頭肌之高度取得左心室之二維短軸視圖以記錄M型追蹤。藉由美國心臟超音波檢查學會前沿方法從至少3個連續心搏週期測量LV直徑。

【0097】LV流出速度係藉由脈衝波測量，而心輸出量(CO)之計算方法為 $CO = \text{主動脈VTI} \times [\pi \times (LV \text{流出直徑}/2)^2] \times \text{心臟速率}$ ，其中VTI為速度-時間積分。

【0098】由對先前結果和治療組不知情之觀察者進行測量。

心肌灌注

【0099】治療9天和90天後，依先前描述使用Bruker Biospec 4.7 Tesla MRI在經美索比妥麻醉之動物中評估基礎心肌灌注，並使用不需要施用造影劑的採集T1序列(Merabet N et al, J Mol Cell Cardiol, 2012, 52: 660-666; Banquet S et al, Circulation, 2011, 124: 1059-1170)。簡短地說，令動物俯臥在自動拆離和溫熱的墊上，並以熱水循

環來維持其生理溫度。藉由在大鼠胸部高度的每一側放置二個皮下電極來監測ECG信號。該電極係連接ECG觸發單位。該觸發單位之特徵為ECG和呼吸觸發脈衝均來自同時包含ECG和呼吸EMG信號的觀察信號。經過標準調整後，獲取偵察圖像以決定該灌注成像序列之短軸平面。優化該RF信號之後，運行灌注系列，以允許藉由動脈自旋轉標記(ASL)技術測定心肌組織灌注，其中，來自成像容積上游之動脈中的血液係經磁力“標記”。因此，圖像強度變化係取決於供應給該成像切片中之組織的血液。在減去沒有自旋標記之圖像時，來自靜態自旋之背景信號被除去，而該差別圖像可用來量化灌注。然後，根據 $rCBF = L(1/T1_{sel} - 1/T1_{nonse})$ ，表觀T1圖像之倒數差異產生區域心臟血流量(rCBF)之量度，其中L為血液-組織分配係數。

心臟血流動力學

【0100】依前述，在治療9或90天後使用左壓力容積曲線評估左心室功能(Fang Y et al, J Mol Cell Cardiol., 2011, 51:168-176; Fang YH et al, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2012, 59: 260-267)。簡短地說，將連接壓力傳導單位(MPCU-200, Millar)之2F小型化聯合電導心導管-微壓力計(型號SPR-819, Millar Instruments)經由頸動脈逆行進入左心室。該導管具有一個被4個鉑電極包圍的微壓力計；該二個最外面的電極在20 kHz之頻率下產生0.1 mA的電流，其可被二個最裡面的電極感測。藉由使用棉

籤輕輕地堵塞該腹主動脈來記錄基線和加載期間之壓力-容積(PV)迴圈。使用 Millar 電導數據採集和分析軟體儲存和分析數據。最後，從壓力-容積曲線測量/計算下列參數：

- 左心室舒張末期壓力；
- 左心室收縮末期壓力；
- 左心室舒張常數 τ ；
- 左心室舒張末期壓力-容積關係；和
- 左心室收縮末期壓力-容積關係。

冠狀動脈內皮功能

【0101】依前述，在治療9或90天後評估冠狀動脈內皮功能 (Fang YH et al, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2012, 59: 260-267 ; Mulder et al., Eur Heart J., 2008, 29:2171-2179)。簡短地說，在左心室功能評估結束時，取出心臟並立即置於冷氧化 Krebs 緩衝液中。仔細解剖 1.5 至 2 mm 長之動脈並將其固定在小血管肌動描記器中。在平衡期後進行標準化程序。排除內徑 $<170 \mu\text{m}$ 之節段以避免機械內皮損傷和非特異性功能障礙。在血清素預收縮節段中進行乙醯膽鹼 (10^{-8} 至 $3 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$) 的濃度-反應曲線 (10^{-5} mol/L)。

心臟組織學

【0102】在治療期結束時，取出心臟。固定後，將左

心室切成3個具相同厚度之切片。將心臟切片脫水並包埋在石蠟中。從每個塊切下3 μ m厚之切片並固定在載玻片上。以天狼星紅(Sirius red)將切片染色以測定膠原蛋白。依前述使用連接圖像分析系統之顯微鏡將載玻片放大500倍(Mulder et al., J.Am.Coll.Cardiol., 1997)。以膠原蛋白佔據之表面除以該圖像之表面來計算左心室之膠原密度。

血漿亞硝酸鹽水平

【0103】使用三碘化物為基底之化學發光測量作為NO產生之標記的血漿亞硝酸鹽。使用一氧化氮分析儀(NOATM 280, Sievers Instruments Inc., Boulder, CO, USA)定量NO信號。

左心室氧化壓力

【0104】依前述，使用自旋探針1-羥基-3-甲氧羰基-2,2,5,5-四甲基吡咯啉(CMH, Noxygen, 德國)，藉由電子順磁共振光譜(EPR)評估左心室勻漿中之左心室活性氧生產量(在治療9或90天後獲得)(Mulder P, Eur Heart J. 2008; 29: 2171-2179)。在含有25 μ M去鐵胺和5 μ M二乙基二硫代胺基甲酸鹽之Krebs-HEPES緩衝液(0.1 M NaCl、5 mM KCl、2.5 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄、25 mM NaHCO₃、1 mM KH₂PO₄、5.6 mM D(+)-葡萄糖、20 mM Na-HEPES, pH 7.4)中製備CMH(50 mM)儲存溶液。在實驗之前將該CMH之儲存溶液脫氧以防止CMH氧化。在含有2 mM ADP

和粒線體呼吸受質 10 mM 麩胺酸鹽和 4 mM 蘋果酸鹽之 Krebs-HEPES 緩衝液中培育 1 小時後，將在注射器中之樣品在液氮中冷凍並保持在 -80°C 直至分析。使用 MiniScope MS-200 X-波段光譜儀 (Magnettech, 德國) 記錄主要由超氧化物和過氧亞硝酸鹽反應驅動之 CMH 氧化成穩定 3-甲氧羰基-proxyl (CM•)。依下述設置用於場掃描之 EPR 儀器：Bo-場 3356.98 G，微波功率 1 mW，微波衰減 20 dB，調節頻率 9.74 GHz，調節幅度 5 G，掃描時間 60 秒。從中心線二高度測量光譜的強度。使用 CP° 標準量化 CM• 生產並以 $\mu\text{mol CM}\cdot/\text{mg}$ 總蛋白質表示。

統計分析

【0105】所有結果均以平均值 $\pm$ SEM 表示。

【0106】為了評估代謝症候群的效果，藉由 student 非配對雙尾 t 檢定比較在未經治療之 Zucker fa/fa 大鼠和精瘦大鼠中獲得的所有參數。為了評估長期或短期伊美利敏治療之效果，使用 student 非配對雙尾 t 檢定將在經 9 天和 90 天治療之 Zucker fa/fa 大鼠中獲得的所有參數與時間匹配之未經治療之 Zucker fa/fa 大鼠進行比較。

【0107】在應用為 student 非配對雙尾 t 檢定之參數檢定之前，藉由 Shapiro-Wilk 常態性檢定和 Kolmogorov-Smirnov 檢定評估數據之高斯分佈 (Gaussian distribution) 並藉由 QQ 繪圖和常態概率圖進形圖形評估。

結果

【0108】此在代謝症候群大鼠模型中之臨床前研究的設計係用來研究伊美利敏對HFPEF的保護作用。實際上，已知肥胖的Zucker fa/fa大鼠會發展出與HFPEF患者所具者非常相似之心臟功能障礙。使用150 mg/kg 伊美利敏每天Zucker fa/fa大鼠二次共9天或90天。

【0109】13週齡和24週齡之未經治療的Zucker fa/fa大鼠呈現：

- 左心室舒張功能障礙：
 - LV舒張末期壓力增加(參見第1A圖)；
 - LV鬆弛常數Tau增加(參見第1B圖)；和
 - LV舒張末期壓力容積關係增加(參見第1C圖)。
- 與心輸出量減少(參見第2A圖)和心肌灌注相關(參見第2B圖)。

【0110】這些參數為HFPEF之典型參數。

【0111】當使用伊美利敏在90天內治療Zucker fa/fa大鼠時可觀察到LV舒張末期壓力(第1A圖)、LV鬆弛常數Tau(第1B圖)和LV舒張末期壓力容積關係(第1C圖)顯著降低及心輸出量和心肌灌注增加(參見第2A和2B圖)。

【0112】特別是，心肌灌注增加和左心室舒張末期壓力-容積關係降低在僅治療9天後已明顯。

【0113】治療90天後LV順應性增加約50%。

【0114】再者，伊美利敏治療顯示可改善冠狀動脈內皮依賴性鬆弛。實際上，在90天時，投予伊美利敏9天和

90天可防止在未經治療之Zucker fa/fa大鼠中觀察到的由乙醯膽鹼引起之中隔冠狀動脈鬆弛的損傷(參見第3圖)。

【0115】此外，結果顯示，與精瘦大鼠相比較，24週齡Zucker fa/fa大鼠的LV間質膠原蛋白顯著增加(參見表1)。投予伊美利敏90天可顯著降低LV膠原蛋白密度(參見表1)。此降低之LV膠原蛋白積聚可能有助於在使用伊美利敏長期治療後進一步改善LV順應性。

【0116】與精瘦大鼠相比較，13週齡和24週齡之未經治療的Zucker fa/fa大鼠中，LV活性氧(ROS)產製亦增加，而血漿亞硝酸鹽含量降低(參見表1)。9天和90天之伊美利敏治療均可降低ROS含量並增加血漿亞硝酸鹽含量(參見表1)。

【0117】此觀察到之LV組織ROS產製減少會限制NO之中和，導致NO生物可利用率增加(如血漿亞硝酸鹽增加所暗示)。NO生物可利用率增加可能經由直接和間接機制促進該LV舒張功能障礙立即改善。實際上，降低之心肌NO生物可利用率會增加肌細胞靜息張力並削弱LV功能障礙(Van Heerebeek et al., *Circulation.*, 2008, 117:43-51；Gillebert et al., *Am J Physiol.*, 1992, 263:H857-865；Van Heerebeek et al., *Curr Diab Rep.*, 2009, 9:79-86)，而經由投予其輔助因子四氫生物喋呤、NO供體或內皮NO合成酶增強劑所引起之NO生物可利用率/產製增加可改善LV舒張壓功能障礙(Silberman et al., *Circulation.*, 2010, 121:519-528；Matter et al., *Circulation.*, 1999, 99:2396-2401；

Fraccarollo et al., Circulation., 2008, 118:818-827)。此外，如冠狀動脈內皮依賴性擴張改善所說明者，使用伊美利敏治療後冠狀動脈血管系統層級之NO-生物可利用率改善可能經由所觀察到之心肌組織灌注增加而有助於改善LV舒張功能障礙。實際上，藉由伊美利敏使心肌灌注正常化可能防止在Zucker fa/fa大鼠中觀察到之LV組織缺氧及隨後之誘導LV功能障礙的機制活化。

表 1：

群組	時間	精瘦	Zucker fa/fa	
			未經治療的	伊美利敏
LV膠原蛋白密度 (%)	D ₉	-	-	-
	D ₉₀	2.06±0.11	3.07±0.09*	2.52±0.20†
LV ROS產製 (AU.µg ⁻¹ .h ⁻¹)	D ₉	32.75±0.97	39.51±1.77*	27.61±1.29†
	D ₉₀	26.69±3.06	40.96±3.29*	34.02±1.49†
血漿亞硝酸鹽 (mM)	D ₉	407±20	270±27*	424±15†
	D ₉₀	450±43	292±27*	438±18†

*: 與精瘦zucker fa/+相比較，p <0.05；†: 與未經治療之Zucker fa/fa相比較，p<0.05

【0118】該研究證明在治療過程的非常初期，與未經治療之Zucker fa/fa大鼠相比較，伊美利敏強烈改善Zucker fa/fa大鼠之LV舒張功能障礙參數，此構成伊美利敏對HFPEF之進展的明顯有益效果的基礎。



201924689

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療正常射血分率之心臟衰竭之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING HEART FAILURE WITH PRESERVED
EJECTION FRACTION

【中文】

本發明提供用於治療或預防正常射血分率心臟衰竭 (HFPEF) 之方法，其中該方法包含投予患有 HFPEF 或處於發展出 HFPEF 之風險的患者治療有效量之伊美利敏 (imeglimin)。

【英文】

The present invention provides a method for treating or preventing heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF), wherein the method comprises administering to a patient having or at risk of developing HFPEF a therapeutically effective amount of imeglimin.

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於治療或預防正常射血分率之心臟衰竭(HFPEF)之方法，其中該方法包含投予患有HFPEF或處於發展出HFPEF之風險的患者治療有效量之伊美利敏(imeglimin)。

【第2項】

一種用於治療或預防HFPEF之方法，其中該方法包含投予患有HFPEF或處於發展出HFPEF之風險的患者一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療上有效量之伊美利敏和至少一種醫藥上可接受之載體。

【第3項】

如申請專利範圍第1或2項之方法，其中該患者為人，較佳為成人。

【第4項】

如申請專利範圍第3項之方法，其中該患者為女人。

【第5項】

如申請專利範圍第3或4項之方法，其中該患者至少50歲，較佳為至少60歲，更佳為至少75歲。

【第6項】

如申請專利範圍第1至5項中任一項之方法，其中該患者之射血分率優於或等於45%，較佳為50%，更佳為55%。

【第7項】

如申請專利範圍第1至6項中任一項之方法，其中該投予患者之伊美利敏的量為約10 mg/kg體重/天至約100 mg/kg體重/天，較佳為約15 mg/kg體重/天至約60 mg/kg體重/天，較佳為約20 mg/kg體重/天至約50 mg/kg體重/天，更佳為約30 mg/kg體重/天至約45 mg/kg體重/天。

【第8項】

如申請專利範圍第1至6項中任一項之方法，其中該伊美利敏之量為每天約500 mg至約3000 mg。

【第9項】

如申請專利範圍第8項之方法，其中該伊美利敏之量為每天約1000 mg至約3000 mg。

【第10項】

如申請專利範圍第1至9項中任一項之方法，其中伊美利敏係經由口服投予。

【第11項】

如申請專利範圍第1至10項中任一項之方法，其中伊美利敏係每天投予一次、二次或三次。

【第12項】

如申請專利範圍第11項之方法，其中伊美利敏係每天投予一次。

【第13項】

如申請專利範圍第1至12項中任一項之方法，其中伊美利敏係以游離鹼或其醫藥上可接受之鹽類的形式投予。

【第14項】

如申請專利範圍第13項之方法，其中伊美利敏係以鹽酸鹽之形式投予。

【第15項】

如申請專利範圍第1至14項中任一項之方法，其中該患者罹患代謝症候群，該代謝症候群較佳為選自由下列所組成之群組：肥胖症和糖尿病，特別是第2型糖尿病、單基因型糖尿病和暫時性新生兒高血糖症。

【第16項】

如申請專利範圍第15項之方法，其中該患者罹患第2型糖尿病。

【第17項】

如申請專利範圍第1至16項中任一項之方法，其中伊美利敏係與第二藥劑一起投予。

【第18項】

如申請專利範圍第17項之方法，其中伊美利敏係與第二藥劑同時投予。

【第19項】

如申請專利範圍第17項之方法，其中伊美利敏係與第二藥劑依序投予。

【第20項】

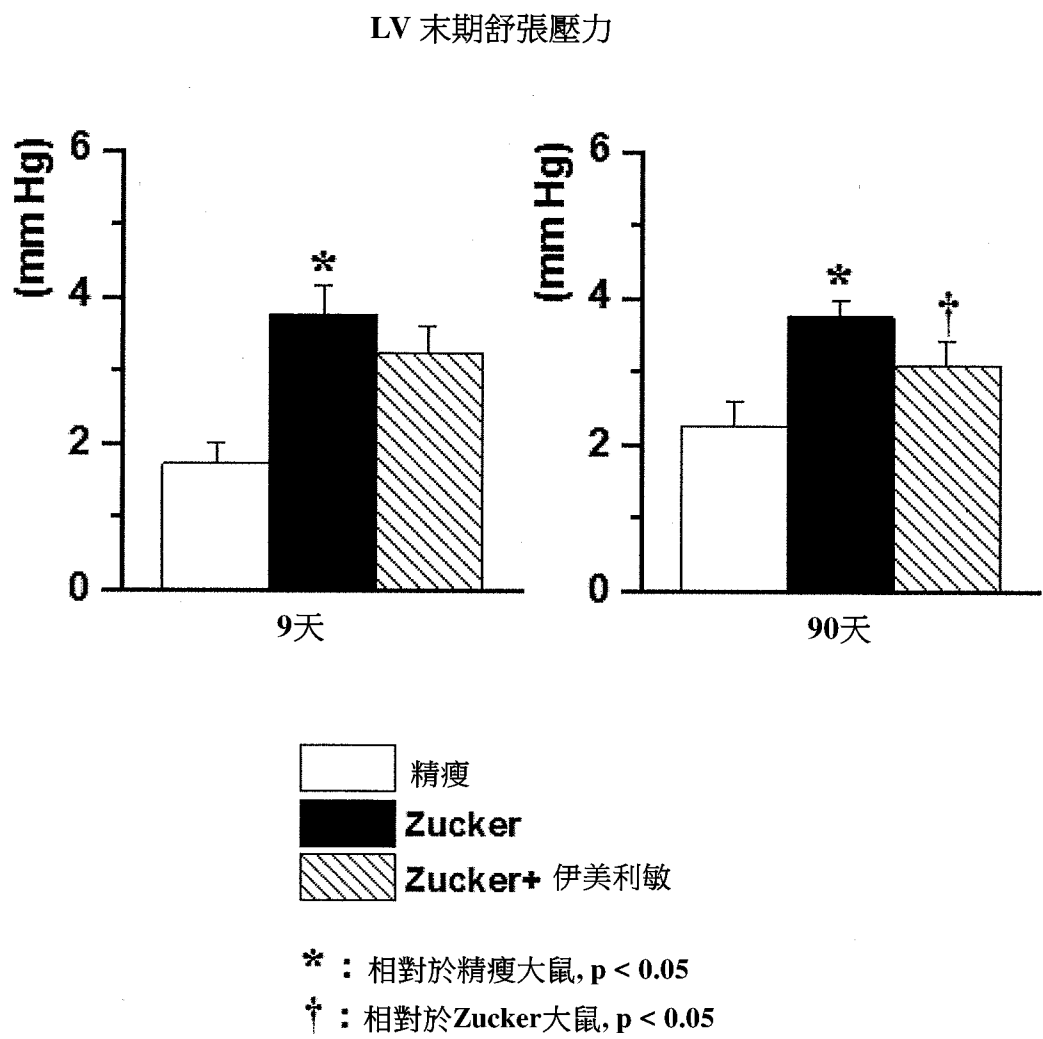
如申請專利範圍第17至19項中任一項之方法，其中該第二藥劑為抗糖尿病藥。

【第21項】

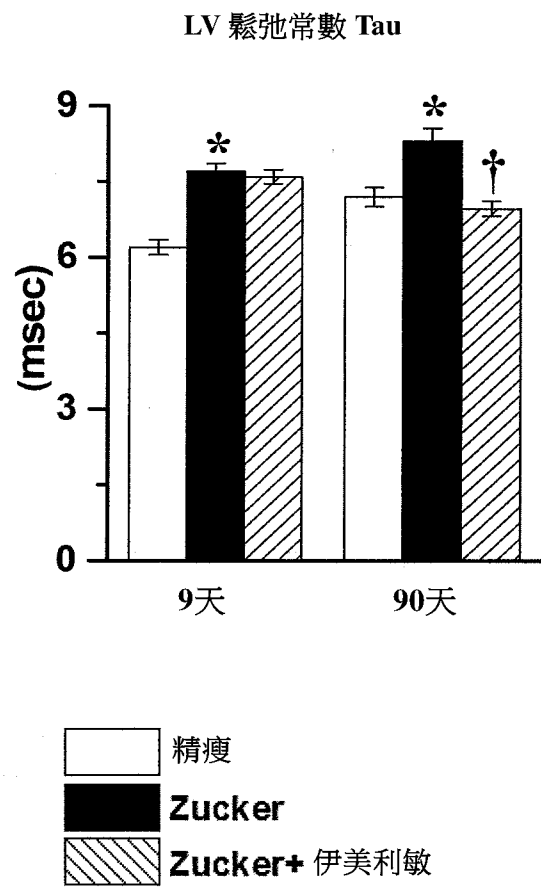
如申請專利範圍第20項之方法，其中該第二藥劑係選

自由下列所組成之群組：胰島素、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、雙胍、多巴胺促效劑(dopamine agonist)、DPP-4抑制劑、類升糖素樣肽(glucagon-like peptide)、美格列奈(meglitinide)、葡萄糖鈉轉運蛋白(SGLT2或SGLT1/2)抑制劑、磺醯脲、四氫噻唑二酮(thiazolidinedione)及彼等之組合。

【發明圖式】

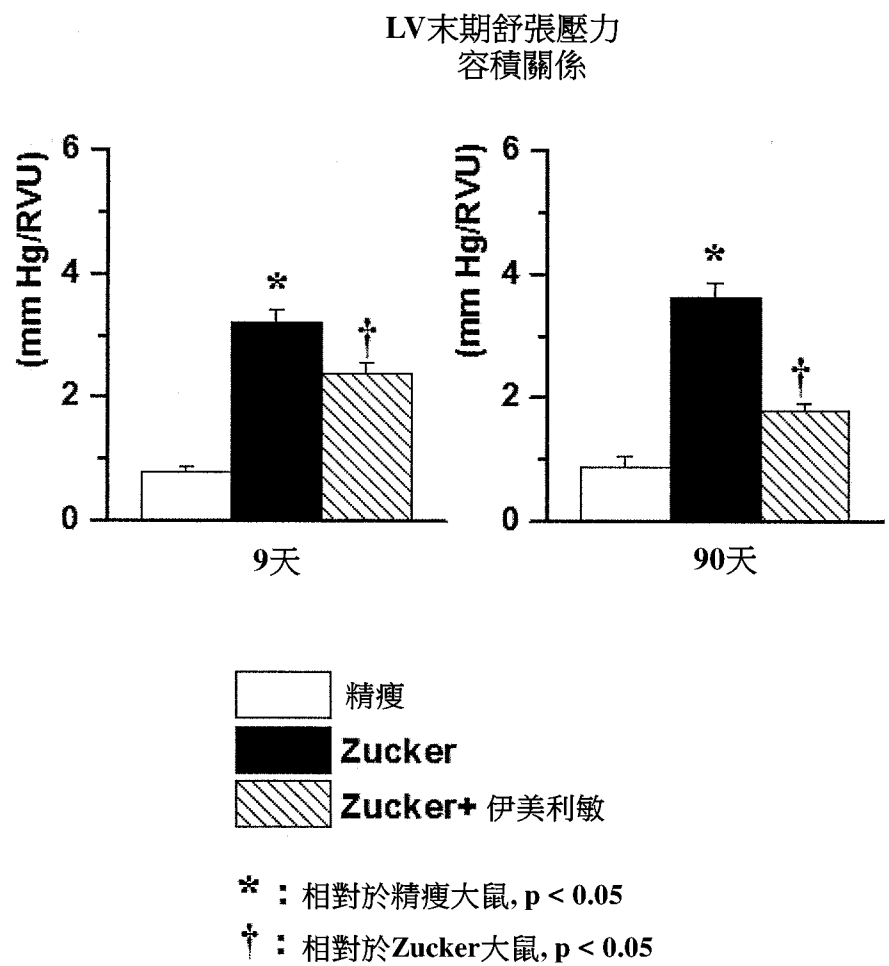


【第 1A圖】

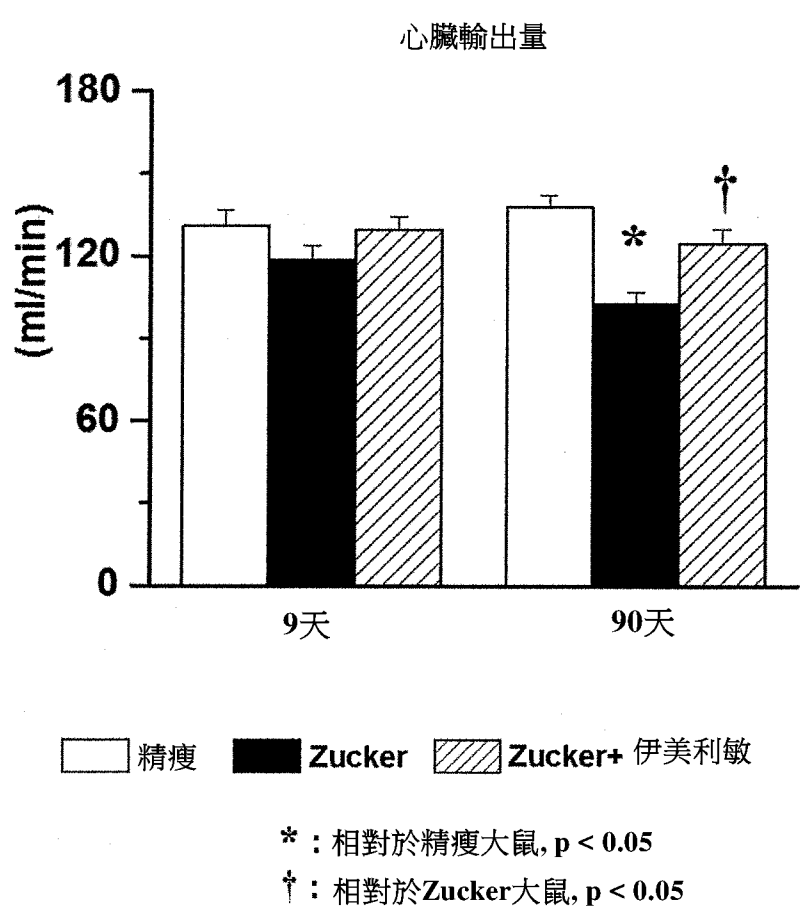


* : 相對於精瘦大鼠, $p < 0.05$
† : 相對於Zucker大鼠, $p < 0.05$

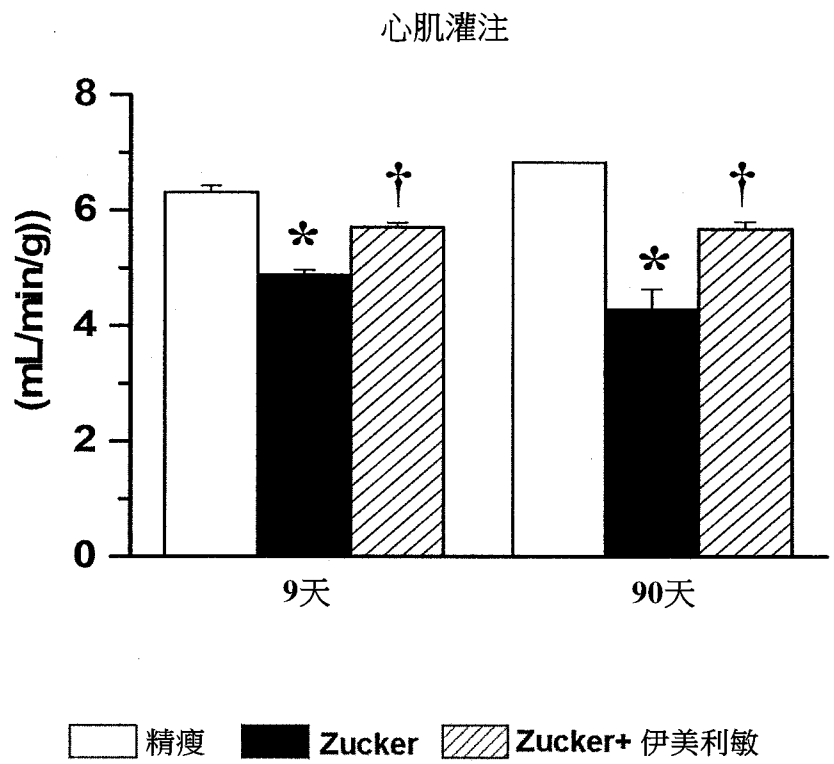
【第 1B 圖】



【第 1C 圖】

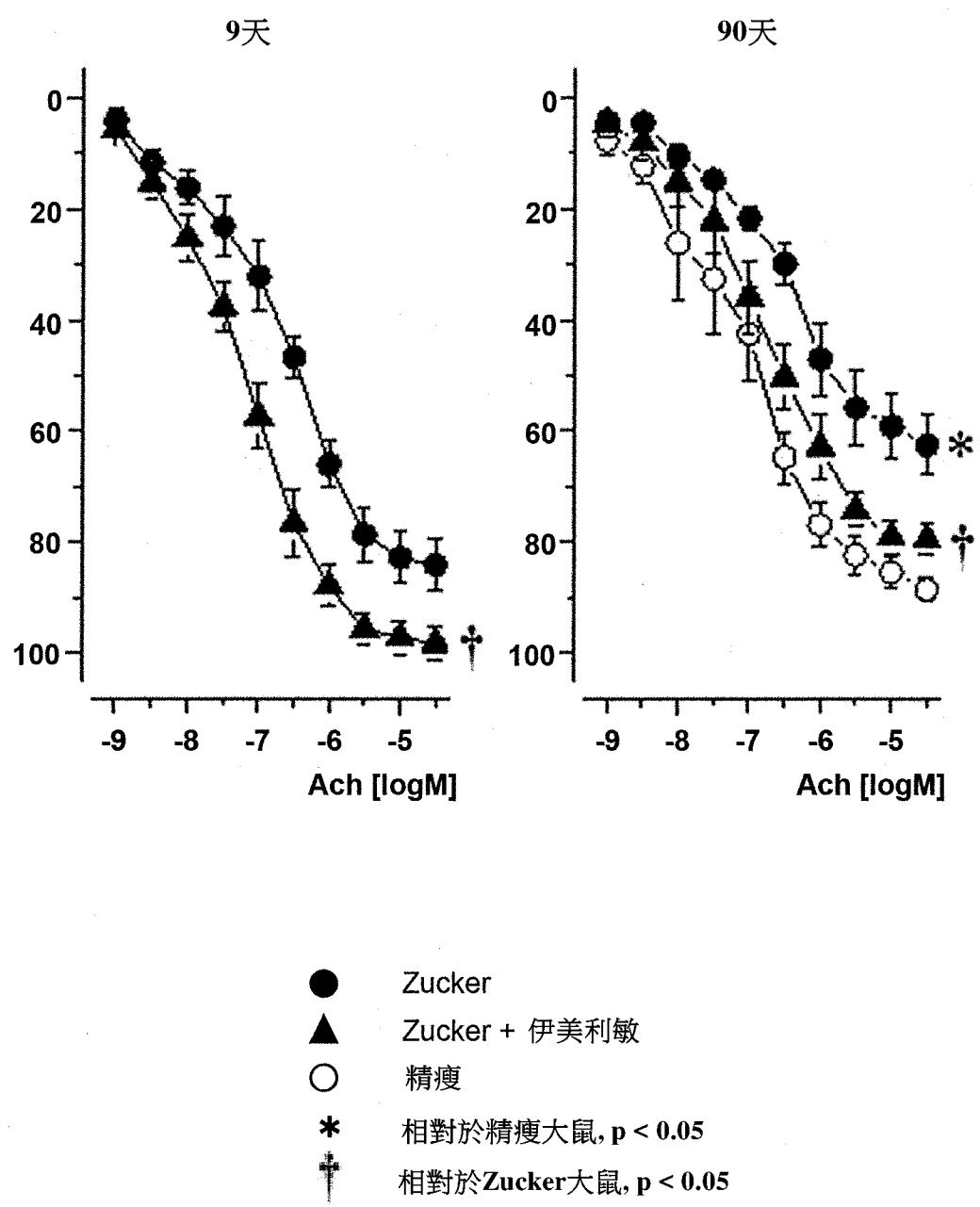


【第 2A 圖】



* : 相對於精瘦大鼠, $p < 0.05$
† : 相對於Zucker大鼠, $p < 0.05$

【第 2B 圖】



【第 3 圖】