

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2004-537553****(P2004-537553A)**

(43) 公表日 平成16年12月16日(2004.12.16)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/22</b>	A 6 1 K 31/22	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/36</b>	A 6 1 K 31/36	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/366</b>	A 6 1 K 31/366	
<b>A 6 1 K 31/40</b>	A 6 1 K 31/40	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 130 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-513598 (P2003-513598)	(71) 出願人	502427323
(86) (22) 出願日	平成14年7月18日 (2002.7.18)		ファルマシア・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月16日 (2004.1.16)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/022896		732, チェスターフィールド, チェス
(87) 国際公開番号	W02003/007993		ターフィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開日	平成15年1月30日 (2003.1.30)		700
(31) 優先権主張番号	60, 306, 336	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成13年7月19日 (2001.7.19)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の組合せ薬剤

## (57) 【要約】

本発明は患者の病的症状を治療および/または予防するための新規な方法および組合せ薬剤に関し、本法は1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤および1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニストの投与からなり、そして組合せ薬剤は1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤および1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニストからなる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

第 1 量のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび第 2 量の HMG Co - A レダクターゼ阻害剤からなる組合せ薬剤。

## 【請求項 2】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンである請求項 1 記載の組合せ薬剤。

## 【請求項 3】

アルドステロン受容体アンタゴニストがスピロラク톤である請求項 1 記載の組合せ薬剤。

## 【請求項 4】

第 1 量のアルドステロン受容体アンタゴニスト、第 2 量の HMG Co - A レダクターゼ阻害剤および薬学的に許容しうる担体を含有する医薬組成物であって、該第 1 量および該第 2 量が共にアルドステロン受容体アンタゴニストおよび HMG Co - A レダクターゼ阻害剤の治療的に有効な量である、上記組成物。

## 【請求項 5】

アルドステロン受容体アンタゴニストが 9 - 、 11 - 置換エポキシ部分を有することを特徴とするエポキシ - ステロイド型化合物である請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 6】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 7】

アルドステロン受容体アンタゴニストがスピロラク톤型化合物である請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 8】

アルドステロン受容体アンタゴニストがスピロラク톤である請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 9】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がメバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 10】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 11】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がメバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 12】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 13】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 14】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がプラバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 15】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がロバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 16】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がセリバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 17】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がフルバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 18】

HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がロスバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 19】

10

20

30

40

50

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がピタバスタチンである請求項4記載の組成物。

【請求項20】

アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が組成物中で重量比範囲が約10 : 1 ~ 約1 : 2のアルドステロン受容体アンタゴニスト : HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤として存在する請求項4記載の組成物。

【請求項21】

重量比範囲が約5 : 1 ~ 約1 : 1である請求項20記載の組成物。

【請求項22】

重量比範囲が約2 : 1 ~ 約1 : 1である請求項20記載の組成物。

【請求項23】

第2量のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が約0.05mg ~ 約100mgである請求項4記載の組成物。

10

【請求項24】

第1量のアルドステロン受容体アンタゴニストが約0.75mg ~ 約200mgである請求項4記載の組成物。

【請求項25】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項4記載の組成物。

20

【請求項26】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項4記載の組成物。

【請求項27】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチンである請求項4記載の組成物。

【請求項28】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項4記載の組成物。

30

【請求項29】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである請求項4記載の組成物。

【請求項30】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がプラバスタチンである請求項4記載の組成物。

【請求項31】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロバスタチンである請求項4記載の組成物。

40

【請求項32】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がセリバスタチンである請求項4記載の組成物。

【請求項33】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がフルバスタチンである請求項4記載の組成物。

【請求項34】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロスバスタチンである請求項4記載の組成物。

50

## 【請求項 3 5】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がピタバスタチンである請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 3 6】

病的症状にかかりやすいかまたはかかっている患者に、第 1 量のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび第 2 量の HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤を投与することからなり、該第 1 量および該第 2 量が共にアルドステロン受容体アンタゴニストおよび HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の治療的に有効な量である、上記症状を治療または予防する治療法。

## 【請求項 3 7】

病的症状が心臓血管疾患、炎症性症状、神経に関連する症状、筋骨格に関連する症状、代謝に関連する症状、内分泌に関連する症状、皮膚疾患に関連する症状、および増殖性疾患に関連する症状からなる群より選択される請求項 3 6 記載の方法。 10

## 【請求項 3 8】

病的症状が心臓血管疾患である請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 3 9】

心臓血管疾患がアテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、血管疾患、腎機能障害、卒中、心筋梗塞、内皮機能障害、心室肥大、腎機能障害、標的臓器障害、血栓症、心不整脈、プラーク破裂および動脈瘤からなる群より選択される請求項 3 8 記載の方法。

## 【請求項 4 0】

病的症状が炎症性症状である請求項 3 6 記載の方法。 20

## 【請求項 4 1】

炎症性症状が関節炎、組織の拒絶反応、敗血症性ショック、アナフィラキシーおよびタバコが誘発する病気からなる群より選択される請求項 4 0 記載の方法。

## 【請求項 4 2】

病的症状が神経に関連する症状である請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 4 3】

神経に関連する症状がアルツハイマー病、痴呆、鬱病、記憶喪失、薬物中毒、薬の離脱症状および脳損傷からなる群より選択される請求項 4 2 記載の方法。

## 【請求項 4 4】

病的症状が筋骨格に関連する症状である請求項 3 6 記載の方法。 30

## 【請求項 4 5】

筋骨格に関連する症状が骨粗鬆症および筋力低下からなる群より選択される請求項 4 4 記載の方法。

## 【請求項 4 6】

病的症状が代謝に関連する症状である請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 4 7】

代謝に関連する症状が糖尿病、肥満症、X 症候群および悪液質からなる群より選択される請求項 4 6 記載の方法。

## 【請求項 4 8】

病的症状が内分泌に関連する症状である請求項 3 6 記載の方法。 40

## 【請求項 4 9】

病的症状が皮膚疾患に関連する症状である請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 5 0】

病的症状が増殖性疾患に関連する症状である請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 5 1】

増殖性疾患に関連する症状がガンである請求項 5 0 記載の方法。

## 【請求項 5 2】

アルドステロン受容体アンタゴニストおよび HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が連続的に投与される請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 5 3】

アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が実質的に同時に投与される請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 5 4】

アルドステロン受容体アンタゴニストが9 - 、11 - 置換エポキシ部分を有することを特徴とするエポキシ - ステロイド型化合物である請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 5 5】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 5 6】

アルドステロン受容体アンタゴニストがスピロラクトン型化合物である請求項 3 6 記載の方法。

10

【請求項 5 7】

アルドステロン受容体アンタゴニストがスピロノラクトンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 5 8】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 5 9】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 3 6 記載の方法。

20

【請求項 6 0】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 1】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 2】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 3】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がプラバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 4】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

30

【請求項 6 5】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がセリバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 6】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がフルバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 7】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロスバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 8】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がピタバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

【請求項 6 9】

アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が重量比範囲で約10 : 1 ~ 約 1 : 2 のアルドステロン受容体アンタゴニスト : HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤として投与される請求項 3 6 記載の方法。

40

【請求項 7 0】

重量比範囲が約 5 : 1 ~ 約 1 : 1 である請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 1】

重量比範囲が約 2 : 1 ~ 約 1 : 1 である請求項 6 9 記載の方法。

【請求項 7 2】

第 2 量のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が約0.05mg ~ 約100mgである請求項 3 6 記載の方法。

50

## 【請求項 7 3】

第 1 量のアルドステロン受容体アンタゴニストが約 0.75mg ~ 約 200mg である請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 7 4】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がメバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 7 5】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 3 6 記載の方法。

10

## 【請求項 7 6】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がメバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 7 7】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

20

## 【請求項 7 8】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 7 9】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がプラバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 8 0】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がロバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 8 1】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がセリバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

30

## 【請求項 8 2】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がフルバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 8 3】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がロスバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

## 【請求項 8 4】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - A レダクターゼ阻害剤がピタバスタチンである請求項 3 6 記載の方法。

40

## 【請求項 8 5】

第 1 量のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび第 2 量の HMG Co - A レダクターゼ阻害剤を含むキット。

## 【請求項 8 6】

アルドステロン受容体アンタゴニストが 9 - 、 11 - 置換エポキシ部分を有することを特徴とするエポキシ - ステロイド型化合物である請求項 8 5 記載のキット。

## 【請求項 8 7】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンである請求項 8 5 記載のキット。

## 【請求項 8 8】

50

アルドステロン受容体アンタゴニストがスピロラクトン型化合物である請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 8 9】

アルドステロン受容体アンタゴニストがスピロノラクトンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 0】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 8 5 記載のキット。

10

【請求項 9 1】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 2】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 3】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 4】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

20

【請求項 9 5】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がプラバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 6】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 7】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がセリバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 8】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がフルバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 9 9】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロスバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

30

【請求項 1 0 0】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がピタバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 0 1】

アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が重量比範囲で約10 : 1 ~ 約 1 : 2 のアルドステロン受容体アンタゴニスト : HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤として存在する請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 0 2】

重量比範囲が約 5 : 1 ~ 約 1 : 1 である請求項 1 0 1 記載のキット。

【請求項 1 0 3】

重量比範囲が約 2 : 1 ~ 約 1 : 1 である請求項 1 0 1 記載のキット。

40

【請求項 1 0 4】

第 2 量のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が約0.05mg ~ 約100mgである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 0 5】

第 1 量のアルドステロン受容体アンタゴニストが約0.75mg ~ 約200mgである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 0 6】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、ならびにこれ

50

らの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 0 7】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ならびにこれらの薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸およびプロドラッグからなる群より選択される請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 0 8】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がメバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

10

【請求項 1 0 9】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 1 0】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がシンバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 1 1】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がプラバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 1 2】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

20

【請求項 1 1 3】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がセリバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 1 4】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がフルバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【請求項 1 1 5】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がロスバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

30

【請求項 1 1 6】

アルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンであり、HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤がピタバスタチンである請求項 8 5 記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は特に異常脂質血症 (dyslipidemia) の存在下で内因性鉱質コルチコイド活性により発生または悪化する患者、あるいは異常脂質血症にかかりやすいまたはかかっている患者の 1 種またはそれ以上の病的症状を治療および/または予防する方法に関する。詳しくは、本発明は限定されないが心臓血管に関連する症状、炎症に関連する症状、神経に関連する症状、筋骨格に関連する症状、代謝に関連する症状、内分泌に関連する症状、皮膚に関連する症状、およびガンに関連する症状から選択される 1 種またはそれ以上の病的症状の治療における HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の使用と組合せたアルドステロン受容体アンタゴニストの使用に関する。さらに詳しくは、本発明はアルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンのようなエポキシ - ステロイド化合物である前記併用療法により 1 種またはそれ以上の前記症状を治療することに関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

アルドステロン受容体アンタゴニスト

50



アルドステロン (ALDO) は体内に存在する最も強力な公知の鉱質コルチコイドホルモンである。鉱質コルチコイドなる用語から暗示されるように、このステロイドホルモンはミネラルを調節する活性を有する。それは腎臓だけでなく、それぞれ典型的なALDO - 反応性組織である下方胃腸管、唾液腺および汗腺からの $\text{Na}^+$ 再吸収もまた促進する。ALDOはカリウム ( $\text{K}^+$ ) およびマグネシウム ( $\text{Mg}^{2+}$ ) の排泄を通して $\text{Na}^+$ および水の再吸収を調節する。

#### 【 0 0 0 3 】

ALDOは非上皮細胞でも反応を引き起こすことができる。これらの反応は心臓血管系および他の組織や臓器の構造および機能に対して悪影響を及ぼすことがある。したがって、ALDOは多様な理由で臓器不全の一因となりうる。

#### 【 0 0 0 4 】

多数の因子がALDOの合成および代謝を調節する。これらにはALDO合成を促進するレニンおよび非レニン依存性因子 (例えば $\text{K}^+$ 、ACTH) がある。循環するALDOのクリアランスを調節することにより、肝血流量は心拍出量および肝血流量の減少を特徴とする心不全の重要な因子である血漿濃度を決定するのに役立つ。

#### 【 0 0 0 5 】

レニン - アンギオテンシン - アルドステロン系 (RAAS) は血圧 / 容量の恒常性を調節また高血圧症の発症に関与するホルモン機構の1つである。レニン - アンギオテンシン - アルドステロン系の活性化は腎臓の傍系球体細胞からのレニン分泌で始まり、この系の主要な活性種であるアンギオテンシンIIの生成で終わる。このオクタペプチド、アンギオテンシンIIは強力な血管収縮剤であり、さらに他の生理学的作用、例えばアルドステロン分泌の刺激、ナトリウムおよび水分貯留の促進、レニン分泌の阻害、交感神経系の活性増加、バソプレッシン分泌の刺激、心臓の陽性変力作用の誘発、および他のホルモン系の調節を引き起こす。

#### 【 0 0 0 6 】

従来の研究からアンギオテンシンII結合をその受容体で遮断することはレニン - アンギオテンシン系を阻害する実行可能なアプローチであり、様々な組織受容体との相互作用を通してレニン - アンギオテンシン系の作用に関与するこのオクタペプチドの極めて重要な役割を与えることがわかっている。ペプチドおよび非ペプチド性アンギオテンシンIIアンタゴニストが幾つか知られている。

#### 【 0 0 0 7 】

多くのアルドステロン受容体遮断薬が知られている。例えば、スピロノラクトンはアルドステロン結合を競合的に阻害することにより鉱質コルチコイド受容体レベルで作用する薬剤である。このステロイド系化合物は腎臓の遠位尿細管のアルドステロン依存性ナトリウム輸送を遮断して浮腫を減らし、本態性高血圧症および原発性アルドステロン症を治療するために使用されている [ F. ManteroらのClin. Sci. Mol. Med., 45 (補足1), 219s ~ 224s (1973年) ]。また、スピロノラクトンは一般に肝硬変および鬱血性心不全のような他の高アルドステロン関連疾患の治療において使用される。肝硬変に関連する腹水を治療するために1 mg ~ 400mg / 日の次第に増加する投与量 [ すなわち1 mg / 日、5 mg / 日、20mg / 日 ] のスピロノラクトンがスピロノラクトン不耐患者に投与された [ P. A. GreenbergerらのN. Eng. Reg. Allergy Proc., 7(4), 343 ~ 345 (1986年, 7 - 8月) ]。心筋線維症の進行がアンギオテンシンIIおよびアルドステロンの循環濃度に対して敏感であり、アルドステロンアンタゴニストのスピロノラクトンが動物モデルの心筋線維症を予防し、アルドステロンを過剰なコラーゲン沈着物と結合させることが確認されている [ D. KlugらのAm. J. Cardiol., 71(3), 46A ~ 54A (1993年) ]。スピロノラクトンは左心室肥大の進行および高血圧症の存在に関係なく動物モデルの線維症を予防することがわかっている [ C. G. BrillaらのJ. Mol. Cell. Cardiol., 25(5), 563 ~ 575 (1993年) ]。スピロノラクトンは経口投与されるカリウム補給剤または他のカリウム保持性療法が不適当であると考えられる場合、利尿剤が誘発する低カリウム血症を治療するのに1日あたり25mg ~ 100mgの投与量で使用される [ 医師用卓上参考書, 第55版, 第2971頁, 医療経済社, Montvale, N.J. (2001年) ]。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 8 】

従来の研究からアンギオテンシン変換酵素(ACE)を阻害することはアンギオテンシンII生成の実質的に完全な遮断によりレニン - アンギオテンシン系を阻害することがわかっている。多くのACE阻害剤が臨床的に高血圧症を抑制するのに使用されている。ACE阻害剤は効果的に高血圧症を抑制するが、慢性の咳、皮膚発疹、味覚障害、タンパク尿および好中球減少などの副作用が多く発生する。

## 【 0 0 0 9 】

さらに、ACE阻害剤は効果的にアンギオテンシンIIの生成を遮断するが、心臓血管疾患を有する特定の患者ではアルドステロン量がよく抑制されていない。例えば、カプトプリルを服用する高血圧患者の継続したACE阻害にも関わらず、血漿中のアルドステロン濃度は徐々に元のレベルに戻ることが観察されている [ J. StaessenらのJ. Endocrinol., 91, 457 ~ 465(1981年) ]。同様の効果がゾフェノプリルを服用する心筋梗塞患者で観察されている [ C. BorghiらのJ. Clin. Pharmacol., 33, 40 ~ 45(1993年) ]。この現象は“アルドステロンエスケープ”と呼ばれている。

10

## 【 0 0 1 0 】

他の一連のステロイド型アルドステロン受容体アンタゴニストの例はエポキシを含有するスピロノラクトン誘導体である。例えば、Grobらに発行された米国特許第4,559,332号は利尿剤として有用なアルドステロンアンタゴニストとして9,11 - エポキシ含有スピロノラクトン誘導体を開示している。これらの9,11 - エポキシステロイドは内分泌効果についてスピロノラクトンと比較して評価されている [ M. de GasparoらのJ. Pharm. Exp. Ther., 240(2), 650 ~ 656(1987年) ]。

20

## 【 0 0 1 1 】

他の一連のステロイド型アルドステロン受容体アンタゴニストの例はドロスピレノンである。Schering AGにより開発されたこの化合物は鉱質コルチコイドおよびアンドロゲン受容体の強力なアンタゴニストであり、さらにプロゲスタゲン特性を有する。

## 【 0 0 1 2 】

アルドステロンアンタゴニストおよびACE阻害剤の組合せ薬剤が心不全の治療において研究されている。死亡率は血漿アルドステロン濃度の高い患者でより高く、アルドステロン濃度はCHFがレニン - アンギオテンシン - アルドステロン系(RAAS)の活性化により進行するにつれて増加することが知られている。利尿剤の常用はさらにアルドステロン濃度を高める可能性がある。ACE阻害剤は常にアンギオテンシンIIの産生を阻害するが、穏やかで一時的な抗アルドステロン効果を与えるにすぎない。

30

## 【 0 0 1 3 】

ACE阻害剤およびスピロノラクトンの併用は全RAASの実質的な阻害を与えることが示唆されている。例えば、エナラプリルおよびスピロノラクトンの組合せが血圧を監視しながら外来患者に投与された [ P. PonceletらのAm. J. Cardiol., 65(2), 33K ~ 35K(1990年) ]。90人の患者による試験において、カプトプリルおよびスピロノラクトンの組合せが投与され、深刻な高カリウム血を起こすことなく難治性CHFを抑制するのに有効であることがわかった [ U. DahlstromらのAm. J. Cardiol., 71, 29A ~ 33A(1993年1月21日) ]。ACE阻害剤と同時投与されるスピロノラクトンは鬱血性心不全の患者16人のうち13人に対して非常に有効であることが報告された [ A. A. van VlietらのAm. J. Cardiol., 71, 21A ~ 28A(1993年1月21日) ]。スピロノラクトンおよびACE阻害剤エナラプリルの併用療法を受けている患者について臨床上的改善が報告されており、このレポートは最低有効投与量を決定し、どの患者が併用療法から最も恩恵を受けているかを確認するのに対照臨床試験が必要であることを言及している [ F. ZannadのAm. J. Cardiol., 71(3), 34A ~ 39A(1993年) ]。無作為化アルダクトン評価試験により、1663人の深刻な心不全患者についてスピロノラクトンおよびACE阻害剤の効果の評価された [ B. PittらのNEJM 341(10), 709 ~ 17(1999年) ]。この試験の結果からスピロノラクトンをACE阻害剤療法に加えると死亡率が30%減少し、入院の必要性が35%減少することがわかった。6000人の患者に対してACE阻害剤と組合せたエブレレノン(エポキシメキシレノン)の効果を試験する大規模臨床試験(EPHESUS)

40

50

が現在進行中である。

【0014】

アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびアルドステロン受容体アンタゴニストの併用は知られている。例えば、1992年6月25日に公開されたPCT出願番号US91/09362はイミダゾールを含有するアンギオテンシンIIアンタゴニスト化合物およびスピロノラクトンの組合せを使用する高血圧症の治療を開示している。

【0015】

アルドステロンアンタゴニストとの併用療法はまた、避妊薬として使用することができる。ドロスピレノンとエストラジオールの組合せ(SH-641、アンジェリク)およびドロスピレノンとエチニルエストラジオールの組合せ(SH-470、ヤスミン)が知られている。SH-470は経口避妊薬としての使用が承認されている。 10

【0016】

HMG-CoAレダクターゼ阻害剤

いろいろな様態の作用を有する数多くの抗高脂血症剤が文献で高脂血の症状および疾患の治療に有用であると開示されている。これらの薬剤は例えばニコチン酸；コレスチラミンおよびコレスチポールを含む胆汁酸抑制剤、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素-Aレダクターゼ阻害剤(“HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤”または“スタチン”)、プロブコール；ゲムフィプロジルおよびクロフィブラートを含むフィブリン酸誘導体のような商業的に入手できる薬剤である。

【0017】

HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤として知られている抗高脂血症剤類は肝酵素の3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素-Aレダクターゼ(“HMG Co-Aレダクターゼ”)を阻害することにより作用する。プラバスタチンのようなHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の単剤投与治療によるHMG Co-Aレダクターゼの直接阻害は血清LDLコレステロールを低下させる臨床的に有効な方法であることがわかっている。Sacksらの「平均的なコレステロール値を有する患者の心筋梗塞後の冠動脈事象におけるプラバスタチンの効果」、ニューイングランド医学ジャーナル、335(14)、1001~9(1996年)。プラバスタチンを用いた単剤療法は胆汁酸の合成を支持する肝臓にコレステロールを与えるメカニズムとして細胞表面のLDL受容体のアップレギュレーションをもたらすことができる。Fujiokaらの「ビーグル犬およびウサギに対する1日に1回および2回の投薬治療におけるプラバスタチンナトリウム、すなわち3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A阻害剤の比較できる血清コレステロール低下作用のメカニズム」、Jpn. J. Pharmacol., 第70巻、第329~335頁(1996年)。 20 30

【0018】

HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤と組合せたアピカル(apical)ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)の投与は一般にPCT出願W098/40375に開示されている。

【0019】

胆汁酸を閉じ込める樹脂と組合せたHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤による高脂血症の治療もまた文献で報告されている。胆汁酸を閉じ込める樹脂コレスチポールと組合せたHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤ロバスタチンの投与がVegaらの「ロバスタチン(メビノリン)およびコレスチポールを用いた中等度の原発性高コレステロール血症の治療」、JAMA、第257(1)巻、第33~38(1987年)に開示されている。胆汁酸を閉じ込める樹脂コレスチラミンと組合せたHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤プラバスタチンの投与がPanらの「高コレステロール血症において単独で、またコレスチラミンと共に使用されるプラバスタチンの薬物動態学および薬力学」、Clin. Pharmacol. Ther., 第48巻、第2号、第201~207頁(1990年8月)に開示されている。コレステロールエステル運搬蛋白(CETP)阻害剤およびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤を投与する併用療法が米国特許第5,932,587号に開示されている。 40

【0020】

他の選択された併用療法による高コレステロール血症の治療もまた文献で報告されている。Ginsbergの「HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤および併用療法に着眼した高コレステロー 50

ル血症の最新治療」, Clin. Cardiol., 第18(6)巻, 第307~315頁(1995年6月)は高コレステロール血症の耐性のある症例に対してHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤と胆汁酸を閉じ込める樹脂ナイアシンまたはフィブリン酸誘導体の組合せを投与する療法が一般に有効であり、耐容性が良好であることを報告している。Pasternakらの「正常なコレステロール値を有する冠状動脈性心臓病患者における脂質低下剤を用いた併用療法の効果」, 内科学アナルズ, 第125巻, 第7号, 第529~540頁(1996年10月1日)はHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤プラバスタチンおよびニコチン酸の組合せまたはプラバスタチンおよびフィブリン酸誘導体ゲムフィブロジルの組合せを用いた治療がLDLコレステロール濃度を低下させるのに有効であることを報告している。

#### 【0021】

心臓血管疾患を治療するための幾つかの併用療法が文献に記載されている。心臓血管疾患を治療するのに有用なASBT阻害剤とHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の組合せは米国特許出願番号09/037,308に開示されている。

#### 【0022】

フルバスタチンおよびニセリトロールの併用療法がJ. Sasakiら(同上)により開示されている。これらの研究者はフルバスタチンおよびニセリトロールの併用が“750mg/日の投与量でフルバスタチンの有益な効果を増加または減少しないようである”と結論を出している。

#### 【0023】

L. Cashin-HemphillらのJ. Am. Med. Assoc., 264(23), 3013~17(1990年)は冠状動脈硬化症におけるコレステロールおよびナイアシンの併用療法の有益な効果を開示している。記載されている効果にはネイティブ冠動脈病変の非進行および退縮がある。

#### 【0024】

アシビモックスおよびシンバスタチンの併用療法は高いトリグリセリド値を有する患者において有益なHDL効果を示す(N. HoogerbruggeらのJ. Internal Med., 241, 151~55(1997年))。

#### 【0025】

シトスタノールエステルマーガリンおよびプラバスタチンの併用療法はH. GyllingらのJ. Lipid Res., 37, 1776~85(1996年)に開示されている。この療法は同時にコレステロール吸収を阻害し、非インシュリン依存性糖尿病患者のLDLコレステロールを有意に低下させることが報告されている。

#### 【0026】

BrownらのNew Eng. J. Med., 323(19), 1289~1339(1990年)はロバスタチンの単独使用と比較して動脈硬化病変の進行を遅らせ、病変の退縮を促進するロバスタチンおよびコレステロールの併用療法を開示している。

#### 【0027】

アポB分泌阻害剤とCETP阻害剤の併用療法はChangらのPCT特許出願番号W09823593に開示されている。

#### 【0028】

BuchらのPCT特許出願番号W09911263は狭心症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症を合併する高脂血症にかかっている患者を治療し、さらに心停止の症状を治療するためのアムロジピンおよびスタチン化合物の併用療法を開示している。BuchらはPCT特許出願番号W09911259でアムロジピンおよびアトルバスタチンの併用療法を開示している。

#### 【0029】

ScottらのPCT特許出願番号W09911260はアトルバスタチンおよび降圧剤の併用療法を開示している。

DettmarおよびGibson(英国特許出願番号GB2329334A)はHMG CoAレダクターゼ阻害剤および胆汁酸複合体生成剤からなる血漿中の低濃度リポ蛋白およびコレステロール濃度を減少させるのに有用な治療用組成物を特許請求している。

#### 【0030】

10

20

30

40

50

上記参照文献は疾患を予防または治療するための安全で有効な薬剤を見出すことが引き続き必要であることを示している。

【0031】

併用療法

特に従来の薬物療法に十分に反応しない患者に対して改善された薬物療法が非常に望ましい。さらに、このような病的症状、特に心臓血管に関連する症状、炎症に関連する症状、神経に関連する症状、筋骨格に関連する症状、代謝に関連する症状、内分泌に関連する症状、皮膚に関連する症状およびガンに関連する症状からなる群より選択される症状の罹患率が増加していることは現在のアプローチを替えるまたは補うために最新の治療的介入および戦略が必要であることを示唆している。本発明はこの必要性に関しており、異常脂質血症にかかっているまたはかかりやすい患者集団において内因性鉱質コルチコイド活性により発生または悪化する1種またはそれ以上の前記病的症状を治療するためのHMG CoAレダクターゼ阻害剤である1種またはそれ以上の化合物の使用と組合せたアルドステロンアンタゴニストである1種またはそれ以上の化合物の投与からなる新規な薬物療法を提供する。アテローム性動脈硬化症から生じる病的症状が対象であり、ある態様では心筋梗塞または卒中を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、高血圧症、心不全または血管疾患を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、腎機能障害または終末器官障害を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、糖尿病を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、アルツハイマー病、痴呆または鬱病を予防または治療するために併用療法が使用される。このような療法は同一または関連する疾患を治療するのに2種の薬剤に限定されないが1種またはそれ以上の追加の治療化合物を含有することができ(例えば3剤併用療法)、患者に幾つかのさらなる恩恵をもたらす。

10

20

【0032】

本発明の新規な組合せ薬剤は例えば既刊文献で以前に開示された治療法と比較して改善された効能、改善された効力および/または活性化合物の必要な投与量の減少を示す。

【発明の開示】

【0033】

本発明のいろいろな態様を下記に示す：

1. 治療的に有効な量のアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤を投与することからなる内因性鉱質コルチコイド活性により発生または悪化する患者の1種またはそれ以上の病的症状を治療および/または予防する方法。

30

【0034】

2. 治療的に有効な量のアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤を投与することからなる心臓血管に関連する症状、炎症に関連する症状、神経に関連する症状、筋骨格に関連する症状、代謝に関連する症状、内分泌に関連する症状、皮膚に関連する症状およびガンに関連する症状からなる群より選択される1種またはそれ以上の病的症状の治療法。

【0035】

3. 他の見地において、本発明はアルドステロン受容体アンタゴニストがエプレレノンのようなエポキシ-ステロイド化合物である前記併用療法により1種またはそれ以上の前記症状を治療する方法を提供する。

40

【0036】

4. 他の見地において、本発明はアルドステロン受容体アンタゴニストがスピロラク톤のようなスピロラク톤化合物である前記併用療法により1種またはそれ以上の前記症状を治療する方法を提供する。

【0037】

5. 本発明はさらに1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤を含有する医薬組成物を含む組合せ薬剤に関する。

50

## 【0038】

6. 他の見地において、前記組合せ薬剤はアンタゴニストがエブレノンのようなエボキシ-ステロイド化合物である1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤およびアルドステロン受容体アンタゴニストからなる。

## 【0039】

7. 他の見地において、前記組合せ薬剤はアンタゴニストがスピロラク톤のようなスピロラク톤化合物である1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤およびアルドステロン受容体アンタゴニストからなる。

## 【0040】

8. 本発明はさらに1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤を含有するキットに関する。 10

## 【0041】

9. 本発明はさらに1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤を含有する薬剤の製造に関する。

## 【0042】

本発明の他の面は下記で一部を明らかにし、一部を指摘する。

## 【0043】

好ましい態様の詳細な説明

1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニスト(特に下記化合物からなる特定のグループから選択されるアルドステロン受容体アンタゴニスト)および1種またはそれ以上のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤(特に下記化合物からなる特定のグループから選択されるHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤)の患者への投与は特に異常脂質血症の存在下で内因性鉍質コルチコイド活性により発生または悪化する患者、あるいは異常脂質血症にかかりやすいまたはかかっている患者の1種またはそれ以上の病的症状の予防および/または治療において改善された結果をもたらすことを見出した。特に、本発明は心臓血管に関連する症状、炎症に関連する症状、神経に関連する症状、筋骨格に関連する症状、代謝に関連する症状、内分泌に関連する症状、皮膚に関連する症状およびガンに関連する症状からなる群より選択される1種またはそれ以上の病的症状の治療におけるHMG CoAレダクターゼ阻害剤の使用と組合せたアルドステロン受容体アンタゴニストの使用に関する。アテローム性動脈硬化症から生じる病的症状が対象であり、ある態様では心筋梗塞、卒中または内皮機能障害を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、高血圧症、心不全、左心室肥大または血管疾患を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、腎機能障害または標的臓器障害を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、糖尿病、肥満症、X症候群、悪液質または皮膚疾患を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、アルツハイマー病、痴呆、鬱病、記憶喪失、薬物中毒、薬の離脱症状、鬱病または脳損傷を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、骨粗鬆症または筋力低下を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、関節炎、組織の拒絶反応、敗血症性ショック、アナフィラキシーまたはタバコが誘発する病気を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、血栓症または心不整脈を予防または治療するために併用療法が使用される。他の態様では、組織の増殖性疾患またはガンを予防または治療するために併用療法が使用される。さらに詳しくは、本発明はアルドステロン受容体アンタゴニストがエブレノンのようなエボキシ-ステロイド化合物である前記併用療法により1種またはそれ以上の前記症状を治療することに関する。 20 30 40

## 【0044】

別の態様において、1種またはそれ以上の前記病的症状は前記病的症状を予防または治療するのに有効な投与量で1種またはそれ以上の前記アルドステロン受容体アンタゴニストを投与することからなる単剤療法により治療的または予防的に治療することができる。

## 【0045】

アルドステロン受容体アンタゴニスト

「アルドステロンアンタゴニスト」なる用語は受容体部位でアルドステロンそのものの作用の競合的阻害剤としてアルドステロン受容体と結合してアルドステロンの受容体が関与する活性を調節することができる化合物を意味する。

【0046】

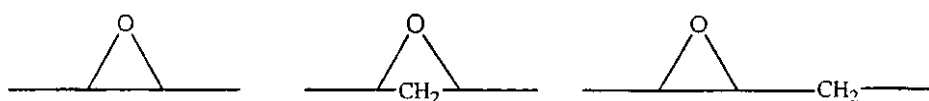
本発明の方法で使用されるアルドステロンアンタゴニストは一般にスピロラクトン型ステロイド化合物である。「スピロラクトン型」なる用語は典型的にはステロイド“D”環でスピロ結合配置を通してステロイド核と結合したラクトン部分からなる構造を意味する。サブクラスのスピロラクトン型アルドステロンアンタゴニスト化合物はエプレレノンのようなエポキシ-ステロイドアルドステロンアンタゴニスト化合物からなる。他のサブクラスのスピロラクトン型アンタゴニスト化合物はスピロノラクトンのような非エポキシ-ステロイドアルドステロンアンタゴニスト化合物からなる。

10

【0047】

本発明の方法で使用されるエポキシ-ステロイドアルドステロンアンタゴニスト化合物は一般にエポキシ型部分で置換されたステロイド核を有する。「エポキシ型」部分なる用語は2個の炭素原子間のブリッジとして酸素原子を有することを特徴とする部分を包含し、その例として次の部分が挙げられる：

【化1】



エポキシエチル    1,3-エポキシプロピル    1,2-エポキシプロピル

20

【0048】

「エポキシ-ステロイド」なる表現で使用される「ステロイド」なる用語は従来の“A”、“B”、“C”および“D”環を有するシクロペンテノ-フェナントレン部分がもたらす核を意味する。エポキシ型部分はシクロペンテノフェナントレン核に何れかの結合または置換可能な位置で結合している、すなわちステロイド核の環の1つと縮合しているか、あるいは環系の環員上で置換される。「エポキシ-ステロイド」なる表現はそれに結合した1個または複数のエポキシ型部分を有するステロイド核を包含する。

30

【0049】

本発明の方法で使用するのに適したエポキシ-ステロイドアルドステロンアンタゴニストはステロイド核の“C”環と縮合したエポキシ部分を有する化合物群を包含する。特に好ましいのは9'Y,11'Y-置換エポキシ部分の存在を特徴とする20-スピロキサン化合物である。下記の化合物1~11は本発明の方法で使用される代表的な9'Y,11'Y-エポキシ-ステロイド化合物である。エプレレノンのようなエポキシ-ステロイドアルドステロンアンタゴニストを使用する特定の利点はこのアルドステロンアンタゴニスト群の鉱質コルチコイド受容体に対する高い選択性である。エプレレノンの優れた選択性はアンドロゲンまたはプロゲステロン受容体のような非鉱質コルチコイド受容体との非選択的結合を示すアルドステロンアンタゴニストにより生じる副作用の減少をもたらす。

40

【0050】

これらのエポキシステロイドはGrobらの米国特許第4,559,332号に記載の方法により製造することができる。9,11-エポキシステロイド化合物およびそれらの塩を製造するための別法はNgらのW097/21720およびNgらのW098/25948に開示されている。

【0051】

【表1】

表 I : アルドステロン受容体アンタゴニスト

化合物 番号	構造式	名称
1		プレグナー-4-エン-7,21-ジカルボン酸, 9,11-エポキシ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, $\gamma$ -ラクトン, メチルエステル, ( $7\alpha,11\alpha,17\beta$ )-
2		プレグナー-4-エン-7,21-ジカルボン酸, 9,11-エポキシ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, ジメチルエステル, ( $7\alpha,11\alpha,17\beta$ )-
3		3' H-シクロプロパ[6,7]プレグナー-4,6-ジエン-21-カルボン酸, 9,11-エポキシ-6,7-ジヒドロ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, $\gamma$ -ラクトン, ( $6\beta,7\beta,11\alpha,17\beta$ )-

10

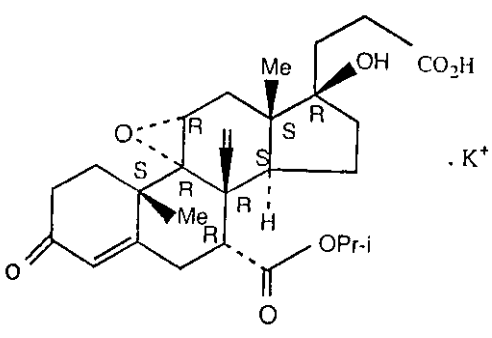
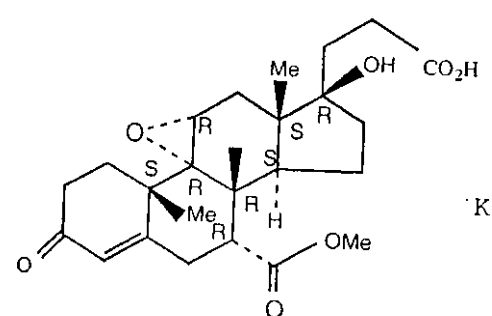
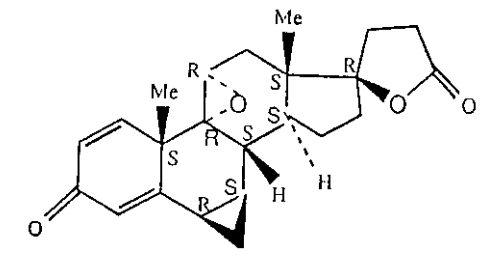
20

30

【 0 0 5 2 】

【 表 2 】



4		<p>プレグナ-4-エン-7,21-ジカルボン酸, 9,11-エポキシ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, 7-(1-メチルエチル)エステル, モノカリウム塩, (7<math>\alpha</math>, 11<math>\alpha</math>, 17<math>\beta</math>)-</p>
5		<p>プレグナ-4-エン-7,21-ジカルボン酸, 9,11-エポキシ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, 7-メチルエチル)エステル, モノカリウム塩, (7<math>\alpha</math>, 11<math>\alpha</math>, 17<math>\beta</math>)-</p>
6		<p>3' H-シクロプロバ[6,7]プレグナ-1,4,6-トリエン-21-カルボン酸, 9,11-エポキシ-6,7-ジヒドロ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, <math>\gamma</math>-ラクトン(6<math>\beta</math>, 7<math>\beta</math>, 11<math>\alpha</math>)-</p>

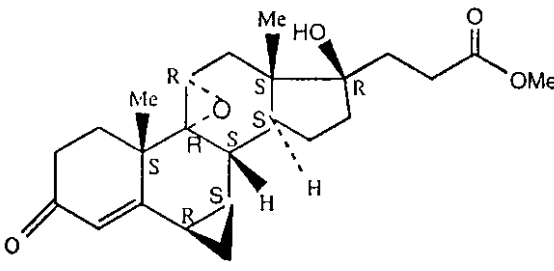
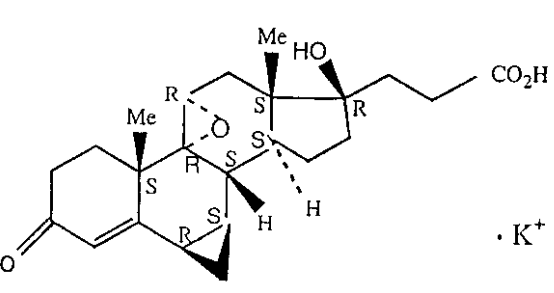
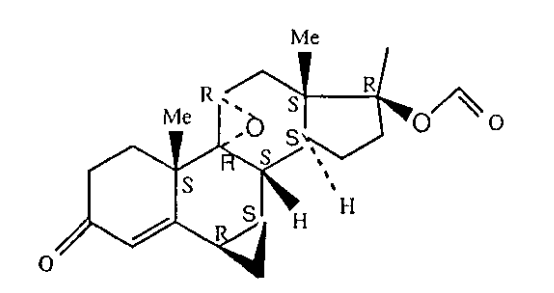
10

20

30

【 0 0 5 3 】

【 表 3 】

7		<p>3' H-シクロプロパ[6,7]プレグナー 4,6-ジエン-21-カルボン酸, 9,11 -エポキシ-6,7-ジヒドロ-17-ヒ ドロキシ-3-オキソ-, メチルエス テル, (<math>6\beta, 7\beta, 11\alpha, 17\beta</math>)-</p>
8		<p>3' H-シクロプロパ[6,7]プレグナー 4,6-ジエン-21-カルボン酸, 9,11 -エポキシ-6,7-ジヒドロ-17-ヒ ドロキシ-3-オキソ-, モノカリウ ム塩, (<math>6\beta, 7\beta, 11\alpha, 17\beta</math>)-</p>
9		<p>3' H-シクロプロパ[6,7]プレグナー 1,4,6-トリエン-21-カルボン酸, 9,11-エポキシ-6,7-ジヒドロ-17 -ヒドロキシ-3-オキソ-, <math>\gamma</math>-ラ クトン(<math>6\beta, 7\beta, 11\alpha, 17\beta</math>)-</p>

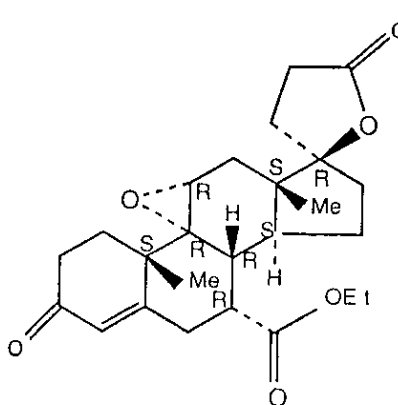
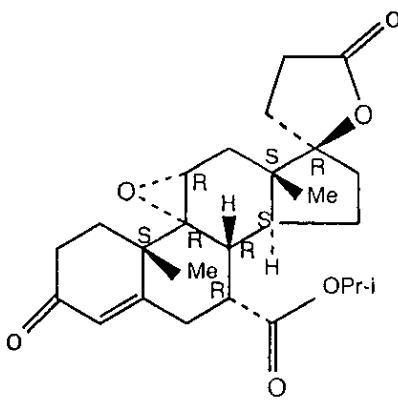
10

20

30

【 0 0 5 4 】

【 表 4 】

10		<p>プレグナ-4-エン-7,21-ジカルボン酸, 9,11-エポキシ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, γ-ラクトン, エチルエステル, (7<math>\alpha</math>,11<math>\alpha</math>,17<math>\beta</math>)-</p>
11		<p>プレグナ-4-エン-7,21-ジカルボン酸, 9,11-エポキシ-17-ヒドロキシ-3-オキソ-, γ-ラクトン, 1-メチルエチルエステル(7<math>\alpha</math>,11<math>\alpha</math>,17<math>\beta</math>)-</p>

10

20

## 【 0 0 5 5 】

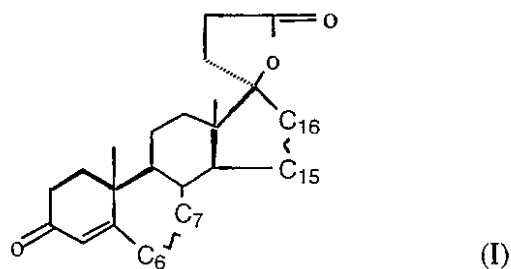
特に重要なのは上記で化合物 1 として示された化合物エブレノン(エポキシメキシレンとしても知られている)である。エブレノンはアルドステロン受容体アンタゴニストであり、アルドステロン受容体に対して例えばスピロノラクトンよりも高い特異性を有する。本発明の方法におけるアルドステロンアンタゴニストとしてのエブレノンの選択は、低い特異性を有するアルドステロンアンタゴニストの使用により生じる女性化乳房のような特定の副作用を減らすのに有益である。

30

## 【 0 0 5 6 】

本発明の方法で使用するのに適した非エポキシ - ステロイドアルドステロンアンタゴニストは式 I

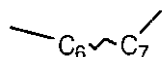
## 【 化 2 】



40

(式中、

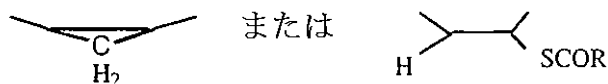
## 【 化 3 】



50

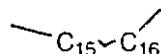
は

【化 4】



であり、R は 5 個以下の炭素原子の低級アルキルであり、そして

【化 5】



10

は

【化 6】



である)

により定義されるスピロラクトン型化合物群を包含する。

【0057】

低級アルキル基は分枝状および非分枝状基、好ましくはメチル、エチルおよびn-プロピルである。

20

【0058】

重要な特定の式 I の化合物は次の化合物である：

7 - アセチルチオ - 3 - オキソ - 4,15 - アンドロスタジエン - [17( - 1') - スピロ - 5'] ペルヒドロフラン - 2' - オン；

3 - オキソ - 7 - プロピオニルチオ - 4,15 - アンドロスタジエン - [17(( - 1') - スピロ - 5')]ペルヒドロフラン - 2' - オン；

6 ,7 - メチレン - 3 - オキソ - 4,15 - アンドロスタジエン - [17(( - 1') - スピロ - 5')]ペルヒドロフラン - 2' - オン；

15 ,16 - メチレン - 3 - オキソ - 4,7 - プロピオニルチオ - 4 - アンドロステン [17( - 1') - スピロ - 5']ペルヒドロフラン - 2' - オン；

30

6 ,7 ,15 ,16 - ジメチレン - 3 - オキソ - 4 - アンドロステン [17( - 1') - スピロ - 5'] - ペルヒドロフラン - 2' - オン；

7 - アセチルチオ - 15 ,16 - メチレン - 3 - オキソ - 4 - アンドロステン - [17( - 1') - スピロ - 5']ペルヒドロフラン - 2' - オン；

15 ,16 - メチレン - 3 - オキソ - 7 - プロピオニルチオ - 4 - アンドロステン - [17( - 1') - スピロ - 5']ペルヒドロフラン - 2' - オン；および

6 ,7 ,15 ,16 - ジメチレン - 3 - オキソ - 4 - アンドロステン - [17( - 1') - スピロ - 5']ペルヒドロフラン - 2' - オン。

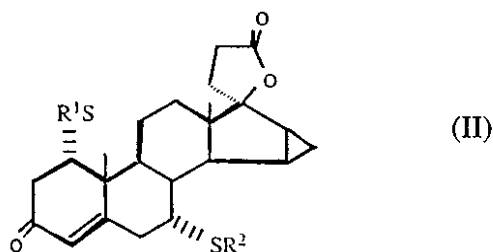
【0059】

式 I の化合物を製造する方法は1978年12月12日に発行された Wiechartらの米国特許第4,1 40 29,564号に開示されている。

【0060】

他の重要な非エポキシ - ステロイド化合物群は式 II

【化 7】



(式中、 $R^1$ は $C_{1-3}$ -アルキルまたは $C_{1-3}$ アシルであり、そして $R^2$ はHまたは $C_{1-3}$ -アルキルである)により定義される。

10

【0061】

重要な特定の式IIの化合物は次の化合物である：

1 - アセチルチオ - 15 , 16 - メチレン - 7 - メチルチオ - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21, 17 - カルボラクトン；および  
15 , 16 - メチレン - 1 , 7 - ジメチルチオ - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21, 17 - カルボラクトン。

【0062】

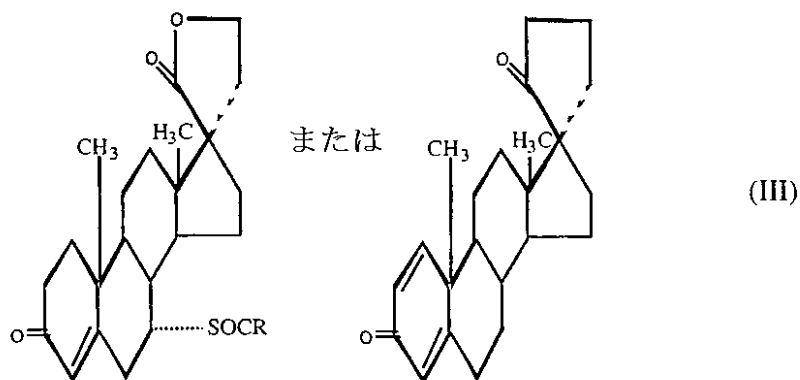
式IIの化合物を製造する方法は1988年12月6日に発行されたNickischらの米国特許第4,789,668号に開示されている。

20

【0063】

さらに他の重要な非エポキシ - ステロイド化合物群は式III

【化8】



30

(式中、Rは低級アルキルであり、好ましい低級アルキル基はメチル、エチル、プロピルおよびブチルである)の構造式により定義される。

【0064】

重要な特定の化合物は次の化合物である：

3 , 21 - ジヒドロキシ - 17 - プレグナ - 5, 15 - ジエン - 17 - カルボン酸 - ラクトン；  
3 , 21 - ジヒドロキシ - 17 - プレグナ - 5, 15 - ジエン - 17 - カルボン酸 - ラクトン3 - アセテート；  
3 , 21 - ジヒドロキシ - 17 - プレグナ - 5 - エン - 17 - カルボン酸 - ラクトン；  
3 , 21 - ジヒドロキシ - 17 - プレグナ - 5 - エン - 17 - カルボン酸 - ラクトン3 - アセテート；  
21 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 17 - カルボン酸 - ラクトン；  
21 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4, 6 - ジエン - 17 - カルボン酸 - ラクトン；  
21 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボン酸 - ラクトン；  
7 - アシルチオ - 21 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 17 - カルボン酸 - ラクトン；および

40

50

7 - アセチルチオ - 21 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 17 - カルボン酸 - ラクトン。

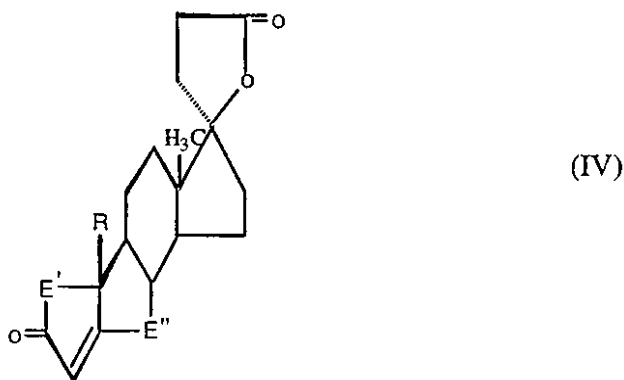
【 0 0 6 5 】

式 III の化合物を製造する方法は 1966 年 6 月 21 日に発行された Patchett らの米国特許第 3,257,390 号に開示されている。

【 0 0 6 6 】

さらに他の重要な非エポキシ - ステロイド化合物群は式 IV

【 化 9 】



10

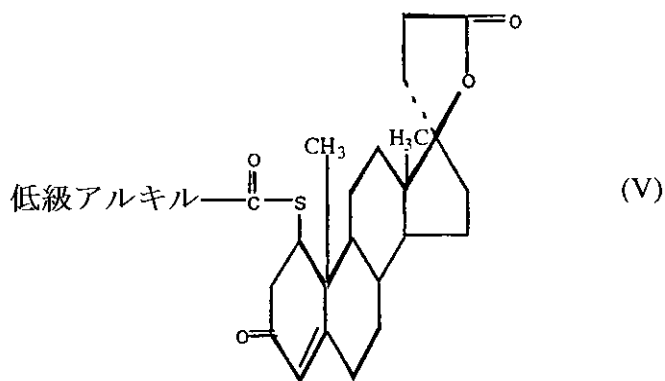
(式中、E' はエチレン、ビニレンおよび (低級アルカノイル) チオエチレン基からなる群より選択され、E'' はエチレン、ビニレン、(低級アルカノイル) チオエチレンおよび (低級アルカノイル) チオプロピレン基からなる群より選択され、R は E' および E'' がそれぞれエチレンおよび (低級アルカノイル) チオエチレン基である場合を除きメチル基であり、その場合の R は水素およびメチル基からなる群より選択され、そして E' および E'' は少なくとも 1 個の (低級アルカノイル) チオ基が存在するように選択される) により表される。

20

【 0 0 6 7 】

好ましい式 IV の非エポキシ - ステロイド化合物群は式 V

【 化 1 0 】



30

により表される。

40

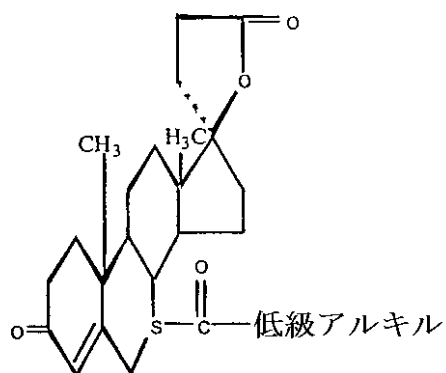
【 0 0 6 8 】

より好ましい式 V の化合物は 1 - アセチルチオ - 17 - (2 - カルボキシエチル) - 17 - ヒドロキシ - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンラクトンである。

【 0 0 6 9 】

他の好ましい式 IV の非エポキシ - ステロイド化合物群は式 VI

【 化 1 1 】



10

により表される。

【0070】

より好ましい式VIの化合物は次の化合物である：

7 - アセチルチオ - 17 - (2 - カルボキシエチル) - 17 - ヒドロキシ - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンラクトン；

7 - アセチルチオ - 17 - (2 - カルボキシエチル) - 17 - ヒドロキシ - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンラクトン；

1,7 - ジアセチルチオ - 17 - (2 - カルボキシエチル) - 17 - ヒドロキシ - アンドロスタ - 4,6 - ジエン - 3 - オンラクトン；

20

7 - アセチルチオ - 17 - (2 - カルボキシエチル) - 17 - ヒドロキシ - アンドロスタ - 1,4 - ジエン - 3 - オンラクトン；

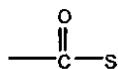
7 - アセチルチオ - 17 - (2 - カルボキシエチル) - 17 - ヒドロキシ - 19 - ノルアンドロスト - 4 - エン - 3 - オンラクトン；および

7 - アセチルチオ - 17 - (2 - カルボキシエチル) - 17 - ヒドロキシ - 6 - メチルアンドロスト - 4 - エン - 3 - オンラクトン。

【0071】

式IV~VIにおいて、「アルキル」なる用語は1~約8個の炭素を含有する直鎖状および分枝状アルキル基を包含する。「(低級アルカノイル)チオ」なる用語は式

【化12】



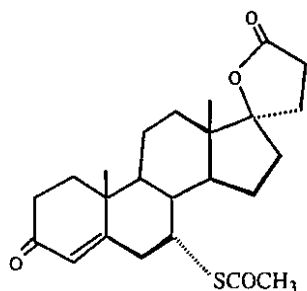
30

の低級アルキル基を包含する。

【0072】

特に重要なのは次の構造式

【化13】



40

を有し、正式名称が“スピロノラクトン”：17 - ヒドロキシ - 7 - メルカプト - 3 - オキソ - 17 - プレグナ - 4 - エン - 21 - カルボン酸 - ラクトンアセテートであるスピロノラクトン化合物である。

【0073】

式IV~VIの化合物を製造する方法は1961年12月12日に発行されたCellaらの米国特許第3, 50

013,012号に開示されている。スピロノラクトンは G. D. Searle & Co.(イリノイ州スコーキー)により 1錠あたり 25mg、50mgおよび 100mgの投与量の錠剤投与形態で「ALDACTONE」という商標名で販売されている。

【0074】

他のステロイドアルドステロンアンタゴニスト群の例はドロスピレノン：[6R-(6,7,8,9,10,13,14,15,16,17)]-1,3',4',6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-ヘキサデカヒドロ-10,13-ジメチルスピロ[17H-ジシクロプロパ[6,7:15,16]シクロペンタ[a]フェナントレン-17,2'(5'H)-フラン]-3,5'(2H)-ジオン(CAS登録番号 67392-87-4)である。ドロスピレノンを製造し、使用方法はGB特許 1550568 1979(優先権 DE 2652761 1976)に開示されている。

10

【0075】

HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤

“HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤”なる用語は酵素HMG Co-Aレダクターゼが触媒する反応の割合を減少させるまたは反応を完全に遮断することができる化合物を意味する。広範囲の構造を包含するHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤は本発明の組合せ薬剤および方法において有用である。このようなHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤は例えば合成的または半合成的に製造された化合物、植物のような自然源から抽出された化合物、あるいは適当な微生物の培養物から真菌代謝物として単離された化合物である。本発明で使用するHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤には表2に記載したHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤(そのジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、塩、互変異性体、共役酸を含む)、および表2のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤のプロドラッグがあるが、これらに限定されない。表2の治療化合物は本発明において酸形態、塩形態、ラセミ体、エナンチオマー、両性イオンおよび互変異性体を含む様々な形態で 사용할ことができる。

20

【0076】

【表5】



表2

化合物および化合物類	特定の代表的化合物の C A S 番号	参照文献
ベンフルオレックス	23602-78-0	ES474498, Servier
フルバスタチン	93957-54-1	EP244364, Sandoz
ロバスタチン	75330-75-5	EP22478, Merck & Co.
プラバスタチン	81093-37-0	DE3122499, Sankyo
シンバスタチン	79902-63-9	EP33538, Merck & Co.
アトルバスタチン	134523-00-5	EP 409281, Warner-Lambert
セリバスタチン	145599-86-6	JP 08073-432, Bayer
ペルバスタチンおよび関 連するベンゾピラン	132017-01-7	EP 380392, Merck KGaA
ZD-9720		W097/06802
ZD-4522 (ロスバスタチンとも呼 ばれる)	147098-20-2(カルシ ウム塩); 147098-18-8(ナトリ ウム塩)	EP 521471 ; Bioorg. Med. Chem., 第5(2)巻, 第437~444頁(1997年); 「将来の薬剤」, 第24(5)巻, 第511 ~513頁(1999年)
BMS 180431	129829-03-4; 157243-11-3	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson および Wrightの J. Med.Chem., 33(11), 2982~ 99(1990年); Bristol-Myers Squibb
NK-104 (ピタバスタチ ンおよびニスバスタチン とも呼ばれる)	141750-63-2	Takano, Kamikubo, Sugihara, Suzuk, OgasawaraのTetrahedron: Assymetry, 4(2), 201~4(1993 年); Nissan Chemical
SR-12313	126411-39-0	SmithKline Beecham
カルバスタチン	125035-66-7	Tobishi Yakuhin Kogyo Co. Ltd.
PD-135022	122548-95-2	Parke-Davis & Co.
クリルバスタチン	120551-59-9	Pan Medica
(カルボキシジヒドロキ シーヘプテニル)-スル ホニルピロール(S-4522 を含む)	148966-78-3, 139993-44-5, 139993-45-6, 139993-46-7, 139993-47-8, 139993-48-9, 139993-49-0, 139993-50-3, 139993-51-4, 139993-52-5, 139993-53-6, 139993-54-7, 139993-55-8, 139993-56-9, 139993-57-0, 139993-58-1, 139993-59-2,	EP 464845 ; Shionogi

10

20

30

40

	139993-60-5, 139993-61-6, 139993-62-7, 139993-63-8, 139993-64-9, 139993-65-0, 139993-66-1, 139993-67-2, 139993-68-3, 139993-69-4, 139993-70-7, 139993-71-8, 139993-72-9, 139993-73-0, 139993-74-1, 139993-75-2, 139993-76-3, 139993-77-4, 139993-78-5, 139993-79-6, 139993-80-9, 140110-63-0, 140128-98-9, 140128-99-0, 140157-62-6	
ジーおよびトリペプチド のボロン類似体	125894-01-1, 125894-02-2, 125894-03-3, 125894-04-4, 125894-05-5, 125894-08-8, 125894-09-9, 125914-96-7	Sood, SoodSpielvogel, Hall の Eur. J. Med. Chem, 25(4), 301~ 8(1990年); ボロンバイオリジカル
ザラゴジン酸	157058-13-4, 157058-14-5, 157058-15-6, 157058-16-7, 157058-17-8, 157058-18-9, 157058-19-0	GB 2270312
セコオキシステロール 類似体(U-88156を含む)	157555-28-7, 157555-29-8	Larsen, Spilman, Yagi, Dith, Hart および Hess の J. Med. Chem, 37(15), 2343~51(1994年); Pharmacia & Upjohn
U-9888; U-20685; U- 51862およびU-71690	39945-32-9	Pharmacia & Upjohn

10

20

30

40

【 0 0 7 8 】

【 表 7 】

ピリドピリミジン(アシテメートを含む)	64405-40-9, 101197-99-3	Hermecz, Meszaros, Vasvari- Debreczy, Hovarth, Viragおよび SiposのHung. Arzneim-Forsch., 29(12), 1833~5(1979年); Mitsubishi University
BMV 22566	129829-03-4	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, ThompsonおよびWrightのJ. Med. Chem., 33(11), 2982~ 99(1990年)
コレストロン	50673-97-7	Raulston, Mishaw, Parish および Schroepfer の Biochem. Biophys. Res. Commun., 71(4), 984~9(1976 年); アメリカンホームプロダクツ
CP-83101	130746-82-6, 130778-27-7	Wint and McCarthy, J. Labelled Compd. Radiopharm., (1988), 25(11), 1289-97; Pfizer
ダルバスタチン	132100-55-1	Kuttar, Windisch, Trivediおよび GolebiowskiのJ. Chromatogr., A, 678(2), 259~63(1994年); Rhone -Poulenc Rorer
ジヒドロメビノリン	77517-29-4	Falck および Yang の Tetrahedron Lett., 25(33), 3563~66 (1984 年); Merck & Co.
DMP-565	199480-80-3	Ko, Trzaskos, Chen, Hauster, BroszおよびSrivastavaの Abstr. Papers Am. Chem. Soc. (第207回学 会, パート1, 1994年10月中旬); Dupont Merck
ピリジルおよびピリミジ ニル-エテニルデスメチ ル-メバロネート(グレ ンバスタチンを含む)	122254-45-9	Beck, Kessler, Baader, Bartmann, Bergmann, Granzer, Jendralla, VonKerekjarto, KrauseらのJ. Med. Chem., 33(1), 52~60(1990年); Hoechst Marion Roussel
GR 95030	157243-22-6	米国特許第 5316765; Glaxo Wellcome
イソキサゾロピリジルー メバロネート, カルボン 酸およびエステル	130581-42-9, 130581-43-0, 130581-44-1, 130581-45-2, 130581-46-3, 130581-47-4, 130581-48-5, 130581-49-6, 130581-50-9, 130581-51-0, 130581-52-1, 130619-07-7,	EP 369323

10

20

30

40

	130619-08-8, 130619-09-9	
6-フェノキシ-3,5-ジ ヒドロキシ-ヘキサン酸 のラクトン	127502-48-1, 13606-66-1, 136034-04-3	Jenderella, Granzer, Von KereGrkjarto, Krause, Schnacht, Baader, Bartmann, Beck, Bergmann らの J. Med. Chem., 34(10), 2962 ~83(1991年); Hoechst Marion Roussel
L 659699	29066-42-0	Chiang, Yang, Heck, Chabalaおよ び ChangのJ. Org. Chem., 54(24), 5708~12(1989年); Merck & Co.
L 669262	130468-11-0	StokkerのJ. Org. Chem., 59(20), 5983~6(1994年); Merck & Co.
メバスタチン	73573-88-3	JP 56051992; Sankyo
パンノリン	137023-81-5	Ogawa, Hasumi, Sakai, Murzkwa および Endo の J. Antibiot., 44(7), 762~7(1991年), Toyoko Noko University
ローソノール	125111-69-5	Cane, Troupe, Chan, Westley Faulknerの「植物化学」, 28(11), 2917~19(1989年); SmithKline Beecham
RP 61969	126059-69-6	EP 326386; Phone-Poulenc Rorer
胆汁酸由来のHMG Co-A レダクターゼ阻害剤 (Na S-2467 および S-2468を含む)		Kramer, Wess, Enhsen, Bock, Falk, Hoffmann, Neckermann, Grantz, SchulzらのBiochim. Biophys. Acta D, 1227(3), 137~ 54(1994年); Hoechst Marion Roussel
SC 32561	76752-41-5	米国特許第4230626号; Monsanto
SC 45355	125793-76-2	EP 329124; 非製造業者
リン含有HMG Co-Aレダ クターゼ阻害剤 (SQ 33600を含む)	133983-25-2	米国特許第5274155号; Bristol- Myers Squibb
6-アリアルオキシメチ ル-4-ヒドロキシテト ラーヒドロピラン-2- オン, カルボン酸および 塩	135054-71-6, 136215-82-2, 136215-83-3, 136215-84-4, 136215-85-5, 136315-18-9, 136315-19-0, 136315-20-3, 136315-21-4, 136316-20-6	EP 418648
アトルバスタチン カルシウム(CI 981)	134523-03-8	Baumann, Butler, Deering, Mennen, Millar, Nanninga, Palmer およびRothの Tetrahedron Lett., 33(17), 2283~4(1992年)

10

20

30

40

メビノリン類似体		EP 245003
ピラノン誘導体		米国特許第4937259号
1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン	16044-43-2	WO 9000897
イソアゾリジン-3,5-ジオン	124756-24-7	EP 321090
CS-514	81181-70-6	DE 3122499
1,10-ビス(カルボキシ-メチルチオ)デカン	32827-49-9	DE 2038835
$\alpha$ , $\beta$ -および $\gamma$ -アルキルアミノフェノン類似体(N-フェニル-ピペラジノプロピオ-フェノンを含む)		HuangおよびHallのEur. J. Med. Chem., 31(4), 281~90(1996年)
3-アミノ-1-(2,3,4-モノニトロ-, モノまたはジハロフェニル)-プロパン-1-オン(3-モルホリノ-またはピペリジノ-1-(3-ニトロフェニル)-プロパン-1-オンを含む)		Huang および HallのArch. Pharm., 329(7), 339~346(1996年)
置換イソキサゾロピリジノン	64769-68-2	米国特許第 4049813号
ピフェニル誘導体		JP 07089898
4-[1-(置換フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-4-イル]メトキシ安息香酸		Watanabe, Ogawa, Ohno, Yano, YamadaおよびShirasakaのEur. J. Med. Chem., 29(9), 675~86(1994年)
ジヒドロキシ(テトラヒドロ-インダゾリル, テトラヒドロシクロペンタピラゾリルまたはヘキサ-ヒドロシクロヘプタ-ピラゾール)-ヘプテノエート誘導体		米国特許第 5134155号
HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤		British Biotech & Japan Tobacco
HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤		Merck & Co.
A-1233		Kitasato University
BAY-w-9533		Bayer
BB-476		British Biotech
BMS-180436		Bristol-Myers Squibb
BMJ-22566		

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

【 表 1 0 】

HMG Co-Aレダクターゼ 阻害剤		Bristol-Myers Squibb
HMG Co-Aレダクターゼ 阻害剤		Ono
HMG Co-Aレダクターゼ 阻害剤, キラル		Chiroscience
HMG Co-Aレダクターゼ 阻害剤, イソキサゾロー ピリジン		Nissan Chemical
HMG Co-Aレダクターゼ 阻害剤, セコ-オキシス テロール		Pharmacia & Upjohn
HMG Co-Aレダクターゼ 阻害剤, チオフェン		Sandoz
HMG Co-Aレダクターゼ 阻害剤, 6-フェノキシ -3,5-ジヒドロキシヘ キサン酸		Hoechst Marion Roussel
ハイポリパミクス (Hypolipaeics)		Warner-Lambert
N-((1-メチルプロピ ル)-カルボニル)-8- (2-(テトラヒドロ-4- ヒドロキシ-6-オキシ -2H-ピラン-2-イル) エチル)-ペルヒドロ イソキノリン		Sandoz
N-(1-オキシドデシル) -4 $\alpha$ ,10-ジメチル-8 -アザートランス-デカ ル-3 $\beta$ -オール		Hoechst Marion Roussel
P-882222		Nissan Chemical
S-853758A		Hoechst Marion Roussel
(S)-4-((2-(4-(4- フルオロフェニル)-5- メチル-2-(1-メチル エチル)-6-フェニル- 3-ピリジニル)-エテニ ル)ヒドロキシ-ホスフ ィニル)-3-ヒドロキシ ブタン酸, ニナトリウム 塩		Bristol-Myers Squibb
SDZ-265859		Sandoz

10

20

30

40

【 0 0 8 2 】

【 表 1 1 】

(4R-(4 $\alpha$ ,6 $\beta$ (E)))-6 -(2-(5-(4-フルオロ フェニル)-3-(1-メチ ル-エチル)-1-(2-ピ リジニルH-ピラゾール -4-イル)エテニル)テ トラ-ヒドロ-4-ヒド ロキシ-2H-ピラン-2 -オン		Warner Lambert
5 $\beta$ -アミノエチル-チ オペンタン酸誘導体		Boehringer Mannheim
6-アミノ-2-メルカプ ト-5-メチルピリミジ ン-4-カルボン酸		North Carolina University
6-フェノキシメチル- および6-フェニルエチ レン-(4-ヒドロキシ- テトラヒドロピラン-2 -オン)類似体		Hoechst Marion Roussel

10

20

## 【0083】

ある態様において、スタチンはメバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ベルバスタチン、ZD - 4522(ロスバスタチンとも呼ばれる)、BMS 180431、NK - 104(ピタバスタチン、ニスバスタチン、イタバスタチンとも呼ばれる)、カルバスタチン、PD - 135022、クリルバスタチン、アシテメート、DMP - 565、グレンバスタチン、L - 659699、L - 669262、S - 2467およびS - 2468からなる群より選択される。

## 【0084】

他の態様において、スタチンは下記の表3に記載したスタチンから選択される。表3で引用された個々の特許文献はこれらのスタチンの製造を記載しており、それぞれ参照により本明細書に加入される。

30

## 【0085】

## 【表12】

表3

化合物番号	一般名	CAS登録番号	化合物の製造に関する特許／ 参照文献
B-1	メバスタチン	73573-88-3	米国特許第3,983,140号
B-2	ロバスタチン	75330-75-5	米国特許第4,231,938号
B-3	シンバスタチン	79902-63-9	米国特許第4,444,784号
B-4	プラバスタチン	81093-37-0	米国特許第4,346,227号
B-5	フルバスタチン	93957-54-1	米国特許第4,739,073号； 米国特許第5,354,772号
B-6	アトルバスタチン	134523-00-5	EP 409281； 米国特許第5,273,995
B-7	セリバスタチン	145599-86-6	米国特許第5,177,080
B-8	ZD-4522(ロスバスタチンとも呼ばれる)	147098-20-2	EP 521471, 実施例7；Bioorg. Med. Chem., 第5(2)巻, 第437～444頁(1997年)；「将来の薬剤」, 第24(5)巻, 第511～513巻(1999年)
B-9	NK-104(ピタバスタチン、ニスバスタチン、イタバスタチンとも呼ばれる)	141750-63-2	EP0304063； CA 1336714

10

20

## 【0086】

他の態様において、スタチンはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ZD-4522(ロスバスタチンとも呼ばれる)およびNK-104(ピタバスタチン、ニスバスタチン、イタバスタチンとも呼ばれる)からなるスタチンの群より選択される。

30

## 【0087】

他の態様において、スタチンはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンおよびZD-4522(ロスバスタチンとも呼ばれる)からなるスタチンの群より選択される。

## 【0088】

他の態様において、スタチンはシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンおよびZD-4522(ロスバスタチンとも呼ばれる)からなるスタチンの群より選択される。

## 【0089】

他の態様において、スタチンはセリバスタチン、ZD-4522(ロスバスタチンとも呼ばれる)およびNK-104(ピタバスタチン、ニスバスタチン、イタバスタチンとも呼ばれる)からなるスタチンの群より選択される。

40

## 【0090】

他の態様において、スタチンはZD-4522(ロスバスタチンとも呼ばれる)およびNK-104(ピタバスタチン、ニスバスタチン、イタバスタチンとも呼ばれる)からなるスタチンの群より選択される。

## 【0091】

他の態様において、スタチンはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンおよびアトルバスタチンからなるスタチンの群より選択される。

## 【0092】

上記したように、本発明の併用療法で有用なアルドステロン受容体アンタゴニストおよび

50



HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤はまた、このような阻害剤のラセミ体および立体異性体、例えばジアステレオマーおよびエナンチオマーを含有することができる。このような立体異性体は慣用の方法を使用して、例えばエナンチオマー出発物質を反応させるか、または本発明の化合物の異性体を分離することにより製造および分離することができる。異性体には幾何異性体、例えば二重結合をはさんだシス異性体またはトランス異性体がある。このような異性体はすべて本発明の化合物に包含される。このような異性体は純粋な形態で、または上記阻害剤と混合して使用することができる。

【0093】

さらに、上記したように、本発明の併用療法で有用なアルドステロン受容体アンタゴニストおよび/またはHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤はプロドラッグとして構成または製剤化することができる。「プロドラッグ」なる用語は患者への投与および続いて起こる吸収の後に薬剤前駆体が生体内で幾つかのプロセス、例えば代謝変換を経て活性種に変換される化合物を包含する。変換プロセスからの他の生成物は体内で容易に処理される。より好ましいプロドラッグは一般に安全なものとして容認されている変換プロセスからの生成物をもたらす。例えば、プロドラッグはアシル化形態の活性化合物である。

10

【0094】

特にヒトへの使用に適しているだけでなく、本発明の併用療法はウマ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ヒツジ、ブタなどのような哺乳動物を含む動物の治療にも適している。

【0095】

結晶性形態の活性化合物

20

各活性化合物について取り扱いが容易な再現性のある形態であり、容易に製造される安定した非吸湿性形態を選択することが特に有用である。実例として、アルドステロンアンタゴニストのエプレレノンについて幾つかの結晶性形態が確認されているが、これらに限定されない。これらにはH型、L型、様々な結晶性溶媒和物および非晶質のエプレレノンがある。これらの形態、これらの形態を製造する方法、および組成物や薬剤の製造におけるこれらの形態の使用は次の公報：WO 98/25948、WO 00/33847、WO 01/41535、WO 01/41770およびWO 01/42272に開示されており、これらは参照により本明細書に加入される。

【0096】

定義

本明細書で使用される「患者」なる用語は治療、観察または実験の対象である動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトを意味する。

30

【0097】

「治療」なる用語はヒトを含む哺乳動物が哺乳動物の症状を直接的または間接的に改善する、例えば病的症状の進行を遅らせる目的で医療処置に付される何れかのプロセス、行為、適用、療法などを意味する。

【0098】

「予防」なる用語は全体として臨床的に明らかな病的症状の発現を予防すること、または個々の前臨床的に明らかな段階の病的症状の発現を予防することを包含する。これらの用語は病的症状を発現するおそれのある患者の予防的処置を包含する。

【0099】

40

「併用療法」なる用語は病的症状を治療するための2種またはそれ以上の治療剤を投与することを意味する。このような投与はこれらの治療剤を実質的に同時に、例えば一定比率の活性成分を有する単一カプセル剤として、または各阻害剤について別々の複数のカプセル剤として同時投与することを包含する。さらに、このような投与は各種の治療剤を連続して使用することを包含する。どちらの場合にも、本治療法は病的症状を治療するのに組合せ薬剤の有益な効果をもたらす。

【0100】

「治療的に有効な」なる表現は別の治療法で典型的に伴なう有害な副作用を回避しながら、病的症状の程度および発生頻度の改善目標を、各薬剤単独の治療を越えて達成する各薬剤の量を意味する。

50

## 【0101】

「薬学的に許容しうる」なる用語は本明細書では形容詞的に使用され、修飾した名詞が医薬品として使用するのに適していることを意味する。薬学的に許容しうるカチオンには金属イオンおよび有機イオンがある。より好ましい金属イオンには適当なアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩および他の生理学的に許容しうる金属イオンがあるが、これらに限定されない。典型的なイオンには通常の価数のアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛がある。好ましい有機イオンにはプロトン化第3アミンおよび第4アンモニウムカチオン、例えばトリメチルアミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインがある。典型的な薬学的に許容しうる酸には塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、ギ酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、クエン酸、イソクエン酸、コハク酸、乳酸、グルコン酸、グルクロン酸、ピルビン酸、オキサロ酢酸、フマル酸、プロピオン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸などがあるが、これらに限定されない。使用される特定の塩は医薬品の活性物質の化学構造に依存する。薬学的に許容しうる塩を選択する方法は関連技術でよく知られており、また標準テキストおよび参考書、例えばP. H. Stahlらの「IUPAC薬用塩ハンドブック」, Wiley-VCH(2002年)に記載されており、これは参照により本明細書に加入される。

10

## 【0102】

## 作用機構

本発明の併用療法について特定の作用機構に固執することなく、これらの選択されたアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤を組合せて投与することはこれらの2種の異なる薬剤に対する組織および/または臓器の相互に関連する同時反応：アルドステロンアンタゴニストに反応してアルドステロンが刺激する遺伝効果の著しいダウンレギュレーションおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤に反応してコレステロールおよび様々な中間体のデノボ合成の強力な阻害から有効であると仮定される。相互に関連する機構の限定されない例はHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤によるアルドステロン前駆体のコレステロールの減少を通してのアルドステロン合成の減少である。このような効果はアルドステロン受容体アンタゴニストの治療的使用に対して共同の利益をもたらす。アルドステロンアンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤間の治療的相互作用の他の機構は血清LDLおよび高血圧症の減少と共同してこれらの薬剤の抗炎症作用から生じ、それはアテローム性動脈硬化症に関連する疾患の治療または予防において追加的な治療上の利益をもたらす。

20

30

## 【0103】

## 併用療法の利点

本発明の選択されたアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤は共同して作用して1つを越える追加的な利益をもたらす。例えば、アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の組合せの投与はアテローム性動脈硬化症の多数の危険因子、例えば高いLDL値、高いアルドステロン値、高血圧、内皮機能障害、プラークの形成および破裂などの病的症状のほぼ同時の軽減をもたらすことができる。

40

## 【0104】

本発明の方法はまた、当該技術分野で知られている慣用の方法と比べて副作用が減少した病的症状の有効な予防および/または治療を提供する。例えば、HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の投与は横紋筋融解症(rhabdomyocytis)、肝酵素の上昇、便秘、腹痛、消化不良、下痢、熱、鼓腸、頭痛、筋疾患、副鼻腔炎、咽頭炎、筋肉痛、関節痛、無力症および背痛のような副作用をもたらすが、これらに限定されない。横紋筋融解症(筋肉痛)および肝酵素(例えばトランスアミナーゼ)の上昇は殆どHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤について最高の推奨投与量でより頻繁に生じる。本発明の併用療法においてHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の投与量を慣用の単剤療法の投与量より低くすることは例えばHMG Co-Aレダ

50

クターゼ阻害剤の単剤療法の投与に伴う副作用プロファイルと比べて本発明の併用療法に伴う副作用プロファイルを最小限にする、または無くすこともある。

【0105】

定期的な、典型的には6ヶ月毎の肝酵素試験はHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤による単剤療法を受けている患者のための常法である。本発明の併用療法は肝酵素の上昇を最小限にする、または無くすために、本発明の併用療法を受けている患者の肝酵素試験はHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の単剤療法よりもかなり低い頻度で中止または必要とされる。HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤に伴う副作用は典型的に投与量に依存するため、それらの発生率はより高い投与量で増加する。したがって、より低い有効量のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤は単剤療法のより高い投与量のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤で観察されるものより少ない副作用をもたらす、またはこのような副作用の程度を軽減する。さらに、アルドステロンアンタゴニストの使用は腹水生成および肝線維症を含む肝機能障害の予防または治療において直接の利益をもたらす。

10

【0106】

本発明の併用療法の他の利点には比較的早い治療効果発現および比較的長い作用時間をもたらす選択されたアルドステロン受容体アンタゴニスト群の使用があるが、これらに限定されない。例えば、選択されたアルドステロン受容体アンタゴニストの1つの単独投与は鉍質コルチコイド受容体活性化の持続した遮断をもたらすようにアルドステロン受容体と結合したままである。本発明の併用療法の他の利点には非鉍質コルチコイド受容体、例えばアンドロゲンまたはプロゲステロン受容体との非選択的結合を示すアルドステロンアンタゴニストにより引き起こされる副作用が減少した、非常に選択的なアルドステロンアンタゴニストとして作用するエプレレノンなどのエポキシ - ステロイドアルドステロンアンタゴニストのような選択されたアルドステロン受容体アンタゴニスト群の使用があるが、これらに限定されない。

20

【0107】

投与および治療の方法

アルドステロン受容体アンタゴニストの投与

本発明の方法において投与されるアルドステロンアンタゴニストの量および投与方法は患者の年齢、体重、性別および病状、病的症状の程度、投与の経路および頻度、並びに使用される特定のアルドステロンアンタゴニストを含む様々な要因に依存し、幅広く変動する。患者に投与される1日の投与量は約0.001~30mg/kg体重、または約0.005~約20mg/kg体重、または約0.01~約15mg/kg体重、または約0.05~約10mg/kg体重、または約0.01~5mg/kg体重が適当である。ヒト患者に投与されるアルドステロンアンタゴニストの量は典型的に約0.1~2000mg、または約0.5~500mg、または約0.75~250mg、または約1~100mgの範囲である。患者において実質的な利尿および/または降圧作用をもたらさないアルドステロンアンタゴニストの1日の投与量は特に本発明の方法に包含される。1日の投与量は1日に1~4回の分割量にして投与することができる。

30

【0108】

医薬組成物の投与単位形態は典型的に例えば10、20、25、37.5、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350または400mgのアルドステロン受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノンを含む。好ましい投与単位形態は約25、50、100または150mgの微粉碎エプレレノンを含む。投与単位形態は特定の1日量を達成するために使用される所望の投与回数となるように選択することができる。投与される医薬組成物の投与単位形態の量および症状または疾患を治療するための投与方法はよく知られているように患者の年齢、体重、性別および病状、症状または疾患の程度、投与の経路および頻度を含む様々な要因に依存し、幅広く変動する。

40

【0109】

アルドステロンアンタゴニストの投与量は血圧または適当な代用マーカー(例えばナトリウム利尿ペプチド、エンドセリンおよび下記で説明される他の代用マーカー)の測定に基づいて決定および調整することができる。本発明の方法の効力を測定するために、アルド

50

ステロルアンタゴニスト投与後の血圧および／または代用マーカーの値をアルドステロルアンタゴニスト投与前の相当する基準値と比較し、必要に応じて力価測定することができる。本法において有用な代用マーカーの例は腎臓病および心臓血管疾患の代用マーカーであるが、これらに限定されない。

#### 【0110】

##### 予防的投与

炎症に関連する心臓血管疾患の診断前にアルドステロルアンタゴニストを予防的に投与し、また患者が炎症に関連する心臓血管疾患にかかりやすい期間中にアルドステロルアンタゴニスト投与を継続することは有利である。したがって、著しい臨床的所見がないにも関わらず病的症状にかかりやすい個体にアルドステロルアンタゴニスト化合物を予防的に投与することができる。このようなアルドステロルアンタゴニストの予防的投与量は特定の病的症状を治療するために使用される投与量より低い、そうする必要はない。

10

#### 【0111】

##### 心臓血管の病気への投与

心臓血管機能の病気を治療するための投与はナトリウム利尿ペプチドの血中濃度の測定に基づいて決定および調整することができる。ナトリウム利尿ペプチドは心臓血管、腎臓および内分泌の恒常性において多様な作用を示す構造的に同じであるが遺伝的に異なるペプチド群である。心房性ナトリウム利尿ペプチド(“ANP”)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(“BNP”)は心筋細胞由来であり、またC型ナトリウム利尿ペプチド(“CNP”)は内皮細胞由来である。ANPおよびBNPは3',5'-サイクリックグアノシン酸(cGMP)を介してナトリウム利尿、血管拡張、レニン阻害、抗有糸分裂生起および弛緩特性に関与するナトリウム利尿ペプチド-A受容体(“NPR-A”)と結合する。血中ナトリウム利尿ペプチド濃度、特に血中BNP濃度の上昇は一般に血液量が増加した状態で急性心筋梗塞のような血管障害後の患者にみられ、梗塞後、長期間にわたって上昇したままである(UusimaaらのInt. J. Cardiol., 69, 5~14(1999年))。

20

#### 【0112】

アルドステロルアンタゴニスト投与前に測定した基準値と比較したナトリウム利尿ペプチド濃度の低下はアルドステロルの病的症状の軽減を示し、そのため病的症状の阻害と相関関係がある。したがって、望ましいナトリウム利尿ペプチドの血中濃度をアルドステロルアンタゴニスト投与前の相当する基準値と比較して病的症状の治療における本発明の方法の効力を測定することができる。このようなナトリウム利尿ペプチド濃度の測定に基づいて、アルドステロルアンタゴニストの投与量を調整して心臓血管の病的症状を軽減することができる。同様に、心臓の病気もまた確認することができ、適当な投与量を循環および尿中cGMP濃度に基づいて決定することができる。血漿中cGMP濃度の増加は平均動脈圧の低下と平行する。cGMPの尿中排泄の増加はナトリウム利尿と相関関係がある。

30

#### 【0113】

心臓の病気はまた、駆出率の低下、あるいは心筋梗塞、心不全または左心室肥大の存在により確認することができる。左心室肥大は心エコー図または磁気共鳴画像により確認し、治療の進行および投与量の適切性を監視するために使用することができる。

#### 【0114】

したがって、他の本発明の態様において、本発明の方法はナトリウム利尿ペプチド濃度、特にBNP濃度を低下させ、それにより関連する心臓血管の病気を治療するために使用することができる。

40

#### 【0115】

##### 腎臓の病気への投与

腎機能の病気を治療するための投与はタンパク尿、微量アルブミン尿、減少した糸球体ろ過量(GFR)または減少したクレアチニークリアランスの測定に基づいて決定および調整することができる。タンパク尿は24時間蓄尿中に0.3g以上の尿タンパク質が存在することにより確認される。微量アルブミン尿は免疫測定可能な尿中アルブミンの増加により確認される。このような測定に基づいて、アルドステロルアンタゴニストの投与量を調整して

50

腎臓の病的症状を軽減することができる。

【0116】

神経疾患への投与

神経障害、特に末梢神経障害は感覚障害または感覚運動能力の神経学的検査により確認し、それに基づいてその投与量を調整することができる。

【0117】

網膜 / 眼の病気への投与

網膜症は眼部検査により確認し、それに基づいてその投与量を調整することができる。

【0118】

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の投与

本発明の併用療法で有用な選択されたHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の投与量は典型的に1日あたり約0.001mg ~ 約1,000mg程度、または1日あたり約0.01mg ~ 約500mg、または1日あたり約0.05 ~ 約100mgである。選択された各HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の好ましい1日量は典型的にそのHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤による慣用の単剤療法で推奨される投与量より低い。このような慣用的に推奨される単剤療法の投与量の例はアトルバスタチン(例えばLIPITOR(登録商標))では約10 ~ 80mg; シンバスタチン(例えばZOCOR(登録商標))では約5 ~ 80mg; プラバスタチン(例えばPRAVACHOL(登録商標))では約10 ~ 40mg; ロバスタチン(例えばMEVACOR(登録商標))では約20 ~ 80mg; セリバスタチン(例えばBAYCOL(登録商標))では約0.2 ~ 0.4mg; そしてフルバスタチン(例えばLESCOL(登録商標))では約20 ~ 80mgである。

10

20

【0119】

しかしながら、各患者に対する特定の投与量は使用する特定の阻害剤の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、治療食、投与時間、排泄率、選択された阻害剤の組合せ、治療する特定の症状または疾患の程度および投与形態を含む様々な要因に依存することは理解されよう。適当な投与量は試験で決定することができる。しかしながら、アルドステロン受容体アンタゴニストとHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の割合(重量 / 重量)は典型的に約1 : 100 ~ 約100 : 1、または約1 : 3 ~ 約50 : 1、または約1 : 2 ~ 約20 : 1、または約1 : 2 ~ 約10 : 1の範囲である。

【0120】

各薬剤の1日の総投与量は単回投与またはバランスのとれた分割量による多数回投与で患者に投与することができる。分割量は1日に2 ~ 6回投与することができる。投与形態は所望の結果を得るのに有効な即効性形態または持効性形態である。所望ならば、アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤を含有する単回投与形態を使用することができる。

30

【0121】

投与方法

上記したように、本発明の組合せ薬剤および組成物を使用して病的症状を予防、治療、軽減または改善する投与方法は様々な要因に従って選択される。これらの要因には患者の種類、年齢、体重、性別、治療食および病状、疾患の種類および程度、投与経路、使用する特定の阻害剤の活性、効力、薬物動態学および毒物学的特性のような薬理学的考察、ドラッグデリバリーシステムが使用されるかどうか、さらに阻害剤が他の成分と一緒に投与されるかどうかがある。したがって、実際に使用される投与方法は幅広く変動するために上記の好ましい投与方法から逸脱することもある。

40

【0122】

高脂血の症状または疾患にかかっている患者の初期治療は上記の投与量で開始することができる。治療は一般に高脂血の症状または疾患が抑制される、または無くなるまで数週間から数ヶ月または数年にわたって必要に応じて継続される。併用療法の有効性を判断するために、本明細書で開示した組合せ薬剤または組成物を使用する治療を受けている患者を例えば特定の心臓血管疾患の治療において当該技術分野でよく知られている方法により血圧、駆出率、血清LDLまたは全コレステロール濃度を測定して定期的に監視することがで

50

きる。このようなデータの連続分析は、最適な有効量の各種阻害剤がいつでも投与されまた治療期間を決定できるように、治療中に治療法の修正を可能にする。このようにして、治療法/投与スケジュールは、全体として十分な有効性を示す最低量のアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤が投与され、また投与が高脂血症症状をうまく治療する必要がある限り継続されるように、治療過程中に合理的に修正することができる。

#### 【0123】

併用療法において、アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の投与は別個の製剤として連続的に行なうことができ、あるいは単一製剤または別個の製剤の同時投与により達成することができる。投与は適当な経路により達成することができ、経口投与が好ましい。有利には、使用される投与単位は1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび1種またはそれ以上のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤を上記の量で含有する。

10

#### 【0124】

経口投与する場合の投与は、毎日の単回投与、終日にわたる間隔をあけた複数回投与、1日おきの単回投与、数日おきの単回投与を要求する投薬計画、または他の適当な投薬計画により行なわれる。併用療法で使用されるアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤は、実質的に同時の経口投与に適した複合投与形態または別個の投与形態のいずれかで同時に投与することができる。アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤はまた連続的に投与することができ、各阻害剤は2段階の摂取を要求する投薬計画により投与される。したがって、投薬計画はこれらの別個の活性薬剤の相隔たる摂取によるアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の連続投与を要求することができる。複数段階摂取の間隔は各活性薬剤の特性、例えば阻害剤の効力、溶解度、生体利用性、血漿中の半減期および動力学的特性、並びに患者の年齢および症状に応じて数分間から数時間の範囲である。投与のタイミングもまた、それらのピーク濃度の時に最適に阻害されるアルドステロンのような薬剤の病的症状に対する24時間周期または他のリズムに依存する。投与が同時、実質的に同時または連続投与の何れであろうと併用療法は経口経路によるアルドステロン受容体アンタゴニストの投与および静脈内経路によるHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤の投与を要求する投薬計画を含む。これらの活性薬剤が経口または静脈内経路により別々にまたは一緒に投与される場合、このような活性薬剤はそれぞれ薬学的に許容しうる賦形剤、希釈剤または他の構成成分からなる適当な医薬製剤中に含まれる。適当な薬学的に許容しうる製剤は上記の通りである。

20

30

#### 【0125】

組合せ薬剤および組成物

本発明はさらに1種またはそれ以上のアルドステロン受容体アンタゴニストおよび1種またはそれ以上のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤を含有する医薬組成物などの組合せ薬剤に関する。ある態様において、本発明は第1量のアルドステロン受容体アンタゴニストまたはその薬学的に許容しうる塩、エステルまたはプロドラッグ；第2量のHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤またはその薬学的に許容しうる塩、エステル、共役酸またはプロドラッグ；および薬学的に許容しうる担体を含有する。好ましくは、阻害剤の第1量および第2量は全体で阻害剤の治療的に有効な量である。組成物の製造において使用される好ましいアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤は上記の通りである。本発明のアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤を含有する組合せ薬剤および組成物は、これらの阻害剤を体内の作用部位と接触させる何れかの手段により、前記のような病的症状を予防および/または治療するために投与することができる。

40

#### 【0126】

上記の病的症状を予防または治療するために、投与される組合せ薬剤は本質的に阻害剤化合物からなる。別法として、薬学的に許容しうる塩は、親化合物と比べて水に対する溶解

50

度が大きいため特に医療用に適している。

【0127】

本発明の組合せ薬剤はまた、薬学的に許容しうる担体と一緒に医薬組成物の形態で存在することができる。担体は組成物の他の成分と適合するという意味で許容しうるものでなければならず、受容者にとって有害なものであってはならない。担体は固体、液体または両方であり、好ましくは化合物と一緒に単位投与組成物、例えば0.05重量%～95重量%の活性化合物を含有する錠剤として製剤化される。本発明で有用な他の化合物などの他の薬理的に活性な物質がさらに存在してもよい。本発明の医薬組成物は製薬学分野でよく知られている方法により、例えば各成分を混合することにより製造することができる。

【0128】

本発明の組合せ薬剤および組成物は、薬剤に関連して使用することができる任意の慣用の手段により投与することができる。アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の経口デリバリーが一般に好ましい(例えばHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤が非経口的に投与される場合でも本発明の方法はまだ有効である)。所望の生物学的効果を達成するのに必要な組合せ薬剤または組成物中における各阻害剤の量は、治療法に関して下記で説明されるものを含む幾つかの要因に依存する。

【0129】

経口的に投与可能な単位投与製剤、例えば錠剤またはカプセル剤は例えば約0.1～約2000mg、または約0.5mg～約500mg、または約0.75～約250mg、または約1～約100mgのアルドステロン受容体アンタゴニスト、および/または約0.01～約500mg、または約0.75mg～約100mg、または約0.1～約50mgのHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤を含有する。

【0130】

本発明のアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の経口デリバリーには、幾つかの機構により胃腸管に薬剤を即時に、長期間または持続して送達する当該技術分野でよく知られているような製剤がある。即時デリバリー製剤には経口液剤、経口懸濁剤、急速に溶解する錠剤またはカプセル剤、崩壊錠剤などがあるが、これらに限定されない。長期間または持続するデリバリー製剤は小腸の変化するpHに基づく投与形態からのpH感受性放出、錠剤またはカプセル剤の遅い浸食、製剤の物理的特性に基づく胃内保持、腸管の粘膜内層への投与形態の生体接着、または投与形態からの活性物質の酵素的放出を特徴とするが、これらに限定されない。目的とする効果は、投与形態の操作により活性物質の分子が作用部位に送達する時間を延長することである。したがって、腸溶コーティング製剤および腸溶コーティング放出制御製剤は本発明の範囲内である。適当な腸溶コーティングにはセルロースアセートフタレート、ポリビニルアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースフタレート、並びにメタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルのアニオン性ポリマーがある。

【0131】

経口投与に適した医薬組成物は、それぞれ所定量の少なくとも1種の本発明の化合物を含有する個別単位、例えばカプセル剤、カシェ剤、トローチ剤または錠剤；粉末または顆粒剤；水性または非水性液体中の液剤または懸濁剤；あるいは水中油型または油中水型乳剤として存在することができる。記載されたように、このような組成物は、阻害剤および担体(1種またはそれ以上の副成分を構成する)を結合させる工程を含む適当な製薬法により製造することができる。一般に、本組成物は阻害剤を液体もしくは微粉固体の担体または両方と、均一かつ密接に混合し、次に必要に応じて製品を造形することにより製造される。例えば、錠剤は阻害剤の粉末または顆粒を場合により1種またはそれ以上の副成分と一緒に圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤はさらさらした形態の化合物、例えば粉末または顆粒を場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および/または界面活性剤/分散剤と混合して適当な機械で圧縮することにより製造することができる。成形錠剤は例えば粉末化合物を適当な機械で成形することにより製造することができる。

【0132】

10

20

30

40

50

経口投与用液体投与形態には、当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む薬学的に許容しうる乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤がある。このような組成物はさらに補助剤、例えば湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、芳香剤および香料を含むしてもよい。

【0133】

口腔内(舌下)投与に適した医薬組成物には味の付いた基剤、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカント中で本発明の化合物を含むトローチ剤、並びにゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアのような不活性基剤中で阻害剤を含むパステル剤がある。

【0134】

何れの場合にも、投与される単一投与形態を製造するために担体物質と混合されるアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の量は治療する宿主および特定の投与方法に応じて変動する。経口投与用固体投与形態には、本発明の阻害剤を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、ラクトースまたはスターチと混合して含む、上記のカプセル剤、錠剤、丸剤、粉末および顆粒剤がある。このような投与形態はさらに、通常の実務のように不活性希釈剤以外の追加物質、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を含むしてもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その投与形態はさらに緩衝剤を含むしてもよい。錠剤および丸剤はさらに腸溶コーティングを施すことができる。

【0135】

薬学的に許容しうる担体は上記のものなどをすべて包含する。有効な製剤および投与方法に関する上記考察は当該技術分野でよく知られており、標準テキストに記載されている。薬物の製剤化は例えばHoover, John E. の「レミントンの医薬サイエンス」、マック出版社、ペンシルベニア州イーストン(1975年)；Liebermanらの「薬用投与形態」、マーセルデッカー、ニューヨーク州ニューヨーク(1980年)；およびKibbeらの「薬用賦形剤のハンドブック(第3版)」、米国薬剤師会、ワシントン(1999年)で検討されている。

【0136】

【表13】

10

20



表4：併用療法の例

アルドステロン受容体アンタゴニスト	HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤 (化合物番号-表3)
エブレレノン	B-1
エブレレノン	B-2
エブレレノン	B-3
エブレレノン	B-4
エブレレノン	B-5
エブレレノン	B-6
エブレレノン	B-7
エブレレノン	B-8
エブレレノン	B-9
スピロノラクトン	B-1
スピロノラクトン	B-2
スピロノラクトン	B-3
スピロノラクトン	B-4
スピロノラクトン	B-5
スピロノラクトン	B-6
スピロノラクトン	B-7
スピロノラクトン	B-8
スピロノラクトン	B-9

10

20

30

40

50

## 【0137】

## キット

本発明はさらに、上記の治療法および/または予防法の実施で使用するのに適したキットを包含する。ある態様において、キットは1種またはそれ以上の前記アルドステロン受容体アンタゴニストからなる第1投与形態および表2または表3に記載のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤からなる第2投与形態を本発明の方法を実施するのに十分な量で含有する。好ましくは、第1投与形態および第2投与形態は共に、病的症状の予防および/または治療のための治療的に有効な量の阻害剤を含有する。他の態様において、キットはアルドステロン受容体アンタゴニストのエブレレノンからなる第1投与形態およびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤からなる第2投与形態を含有する。好ましい態様において、キットはアルドステロン受容体アンタゴニストのエブレレノンからなる第1投与形態および表2に記載のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤からなる第2投与形態を含有する。より好ましい態様において、キットはアルドステロン受容体アンタゴニストのエブレレノンからなる第1投与形態および表3に記載のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤からなる第2投与形態を含む。他の態様において、キットはアルドステロン受容体アンタゴニストのスピロノラクトンからなる第1投与形態およびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤からなる第2投与形態を含む。好ましい態様において、キットはアルドステロン受容体アンタゴニストのスピロノラクトンからなる第1投与形態および表2に記載のHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤からなる第2投与形態を含む。より好ましい態様において、キットはアルドステロン受容体アンタゴニストのスピロノラクトンからなる第1投与形態および表3に記載のHMG Co-Aレダクターゼ阻害

剤からなる第2投与形態を含有する。

【0138】

次の実施例により本発明の様々な態様を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【実施例1】

【0139】

治療的処置

前記病的症状を治療または予防するためにアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤を両方別々にまたは組合せて使用した場合の効力を証明するには数多くのよく知られている試験管内および生体内試験スキームおよびプロトコルが有用である。試験スキームおよびプロトコルの制限されない例は下記の参考文献に記載されており、それらは参照により本明細書に加入される。

10

【0140】

PittらのNEJM 341, 709~717(1999年)

PittらのCardiovasc Drug Ther., 15, 79~87(2001年)

De GasparoらのJ Pharm. Exp. Ther., 240, 650~656(1986年)

Blazer-YostらのAm. J. Physiol., 272, C1928~C1935(1997年)

VijanらのJ. Gen. Intern. Med., 12, 567~580(1997年)

Gentileらの「糖尿病、肥満症および代謝」, 2, 355~362(2000年)

Sheng-FangらのAm. J. Cardiol., 86, 514~518(2000年)

20

JickらのLancet 356, 1627~1631(2000年)

AlbertらのJAMA 286, 64~70(2001年)

RidkerらのNEJM 344, 1959~1965(2001年)

WangらのJAMA 283, 3211~3216(2000年)

MeierらのJAMA 283, 3205~3210(2000年)

SugiyamaらのBiochem. Biophys. Res. Commun., 271, 688~692(2000年)

Mundyらの「サイエンス」, 286, 1946~1949 (1999年)

XiaoらのJ Endocrinol., 165, 533~536(2000年)

米国特許第5,730,992号、米国特許第5,932,587号、米国特許第6,180,597号

WO 00/69446、WO 00/69445、WO 00/45818、WO 00/45817、WO 99/66930、

30

WO 99/11260、WO 01/34132、WO 00/51642

【実施例2】

【0141】

組成物

本発明の組合せ薬剤および組成物は、薬剤に関連して使用することができる慣用の手段により投与することができる。アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の経口デリバリーが一般に好ましい(例えばHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤が非経口的に投与される場合でも、本発明の方法はまだ有効である)。所望の生物学的効果を達成するのに必要な組合せ薬剤または組成物中における各阻害剤の量は患者の年齢、体重および身体的/医学的状态を含む幾つかの要因に依存する。医薬組成物の制限されない例は下記の参考文献に記載されており、それらは参照により本明細書に加入される。

40

WO 01/41770、WO 00/33847

【実施例3】

【0142】

医薬組成物

表X-1に記載の組成を有する120mgの錠剤は、湿式造粒法を使用して製造することができる：

【表14】

表X-1

成分	重量(mg)
エプレレノン	25
プラバスタチン	20
ラクトース	54
微結晶性セルロース	15
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤の総重量	120

10

【実施例4】

【0143】

医薬組成物

表X-2に記載の組成を有する120mgの錠剤は、直接圧縮法を使用して製造することができる：

20

【表15】

表X-2

成分	重量フラクション(mg)
エプレレノン	25
プラバスタチン	5
ラクトース	69.5
微結晶性セルロース	15
コロイド状二酸化ケイ素	0.5
タルク	2.5
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	0.5
錠剤の総重量	120

30

【実施例5】

【0144】

医薬組成物

表X-3に記載の組成を有する120mgの錠剤は、湿式造粒法を使用して製造することができる：

40

【表16】

表X-3

成分	重量(mg)
エプレレノン	25
シンバスタチン	20
ラクトース	54
微結晶性セルロース	15
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤の総重量	120

10

【実施例6】

【0145】

医薬組成物

表X-4に記載の組成を有する120mgの錠剤は、直接圧縮法を使用して製造することができる：

20

【表17】

表X-4

成分	重量フラクション(mg)
エプレレノン	25
シンバスタチン	5
ラクトース	69.5
微結晶性セルロース	15
コロイド状二酸化ケイ素	0.5
タルク	2.5
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	0.5
錠剤の総重量	120

30

【実施例7】

【0146】

医薬組成物

表X-5に記載の組成を有する120mgの錠剤は、湿式造粒法を使用して製造することができる：

40

【表18】

表X-5

成分	重量(mg)
エプレレノン	25
アトルバスタチン	10
ラクトース	64
微結晶性セルロース	15
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤の総重量	120

10

【実施例8】

【0147】

医薬組成物

表X-6に記載の組成を有する105mgの錠剤は、直接圧縮法を使用して製造することができる：

20

【表19】

表X-6

成分	重量フラクション(mg)
エプレレノン	10
アトルバスタチン	2.5
ラクトース	72
微結晶性セルロース	15
コロイド状二酸化ケイ素	0.5
タルク	2.5
クロスカルメロースナトリウム	2
ステアリン酸マグネシウム	0.5
錠剤の総重量	105

30

【実施例9】

【0148】

アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の製造  
アルドステロン受容体アンタゴニストまたはHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の合成法はよく知られており、数多くの既刊文献に記載されている。合成スキームおよびプロトコルの制限されない例は下記の参考文献に記載されており、それらは参照により本明細書に加入される。

40

【0149】

アルドステロン受容体アンタゴニスト：

米国特許第4,559,332号、米国特許第4,129,564号、米国特許第4,789,668号、米国特許第3,257,390号、米国特許第3,013,012号、GB 1550568

WO 97/21720、WO 98/25948

50

HMG Co - Aレダクターゼ阻害剤：

ES 474498 EP 244364 EP 22478、DE 3122499、EP 33538、  
EP 409281、JP 08073-432、EP 380392、WO 97 / 06802、EP 521471、  
Bioorg. Med. Chem., 5(2), 第437～444頁(1997年)

「将来の薬剤」, 24(5), 第511～513頁(1999年)

J. Med. Chem., 33(11), 2982～99(1990年)

Tetrahedron: 「不斉」, 4(2), 201～4(1993年)

【実施例10】

【0150】

薬剤におけるアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG Co - Aレダクターゼ阻害剤  
の物理的形態

各活性化化合物について取り扱いが容易な再現性のある形態であり、容易に製造される安定した非吸湿性形態を選択することが特に有用である。実例として、アルドステロンアンタゴニストのエプレレノンについて幾つかの結晶性形態が確認されているが、これらに限定されない。これらにはH型、L型、様々な結晶性溶媒和物および非晶質のエプレレノンがある。これらの形態、これらの形態を製造する方法、および組成物や薬剤の製造におけるこれらの形態の使用は次の公報：WO 98 / 25948、WO 00 / 33847、WO 01 / 41535、WO 01 / 41770およびWO 01 / 42272に開示されており、これらは参照により本明細書に加入される。

【実施例11】

【0151】

臨床事象試験

本発明の方法を例証するためのアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤の併用療法を使用する臨床試験を下記に示す。

これは、予防の一次エンドポイントの事象試験である。試験対象患者基準はLDL - コレステロール130～190mg / dl(または総コレステロール / HDLの比が > 6 である場合は < 130)およびHDL - コレステロール < 45mg / dlである。臨床試験は平均から穏やかに上昇したLDL - コレステロールおよび平均以下のHDL - コレステロールを有する集団においてアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤の併用療法の効果を試験するように設計されている。

【0152】

これは、HMG CoAレダクターゼ阻害剤単独による介入と比べてアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤の併用療法が最初の主要な急性冠動脈事象(例えば心臓性突然死、致命的および致命的でない心筋梗塞、不安定狭心症)の割合を減少させるかどうかを調べるように設計され、利用される偽薬による無作為二重盲検法である。第2の目的には、(1)致命的および致命的でない冠動脈血管再生術、(2)不安定狭心症、(3)致命的および致命的でない心筋梗塞、(4)致命的および致命的でない心血管事象、(5)致命的および致命的でない冠動脈事象の割合を測定することにより、併用療法がHMG CoAレダクターゼ阻害剤単独と比べて臨床事象のスペクトル全体で心臓血管の罹患率および死亡率を減少させるかどうかを調べる事が含まれる。

【0153】

4週間の基準のHMG CoAレダクターゼ阻害剤単独治療後、参加者にエプレレノンのようなアルドステロン受容体アンタゴニストまたは偽薬による追加の治療を無作為に施す。

【0154】

基準量の無作為測定には脂質分析(アポA1およびアポBを含む)、血液検査、血液化学検査および尿検査が含まれる。

【0155】

1年目の活性治療中に、参加者は4週間の間隔で病院に行く。各訪問時に、参加者は有害事象について質問され、肝酵素、クレアチンキナーゼについて臨床的安全性試験、並びに身体検査、心電図、乳房撮影(女性)、眼科検査、全血液化学検査、血液検査および尿検査を含む広範囲な評価を受ける。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 6 】

被験者はすべて、4年の治療の中間の期間後、試験終了の決定があるまで継続する。最終分析用の試験法は、次の何れかを経験する患者の数の減少の検出を十分可能にする：

一次エンドポイント：

1 - 致命のおよび致命的でない心筋梗塞として定義される主要な急性冠動脈事象

2 - 不安定狭心症

3 - 心臓性突然死

二次エンドポイント：

1 - 血管再生

2 - 不安定狭心症

3 - 致命のおよび致命的でないMI

4 - 致命のおよび致命的でない心血管事象

5 - 致命のおよび致命的でない冠動脈事象

10

## 【 実施例 1 2 】

## 【 0 1 5 7 】

冠動脈 / 頸動脈疾患の評価

アテローム性動脈硬化症の治療における本発明の併用療法の有効性は下記の臨床試験プロトコルで実証される。

## 【 0 1 5 8 】

この試験は冠動脈造影法または頸動脈の超音波検査での変化により証明されるような現在の冠動脈疾患の進行 / 退縮におけるアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoA レダクターゼ阻害剤の組合せの効果の、偽薬による二重盲検法である。

20

## 【 0 1 5 9 】

対象基準：被験者は、その冠動脈造影が臨床的に必要である年齢が18～80才の成人の男性または女性である。被験者は、最低限の一断片の定量的冠動脈造影法(QCA)によるその後の評価で、例えば30%～50%の有意な巣状病変が血管造影的に存在する。分析される断片には左主、近位、中位および遠位の左前下行枝、第1および第2対角枝、近位および遠位の左回旋枝、近位、中位および遠位の右冠状動脈がある。

## 【 0 1 6 0 】

開始時に、被験者は定量的冠動脈造影法、Bモード頸動脈超音波検査および頸動脈コンプライアンス評価を受ける。被験者は無作為にアルドステロン受容体アンタゴニストおよび偽薬、またはHMG CoAレダクターゼ阻害剤および偽薬が投与されるか、またはアルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤の併用療法を受ける。被験者は3年間監視される。頸動脈のアテローム性動脈硬化症およびコンプライアンスのBモード頸動脈超音波評価は試験の間、定期的に行なわれる。

30

## 【 0 1 6 1 】

冠動脈造影法は3年間の終了時に行なわれる。基準および処置後の血管造影図、並びに介在する頸動脈のBモード超音波検査図により、新しい病変または現在のアテローム性動脈硬化部位の進行について評価する。動脈コンプライアンスの測定値は、基準からの変化について評価される。

40

## 【 0 1 6 2 】

本試験の主要な目的は、臨床的冠状動脈疾患の被験者を定量的冠動脈造影法(QCA)により測定して、アルドステロン受容体アンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤の併用療法がアテローム性動脈硬化部位の進行を抑制することを示すことである。

## 【 0 1 6 3 】

試験の一次エンドポイントは、冠状動脈断片の平均中間直径の変化である。

## 【 0 1 6 4 】

本試験の第2の目的は、時間の関数として平均して12の別個の動脈壁断片についての最大内膜中膜複合体肥厚度(平均最大値)の傾きにより測定されるように、HMG CoAレダクターゼ阻害剤またはアルドステロン受容体アンタゴニスト単独よりもアルドステロン受容体ア

50

ンタゴニストおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤の組合せが頸動脈のアテローム性動脈硬化症の進行の割合を抑制することを証明することである。

【0165】

これらの例は、一般的にまたは具体的に記載した反応物質および/または本発明の操作条件を、前記実施例で使用されたものに代えることにより行なうことができる。

【0166】

上記のことを考慮して、本発明の幾つかの目的が達成されることは理解されよう。本発明の範囲を逸脱することなく本発明の上記方法、組合せ薬剤および組成物で様々な変更を行なうことができるため、上記記載に含まれるすべての態様は例示であり、限定の意味はないと解釈される。本明細書で言及した文献は、すべて明らかに参照により詳細に記載したように加入される。

10

【0167】

本発明またはその好ましい態様の要素を紹介する場合、冠詞の「1つの」、「その」および「前記」などは1つまたはそれ以上の要素が存在することを意味する。「からなる」、「含有する」および「有する」なる用語は包含的であり、記載した要素以外の追加要素があり得ることを意味する。



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/007993 A1

(51) International Patent Classification: A61K 45/06,  
31/585, 31/44, 31/40, 31/365, 31/22 // (A61K 31/585,  
31/44) (A61K 31/585, 31/40) (A61K 31/585, 31/365)  
(A61K 31/585, 31/22)

(74) Agents: SCHUH, Joseph, R. et al.; Pharmacia Corpora-  
tion, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh  
Blvd., St. Louis, MO 63167 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/22896

(22) International Filing Date: 18 July 2002 (18.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60,306,336 19 July 2001 (19.07.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-  
MACIA CORPORATION [US/US], Corporate Patent  
Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E,  
St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KELLER, Bradley,  
T. [US/US]; 1851 Sweet Lake Court, Chesterfield, MO  
63017 (US). MCMAHON, Ellen, G. [US/US]; 9154 Park  
Haven Lane, Sunset Hills, MO 63126 (US). ROCHA, Ri-  
cardo [US/US]; 5314 George Court, Apt. A, Gurnee, IL  
60031 (US).

(81) Designated States (national): All, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, NG, NI, NO, NU, NZ, PA, PE, PG, PH, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, ST, SV, SZ,  
TA, TH, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/007993 A1

(54) Title: COMBINATION OF AN ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONIST AND AN HMG CoA REDUCTASE IN-  
HIBITOR

(57) Abstract: Novel methods and combinations for the treatment and/or prophylaxis of a pathologic condition in a subject, wherein  
the methods comprise the administration of one or more HMG Co-A reductase inhibitors and one or more aldosterone receptor an-  
tagonists, and the combinations comprise one or more HMG Co-A reductase inhibitors and one or more said aldosterone receptor  
antagonists.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

1

**COMBINATION OF AN ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONIST  
AND AN HMG CoA REDUCTASE INHIBITOR**5 **BACKGROUND OF THE INVENTION****Field of the Invention**

The present invention relates to methods for the treatment and/or  
10 prophylaxis of one or more pathogenic effects in a subject arising from or  
exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity, especially in the presence of  
dyslipidemia or in a subject susceptible to or suffering from dyslipidemia.  
Particularly, the invention relates to the use of an aldosterone receptor antagonist  
combined with the use of an HMG CoA reductase inhibitor for the treatment of one  
15 or more pathogenic effects selected from, but not limited to, cardiovascular-related  
conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions,  
musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-  
related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions.  
More particularly, the invention relates to treating one or more of said conditions  
20 with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is an  
epoxy-steroidal compound, such as eplerenone.

**Description of the Related Art**25 Aldosterone Receptor Antagonists

Aldosterone (ALDO) is the body's most potent known  
mineralocorticoid hormone. As connoted by the term mineralocorticoid, this steroid  
hormone has mineral-regulating activity. It promotes  $\text{Na}^+$  reabsorption not only in  
the kidney, but also from the lower gastrointestinal tract and salivary and sweat  
30 glands, each of which represents classic ALDO-responsive tissues. ALDO  
regulates  $\text{Na}^+$  and water resorption at the expense of potassium ( $\text{K}^+$ ) and magnesium  
( $\text{Mg}^{2+}$ ) excretion.

ALDO can also provoke responses in nonepithelial cells. These

WO 03/007993

PCT/US02/22896

2

responses can have adverse consequences on the structure and function of the cardiovascular system and other tissues and organs. Hence, ALDO can contribute to the organ failures for multiple reasons.

5 Multiple factors regulate ALDO synthesis and metabolism. These include renin as well as non-renin-dependent factors (such as  $K^+$ , ACTH) that promote ALDO synthesis. Hepatic blood flow, by regulating the clearance of circulating ALDO, helps determine its plasma concentration, an important factor in heart failure characterized by reduction in cardiac output and hepatic blood flow.

10 The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the hormonal mechanisms involved in regulating pressure/volume homeostasis and also in the development of hypertension. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system begins with renin secretion from the juxtaglomerular cells in the kidney and culminates in the formation of angiotensin II, the primary active species of this system. This octapeptide, angiotensin II, is a potent vasoconstrictor and also produces other physiological effects such as stimulating aldosterone secretion, promoting sodium and fluid retention, inhibiting renin secretion, increasing sympathetic nervous system activity, stimulating vasopressin secretion, causing  
20 positive cardiac inotropic effect and modulating other hormonal systems.

Previous studies have shown that antagonizing angiotensin II binding at its receptors is a viable approach to inhibit the renin-angiotensin system, given the pivotal role of this octapeptide which mediates the actions of the renin-  
25 angiotensin system through interaction with various tissue receptors. There are several known angiotensin II antagonists, both peptidic and non-peptidic in nature.

Many aldosterone receptor blocking drugs are known. For example, spironolactone is a drug that acts at the mineralocorticoid receptor level by  
30 competitively inhibiting aldosterone binding. This steroidal compound has been used for blocking aldosterone-dependent sodium transport in the distal tubule of the kidney in order to reduce edema and to treat essential hypertension and primary hyperaldosteronism [F. Mantero et al, *Clin. Sci. Mol. Med.*, 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)]. Spironolactone is also used commonly in the treatment of other  
35 hyperaldosterone-related diseases such as liver cirrhosis and congestive heart failure. Progressively increasing doses of spironolactone from 1 mg to 400 mg per

day [i.e., 1 mg/day, 5 mg/day, 20 mg/day] were administered to a spironolactone-intolerant patient to treat cirrhosis-related ascites [P.A. Greenberger et al, N. Eng. Reg. Allergy Proc., 7(4), 343-345 (Jul-Aug, 1986)]. It has been recognized that development of myocardial fibrosis is sensitive to circulating levels of both Angiotensin II and aldosterone, and that the aldosterone antagonist spironolactone prevents myocardial fibrosis in animal models, thereby linking aldosterone to excessive collagen deposition [D. Klug et al, Am. J. Cardiol., 71 (3), 46A-54A (1993)]. Spironolactone has been shown to prevent fibrosis in animal models irrespective of the development of left ventricular hypertrophy and the presence of hypertension [C.G. Brilla et al, J. Mol. Cell. Cardiol., 25(5), 563-575 (1993)]. Spironolactone at a dosage ranging from 25 mg to 100 mg daily is used to treat diuretic-induced hypokalemia, when orally-administered potassium supplements or other potassium-sparing regimens are considered inappropriate [Physicians' Desk Reference, 55th Edn., p. 2971, Medical Economics Company Inc., Montvale, N.J. (2001)].

Previous studies have shown that inhibiting angiotensin converting enzyme (ACE) inhibits the renin-angiotensin system by substantially complete blockade of the formation of angiotensin II. Many ACE inhibitors have been used clinically to control hypertension. While ACE inhibitors may effectively control hypertension, side effects are common including chronic cough, skin rash, loss of taste sense, proteinuria and neutropenia.

Moreover, although ACE inhibitors effectively block the formation of angiotensin II, aldosterone levels are not well controlled in certain patients having cardiovascular diseases. For example, despite continued ACE inhibition in hypertensive patients receiving captopril, there has been observed a gradual return of plasma aldosterone to baseline levels [J. Staessen et al, J. Endocrinol., 91, 457-465 (1981)]. A similar effect has been observed for patients with myocardial infarction receiving zofenopril [C. Borghi et al, J. Clin. Pharmacol., 33, 40-45 (1993)]. This phenomenon has been termed "aldosterone escape".

Another series of steroidal-type aldosterone receptor antagonists is exemplified by epoxy-containing spironolactone derivatives. For example, U.S. Patent No. 4,559,332 issued to Grob et al describes 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoxy-containing spironolactone derivatives as aldosterone antagonists useful as diuretics. These

WO 03/007993

PCT/US02/22896

4

9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoxy steroids have been evaluated for endocrine effects in comparison to spironolactone [M. de Gasparo et al, J. Pharm. Exp. Ther., 240(2), 650-656 (1987)].

Another series of steroidal-type aldosterone receptor antagonists is exemplified by drospirenone. Developed by Schering AG, this compound is a  
5 potent antagonist of mineralocorticoid and androgenic receptors, while also possessing progestagenic characteristics.

Combinations of an aldosterone antagonist and an ACE inhibitor have been  
10 investigated for treatment of heart failure. It is known that mortality is higher in patients with elevated levels of plasma aldosterone and that aldosterone levels increase as CHF progresses from activation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS). Routine use of a diuretic may further elevate aldosterone levels. ACE inhibitors consistently inhibit angiotensin II production but exert only a mild  
15 and transient antialdosterone effect.

Combining an ACE inhibitor and spironolactone has been suggested to provide substantial inhibition of the entire RAAS. For example, a combination of enalapril and spironolactone has been administered to ambulatory patients with  
20 monitoring of blood pressure [P. Poncelet et al, Am. J. Cardiol., 65(2), 33K-35K (1990)]. In a 90-patient study, a combination of captopril and spironolactone was administered and found effective to control refractory CHF without serious incidents of hyperkalemia [U. Dahlstrom et al, Am. J. Cardiol., 71, 29A-33A (21 Jan 1993)]. Spironolactone coadministered with an ACE inhibitor was reported to  
25 be highly effective in 13 of 16 patients afflicted with congestive heart failure [A.A. van Vliet et al, Am. J. Cardiol., 71, 21A-28A (21 Jan 1993)]. Clinical improvements have been reported for patients receiving a co-therapy of spironolactone and the ACE inhibitor enalapril, although this report mentions that controlled trials are needed to determine the lowest effective doses and to identify  
30 which patients would benefit most from combined therapy [F. Zannad, Am. J. Cardiol., 71(3), 34A-39A (1993)]. In the Randomized Aldactone Evaluation Study, the effect of spironolactone and an ACE inhibitor were evaluated in 1663 patients with severe heart failure [B. Pitt, et al. NEJM 341(10):709-17 (1999)]. Results from this study showed a 30% reduction in mortality and a 35% reduction in  
35 hospitalizations, when spironolactone was added to ACE inhibitor therapy. A larger clinical study, EPHEsus, is currently underway to test the efficacy of

WO 03/007993

PCT/US02/22896

5

eplerenone (epoxymexrenone), in combination with an ACE inhibitor, in over 6000 patients.

Combinations of an angiotensin II receptor antagonist and aldosterone  
5 receptor antagonist, are known. For example, PCT Application No. US91/09362  
published 25 June 1992 describes treatment of hypertension using a combination of  
an imidazole-containing angiotensin II antagonist compound and spironolactone.

Combination therapies with an aldosterone antagonist may also be used as  
10 contraceptives. Combinations of drospirenone with estradiol (SH-641, Angeliq)  
and drospirenone with ethinyl estradiol (SH-470, Yasmin) are known. SH-470 is  
approved for use as an oral contraceptive.

#### HMG-CoA Reductase Inhibitors

15

Numerous antihyperlipidemic agents having different modes of action have  
been disclosed in the literature as useful for the treatment of hyperlipidemic  
conditions and disorders. These agents include, for example, commercially  
available drugs such as nicotinic acid, bile acid sequestrants including  
20 cholestyramine and colestipol, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase  
inhibitors ("HMG Co-A reductase inhibitors" or "statins"), probucol, and fibric acid  
derivatives including gemfibrozil and clofibrate.

The class of antihyperlipidemic agents known as HMG Co-A reductase  
25 inhibitors operates by inhibiting the hepatic enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl  
coenzyme-A reductase ("HMG Co-A reductase"). Direct inhibition of HMG Co-A  
reductase by the monotherapeutic administration of HMG Co-A reductase inhibitors  
such as pravastatin has been shown to be a clinically effective method of lowering  
serum LDL cholesterol. Sacks et al., "The Effect of Pravastatin on Coronary Events  
30 after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels", New  
England Journal of Medicine, 335(14):1001-9 (1996). Monotherapeutic treatment  
with pravastatin may lead to upregulation of cell surface LDL receptors as a

WO 03/007993

PCT/US02/22896

6

mechanism to provide cholesterol to the liver in support of bile acid synthesis.  
Fujioka et al., "The Mechanism of Comparable Serum Cholesterol Lowering  
Effects of Pravastatin Sodium, a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A  
Inhibitor, between Once- and Twice-Daily Treatment Regimens in Beagle Dogs and  
5 Rabbits", Jpn. J. Pharmacol., Vol. 70, pp. 329-335 (1996).

The administration of an apical sodium-dependent bile acid transporter  
(ASBT) inhibitor in combination with an HMG Co-A reductase inhibitor is  
generally disclosed in PCT Application WO98/40375.

10

The treatment of hypercholesterolemia with an HMG Co-A reductase  
inhibitor in combination with a bile acid sequestering resin also has been reported in  
the literature. The administration of the HMG Co-A reductase inhibitor lovastatin  
in combination with the bile acid sequestering resin colestipol is disclosed in Vega  
15 et al., "Treatment of Primary Moderate Hypercholesterolemia With Lovastatin  
(Mevinolin) and Colestipol", JAMA, Vol. 257(1), pp. 33-38 (1987). The  
administration of the HMG Co-A reductase inhibitor pravastatin in combination  
with the bile acid sequestering resin cholestyramine is disclosed in Pan et al.,  
"Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with  
20 cholestyramine in hypercholesterolemia", Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 48, No. 2,  
pp. 201-207 (August 1990). The administration of a combination therapy  
comprising a cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitor and a HMG Co-A  
reductase inhibitor is disclosed in U.S. Patent 5,932,587.

25

The treatment of hypercholesterolemia with other selected combination  
regimens also has been reported in the literature. Ginsberg, "Update on the  
Treatment of Hypercholesterolemia, with a Focus on HMG Co-A Reductase  
Inhibitors and Combination Regimens", Clin. Cardiol., Vol. 18(6), pp. 307-315  
(June 1995), reports that, for resistant cases of hypercholesterolemia, therapy  
30 combining an HMG Co-A reductase inhibitor with either a bile acid sequestering  
resin, niacin or a fibric acid derivative generally is effective and well tolerated.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

7

Pasternak et al., "Effect of Combination Therapy with Lipid-Reducing Drugs in Patients with Coronary Heart Disease and 'Normal' Cholesterol Levels", Annals of Internal Medicine, Vol. 125, No. 7, pp. 529-540 (October 1, 1996) reports that treatment with either a combination of the HMG Co-A reductase inhibitor  
5 pravastatin and nicotinic acid or a combination of pravastatin and the fibric acid derivative gemfibrozil can be effective in lowering LDL cholesterol levels.

Some combination therapies for the treatment of cardiovascular disease have been described in the literature. Combinations of ASBT inhibitors with HMG CoA  
10 reductase inhibitors useful for the treatment of cardiovascular disease are disclosed in U.S. Patent Application No. 09/037,308.

A combination therapy of fluvastatin and niceritol is described by J. Sasaki et al. (Id.). Those researchers conclude that the combination of fluvastatin with  
15 niceritol "at a dose of 750 mg/day dose does not appear to augment or attenuate beneficial effects of fluvastatin."

L. Cashin-Hemphill et al. (J. Am. Med. Assoc., 264 (23), 3013-17 (1990)) describe beneficial effects of a combination therapy of colestipol and niacin on  
20 coronary atherosclerosis. The described effects include nonprogression and regression in native coronary artery lesions.

25 A combination therapy of acipimox and simvastatin shows beneficial HDL effects in patients having high triglyceride levels (N. Hoogerbrugge et al., J. Internal Med., 241, 151-55 (1997)).

30 Sitostanol ester margarine and pravastatin combination therapy is described by H. Gylling et al. (J. Lipid Res., 37, 1776-85 (1996)). That therapy is reported to simultaneously inhibit cholesterol absorption and lower LDL cholesterol



WO 03/007993

PCT/US02/22896

8

significantly in non-insulin-dependent diabetic men.

Brown et al. (New Eng. J. Med., 323 (19), 1289-1339 (1990)) describe a combination therapy of lovastatin and colestipol which reduces atherosclerotic lesion progression and increase lesion regression relative to lovastatin alone.

A combination therapy of an apoB secretion inhibitor with a CETP inhibitor was disclosed by Chang et al. in PCT Patent Application No. WO 9823593.

Buch et al. (PCT Patent Application No. WO 9911263) describe a combination therapy comprising amlodipine and a statin compound for treating subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia, and to treat symptoms of cardiac arrest. Buch et al. describe in PCT Patent Application No. WO 9911259 a combination therapy comprising amlodipine and atorvastatin.

Scott et al. (PCT Patent Application No. WO 9911260) describe a combination therapy comprising atorvastatin and an antihypertensive agent.

Dettmar and Gibson (UK Patent Application No. GB 2329334 A) claim a therapeutic composition useful for reducing plasma low density lipoprotein and cholesterol levels, wherein the composition comprises an HMG CoA reductase inhibitor and a bile complexing agent.

The above references show continuing need to find safe, effective agents for the prophylaxis or treatment of diseases.

#### Combination Therapy

Improved drug therapies, especially for patients who do not satisfactorily respond to conventional drug therapies, are highly desirable. Further, the increasing

WO 03/007993

PCT/US02/22896

9

prevalence of such pathogenic effects, particularly effects selected from the group consisting of cardiovascular-related conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions, suggests that newer therapeutic interventions and strategies are needed to replace or complement current approaches. The present invention addresses this need and provides a new drug therapy comprising the administration of one or more compounds that are aldosterone antagonists combined with the use of one or more compounds that are HMG CoA reductase inhibitors, for the treatment of one or more of said pathogenic effects arising from or exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity in a population of subjects characterized by or susceptible to dyslipidemia. Of interest are pathogenic effects arising from atherosclerosis, thus in one embodiment combination therapy would be used to prevent or treat myocardial infarction or stroke. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat hypertension or heart failure or vascular disease. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat renal dysfunction or end-organ damage. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat diabetes. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat Alzheimers Disease or dementia or depression. Such therapies are not limited to two components but may include one or more additional therapeutic compounds (e.g. a triple therapy) for treating the same or related disorders and provide some additional benefit to the patient.

The novel combinations of the present invention exhibit, for example, improved efficacy, improved potency, and/or reduced dosing requirements for the active compounds relative to therapeutic regimens previously disclosed in the published literature.

30

**SUMMARY OF THE INVENTION**

WO 03/007993

PCT/US02/22896

10

Among the various aspects of the invention are:

1. Methods for the treatment and/or prophylaxis of one or more pathogenic effects in a subject arising from or exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity, wherein the method comprises administering therapeutically effective amounts of an aldosterone receptor antagonist and a HMG CoA reductase inhibitor.  
5
2. Methods for the treatment of one or more pathogenic effects selected from the group consisting of cardiovascular-related conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions, methods comprising administering therapeutically effective amounts of an aldosterone receptor antagonist and a HMG CoA reductase inhibitor.  
10
3. In another aspect, invention provides method of treating one or more of said conditions with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal compound such as eplerenone.  
15
4. In another aspect, invention provides method of treating one or more of said conditions with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is a spiro lactone compound such as spironolactone.  
20
5. The invention is further directed to combinations, including pharmaceutical compositions, comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors.  
25
6. In another aspect, said combination comprises one or more HMG Co-A reductase inhibitors and an aldosterone receptor antagonist, wherein said antagonist is an epoxy-steroidal compound such as eplerenone.
7. In another aspect, said combination comprises one or more HMG Co-A reductase inhibitors and an aldosterone receptor antagonist, wherein said antagonist is a spiro lactone compound such as spironolactone.  
30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

11

8. The invention is further directed to kits comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors.

9. The invention is further directed to the preparation of a medicament, comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors.

Other aspects of the invention will be in part apparent and in part pointed out hereinafter.

10

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

15 It has been discovered that the administration to a subject of one or more aldosterone receptor antagonists (particularly those aldosterone receptors selected from the specific group consisting of compounds described below) and one or more HMG Co-A reductase inhibitors (particularly those HMG Co-A reductase inhibitors selected from the specific group consisting of compounds described below) provides improved results in the prophylaxis and/or treatment of one or more pathogenic effects in a subject arising from or exacerbated by endogenous mineralocorticoid activity, especially in the presence of dyslipidemia or in a subject susceptible to or suffering from dyslipidemia. Particularly, the invention relates to the use of an aldosterone receptor antagonist combined with the use of an HMG CoA reductase inhibitor for the treatment of one or more pathogenic effects selected from the group consisting of cardiovascular-related conditions, inflammation-related conditions, neurological-related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions and cancer-related conditions. Of interest are pathogenic effects arising from atherosclerosis, thus in one embodiment combination therapy would be used to prevent or treat myocardial infarction or

WO 03/007993

PCT/US02/22896

12

stroke or endothelial dysfunction. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat hypertension or heart failure or left ventricular hypertrophy or vascular disease. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat renal dysfunction or target-organ damage. In another  
5 embodiment combination therapy would be used to prevent or treat diabetes or obesity or Syndrome X or cachexia or skin disorders. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat Alzheimers Disease or dementia or depression or memory loss or drug addiction or drug withdrawal or depression or brain damage. In another embodiment combination therapy would be  
10 used to prevent or treat osteoporosis or muscle weakness. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat arthritis or tissue rejection or septic shock or anaphylaxis or tobacco-related pathological effects. In another embodiment combination therapy would be used to prevent or treat thrombosis or cardiac arrhythmias. In another embodiment combination therapy would be used to  
15 prevent or treat tissue proliferative diseases or cancer. More particularly, the invention relates to treating one or more of said conditions with said combination therapy, wherein the aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal compound, such as eplerenone.

In a separate embodiment, one or more of said pathogenic effects may be  
20 therapeutically or prophylactically treated with monotherapy, comprising administration of one or more of said aldosterone receptor antagonists at a dose effective for treating or preventing said pathogenic effect.

#### Aldosterone Receptor Antagonists

25 The term "aldosterone antagonist" denotes a compound capable of binding to an aldosterone receptor, as a competitive inhibitor of the action of aldosterone itself at the receptor site, so as to modulate the receptor-mediated activity of aldosterone.

The aldosterone antagonists used in the methods of the present invention  
30 generally are spiro lactone-type steroidal compounds. The term "spiro lactone-type" is intended to characterize a structure comprising a lactone moiety attached to a

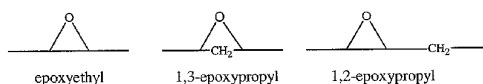
WO 03/007993

PCT/US02/22896

13

steroid nucleus, typically at the steroid "D" ring, through a spiro bond configuration. A subclass of spirolactone-type aldosterone antagonist compounds consists of epoxy-steroidal aldosterone antagonist compounds such as eplerenone. Another subclass of spirolactone-type antagonist compounds consists of non-epoxy-steroidal aldosterone antagonist compounds such as spironolactone.

The epoxy-steroidal aldosterone antagonist compounds used in the method of the present invention generally have a steroidal nucleus substituted with an epoxy-type moiety. The term "epoxy-type" moiety is intended to embrace any moiety characterized in having an oxygen atom as a bridge between two carbon atoms, examples of which include the following moieties:



The term "steroidal", as used in the phrase "epoxy-steroidal", denotes a nucleus provided by a cyclopenteno-phenanthrene moiety, having the conventional "A", "B", "C" and "D" rings. The epoxy-type moiety may be attached to the cyclopentenophenanthrene nucleus at any attachable or substitutable positions, that is, fused to one of the rings of the steroidal nucleus or the moiety may be substituted on a ring member of the ring system. The phrase "epoxy-steroidal" is intended to embrace a steroidal nucleus having one or a plurality of epoxy-type moieties attached thereto.

Epoxy-steroidal aldosterone antagonists suitable for use in the present methods include a family of compounds having an epoxy moiety fused to the "C" ring of the steroidal nucleus. Especially preferred are 20-spiroxane compounds characterized by the presence of a 9 $\gamma$ ,11 $\gamma$ -substituted epoxy moiety. Compounds 1 through 11, below, are illustrative 9 $\gamma$ ,11 $\gamma$ -epoxy-steroidal compounds that may be used in the present methods. A particular benefit of using epoxy-steroidal aldosterone antagonists, as exemplified by eplerenone, is the high selectivity of this group of aldosterone antagonists for the mineralocorticoid receptor. The superior

WO 03/007993

PCT/US02/22896

14

selectivity of eplerenone results in a reduction in side effects, that can be caused by aldosterone antagonists that exhibit non-selective binding to non-mineralocorticoid receptors, such as androgen or progesterone receptors.

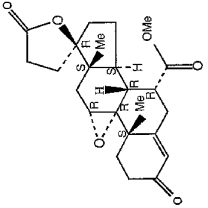
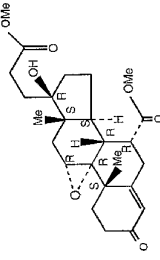
These epoxy steroids may be prepared by procedures described in Grob et al., U.S. Patent No. 4,559,332. Additional processes for the preparation of 9,11-  
5 epoxy steroidal compounds and their salts are disclosed in Ng et al., WO97/21720 and Ng et al., WO98/25948.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

15

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

Compound #	Structure	Name
1		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-γ-lactone, methyl ester, (7α,11α,17β) -
2		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, dimethyl ester, (7α,11α,17β) -

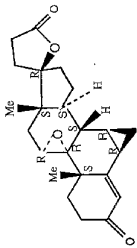
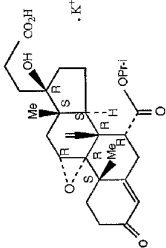


WO 03/007993

PCT/US02/22896

16

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

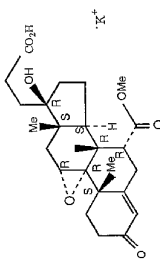
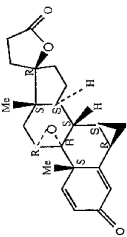
Compound #	Structure	Name
3		3 H-cyclopropa[6,7]pregna-4,6-diene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, γ-lactone, (6β, 7β, 11α, 17β)-
4		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, 7-(1-methylethyl) ester, monopotassium salt, (7α,11α,17β)-

WO 03/007993

PCT/US02/22896

17

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

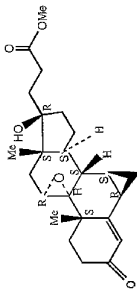
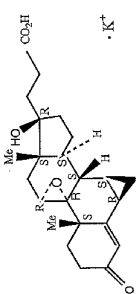
Compound #	Structure	Name
5		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, 7-methylethyl ester, monopotassium salt, (7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ ) -
6		3'H-cyclopropa[6,7]pregna-1,4,6-triene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, $\gamma$ -lactone (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 11 $\alpha$ ) -

WO 03/007993

PCT/US02/22896

18

TABLE 1: Aldosterone Receptor Antagonist

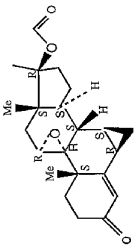
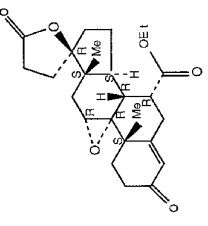
Compound #	Structure	Name
7		3'-H-cyclopropa[6,7]pregna-4,6-diene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, methyl ester, (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-
8		3'-H-cyclopropa[6,7]pregna-4,6-diene-21-carboxylic acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-, monopotassium salt, (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-

WO 03/007993

PCT/US02/22896

19

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

Compound #	Structure	Name
9		3'H-cyclopropane[6,7]pregna-1,4,6-triene-21-carboxy acid, 9,11-epoxy-6,7-dihydro-17-hydroxy-3-oxo-17-lactone (6β,7β,11α,17β)-
10		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-17-lactone, ethyl ester, (7α,11α,17β)-

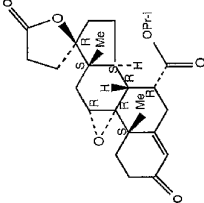
5

WO 03/007993

PCT/US02/22896

20

TABLE I: Aldosterone Receptor Antagonist

Compound #	Structure	Name
11		Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-17-lactone, 1-methylethyl ester (7 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-

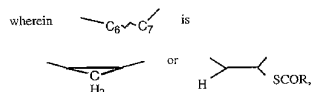
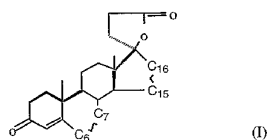
WO 03/007993

PCT/US02/22896

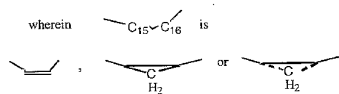
21

Of particular interest is the compound eplerenone (also known as epoxymexrenone) which is compound 1 as shown above. Eplerenone is an aldosterone receptor antagonist and has a higher specificity for aldosterone receptors than does, for example, spironolactone. Selection of eplerenone as the aldosterone antagonist in the present method would be beneficial to reduce certain side-effects such as gynecomastia that occur with use of aldosterone antagonists having less specificity.

Non-epoxy-steroidal aldosterone antagonists suitable for use in the present methods include a family of spiroactone-type compounds defined by Formula I:



wherein R is lower alkyl of up to 5 carbon atoms, and



Lower alkyl residues include branched and unbranched groups, preferably methyl, ethyl and n-propyl.

Specific compounds of interest within Formula I are the following:

7 $\alpha$ -acetylthio-3-oxo-4,15-androstadiene-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-one;

3-oxo-7 $\alpha$ -propionylthio-4,15-androstadiene-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-

WO 03/007993

PCT/US02/22896

22

one;

6 $\beta$ ,7 $\beta$ -methylene-3-oxo-4,15-androstadiene-[17(( $\beta$ -1')-spiro-5')]perhydrofuran-2'-

one;

15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -methylene-3-oxo-4,7 $\alpha$ -propionylthio-4-androstene[17( $\beta$ -1')-spiro-

5')]perhydrofuran-2'-one;

6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimethylene-3-oxo-4-androstene[17( $\beta$ -1')-spiro-5']-

perhydrofuran-2'-one;

7 $\alpha$ -acetylthio-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Methylene-3-oxo-4-androstene-[17( $\beta$ -1')-spiro-

5')]perhydrofuran-2'-one;

10 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-3-oxo-7 $\beta$ -propionylthio-4-androstene-[17( $\beta$ -1')-spiro-

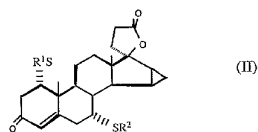
5')]perhydrofuran-2'-one; and

6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-3-oxo-4-androstene-[17( $\beta$ -1')-spiro-

5')]perhydrofuran-2'-one.

15 Methods to make compounds of Formula I are described in U.S. Patent No. 4,129,564 to Wiechart et al. issued on 12 December 1978.

Another family of non-epoxy-steroidal compounds of interest is defined by Formula II:



20

wherein R<sup>1</sup> is C<sub>1-3</sub>-alkyl or C<sub>1-3</sub> acyl and R<sup>2</sup> is H or C<sub>1-3</sub>-alkyl.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

23

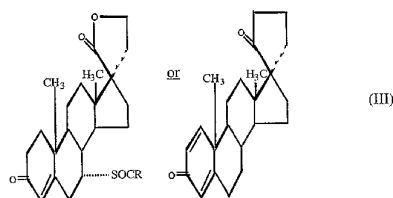
Specific compounds of interest within Formula II are the following:

1 $\alpha$ -acetylthio-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-7 $\alpha$ -methylthio-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone; and

15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-1 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dimethylthio-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21,17-carbolactone.

Methods to make the compounds of Formula II are described in U.S. Patent No. 4,789,668 to Nickisch et al. which issued 6 December 1988.

Yet another family of non-epoxy-steroidal compounds of interest is defined by a structure of Formula III:



wherein R is lower alkyl, with preferred lower alkyl groups being methyl, ethyl, propyl and butyl. Specific compounds of interest include:

- 3 $\beta$ ,21-dihydroxy-17 $\alpha$ -pregna-5,15-diene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone;
- 3 $\beta$ ,21-dihydroxy-17 $\alpha$ -pregna-5,15-diene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone 3-acetate;
- 3 $\beta$ ,21-dihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-ene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone;
- 3 $\beta$ ,21-dihydroxy-17 $\alpha$ -pregn-5-ene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone 3-acetate;
- 21-hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone;
- 21-hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4,6-diene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone;
- 21-hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-diene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone;
- 7 $\alpha$ -acetylthio-21-hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone; and
- 7 $\alpha$ -acetylthio-21-hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-17-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone.



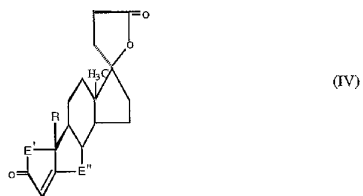
WO 03/007993

PCT/US02/22896

24

Methods to make the compounds of Formula III are described in U.S. Patent No. 3,257,390 to Patchett which issued 21 June 1966.

Still another family of non-epoxy-steroidal compounds of interest is represented by Formula IV:



wherein E' is selected from the group consisting of ethylene, vinylene and (lower alkanoyl)thioethylene radicals, E'' is selected from the group consisting of ethylene, vinylene, (lower alkanoyl)thioethylene and (lower alkanoyl)thiopropylene radicals; R is a methyl radical except when E' and E'' are ethylene and (lower alkanoyl) thioethylene radicals, respectively, in which case R is selected from the group consisting of hydrogen and methyl radicals; and the selection of E' and E'' is such that at least one (lower alkanoyl)thio radical is present.

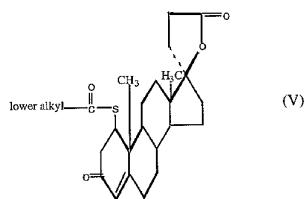
15

WO 03/007993

PCT/US02/22896

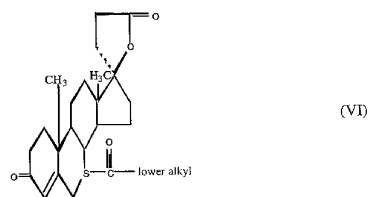
25

A preferred family of non-epoxy-steroidal compounds within Formula IV is represented by Formula V:



- 5 A more preferred compound of Formula V is  
1-acetylthio-17 $\alpha$ -(2-carboxyethyl)-17 $\beta$ -hydroxy-androst-4-en-3-one lactone.

Another preferred family of non-epoxy-steroidal compounds within Formula IV is represented by Formula VI:



- 10 More preferred compounds within Formula VI include the following:

- 7 $\alpha$ -acetylthio-17 $\alpha$ -(2-carboxyethyl)-17 $\beta$ -hydroxy-androst-4-en-3-one lactone;  
7 $\beta$ -acetylthio-17 $\alpha$ -(2-carboxyethyl)-17 $\beta$ -hydroxy-androst-4-en-3-one lactone;  
15 1 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -diacetylthio-17 $\alpha$ -(2-carboxyethyl)-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-4,6-dien-3-one lactone;  
7 $\alpha$ -acetylthio-17 $\alpha$ -(2-carboxyethyl)-17 $\beta$ -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-one lactone;  
7 $\alpha$ -acetylthio-17 $\alpha$ -(2-carboxyethyl)-17 $\beta$ -hydroxy-19-norandrost-4-en-3-one

WO 03/007993

PCT/US02/22896

26

lactone; and

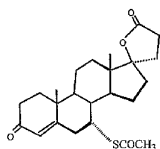
7 $\alpha$ -acetylthio-17 $\alpha$ -(2-carboxyethyl)-17 $\beta$ -hydroxy-6 $\alpha$ -methylandrosta-4-en-3-one

lactone;

5 In Formulae IV-VI, the term "alkyl" is intended to embrace linear and branched alkyl radicals containing one to about eight carbons. The term "(lower alkanoyl)thio"

embraces radicals of the formula lower alkyl  $\text{---} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \text{---} \text{S}$ .

10 Of particular interest is the compound spironolactone having the following structure and formal name:



"spironolactone": 17-hydroxy-7 $\alpha$ -mercapto-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-ene-21-carboxylic acid  $\gamma$ -lactone acetate.

15

Methods to make compounds of Formulae IV-VI are described in U.S. Patent No. 3,013,012 to Ceila et al. which issued 12 December 1961. Spironolactone is sold by G.D. Searle & Co., Skokie, Illinois, under the trademark "ALDACTONE", in tablet dosage form at doses of 25 mg, 50 mg and 100 mg per tablet.

20

WO 03/007993

PCT/US02/22896

27

Another family of steroidal aldosterone antagonists is exemplified by drospirenone, [6R-(6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ ,9 $\alpha$ ,10 $\beta$ ,13 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ )]-1,3',4',6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-hexadecahydro-10,13-dimethylspiro[17H-dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[a]phenanthrene-17,2'(5'H)-furan]-3,5'(2H)-dione, CAS registration number 67392-87-4. Methods to make and use drospirenone are described in patent GB 1550568 1979, priority DE 2652761 1976.

#### 10 HMG Co-A Reductase Inhibitors

The term "HMG Co-A reductase inhibitor" denotes a compound capable of reducing the rate of or completely blocking the reaction catalyzed by the enzyme HMG Co-A reductase. HMG Co-A reductase inhibitors encompassing a wide range of structures are useful in the combinations and methods of the present invention. Such HMG Co-A reductase inhibitors may be, for example, compounds that have been synthetically or semi-synthetically prepared, compounds extracted from natural sources such as plants, or compounds isolated as fungal metabolites from cultures of suitable microorganisms. Nonlimiting examples of HMG Co-A reductase inhibitors that may be used in the present invention include those HMG Co-A reductase inhibitors disclosed in Table 2, including the diastereomers, enantiomers, racemates, salts, tautomers, conjugate acids, and prodrugs of the HMG Co-A reductase inhibitors of Table 2. The therapeutic compounds of Table 2 can be used in the present invention in a variety of forms, including acid form, salt form, racemates, enantiomers, zwitterions, and tautomers.

25

WO 03/007993

PCT/US02/22896

28

TABLE 2

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
Benfluorex	23602-78-0	ES 474498, Servier
Fluvastatin	93957-54-1	EP 244364, Sandoz
Lovastatin	75330-75-5	EP 22478, Merck & Co.
Pravastatin	81093-37-0	DE 3122499, Sankyo
Simvastatin	79902-63-9	EP 33538, Merck & Co.
Atorvastatin	134523-00-5	EP 409281, Warner-Lambert
Cerivastatin	145599-86-6	JP 08073-432, Bayer
Bervastatin and related benzopyrans	132017-01-7	EP 380392, Merck KGaA
ZD-9720		WO97/06802
ZD-4522 (also called Rosuvastatin)	147098-20-2 (calcium salt); 147098-18-8 (sodium salt)	EP 521471; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5(2), pp. 437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24 (5), pp. 511-513 (1999)
BMS 180431	129829-03-4; 157243-11-3	Sir. Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33(11), 2982-99; Bristol-Myers Squibb
NK-104 (also called pitavastatin and nisvastatin)	141750-63-2	Takano, Kamikubo, Sugihara, Suzuki, Ogasawara, Tetrahedron: Asymmetry, (1993), 4(2), 201-4; Nissan Chemical
SR-12313	126411-39-0	SmithKline Beecham
Carvastatin	125035-66-7	Tobishi Yakuhin Kogyo Co. Ltd.
PD-135022	122546-95-2	Parke-Davis & Co.
Cirilvastatin	120551-59-9	Pan Medica

WO 03/007993

PCT/US02/22896

29

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
(Carboxy)dihydroxy heptenyl-sulfonylpyrroles including S-4522	148966-78-3, 139993-44-5, 139993-45-6, 139993-46-7, 139993-47-8, 139993-48-9, 139993-49-0, 139993-50-3, 139993-51-4, 139993-52-5, 139993-53-6, 139993-54-7, 139993-55-8, 139993-56-9, 139993-57-0, 139993-58-1, 139993-59-2, 139993-60-5, 139993-61-6, 139993-62-7, 139993-63-8, 139993-64-9, 139993-65-0, 139993-66-1, 139993-67-2, 139993-68-3, 139993-69-4, 139993-70-7, 139993-71-8, 139993-72-9, 139993-73-0, 139993-74-1, 139993-75-2, 139993-76-3, 139993-77-4, 139993-78-5, 139993-79-6, 139993-80-9, 140110-63-0, 140128-98-9, 140128-99-0, 140157-62-6	EP 464845; Shionogi
Boron analogs of di- and tripeptides	125894-01-1, 125894-02-2, 125894-03-3, 125894-04-4, 125894-05-5, 125894-08-8, 125894-09-9, 125914-96-7	Sood, Sood Spielvogel, Hall, Eur. J. Med. Chem., (1990), 25(4), 301-8; Boron Biologicals
Zaragozic Acids	157058-13-4, 157058-14-5, 157058-15-6, 157058-16-7, 157058-17-8, 157058-18-9, 157058-19-0	GB 2270312
Seco-oxysterol analogs including U-88156	157555-28-7, 157555-29-8	Larsen, Spilman, Yagi, Dith, Hart and Hess, J. Med. Chem., (1994), 37(15), 2343-51; Pharmacia & Upjohn
U-9888; U-20685; U-51862; and U-71690	39945-32-9	Pharmacia and Upjohn

WO 03/007993

PCT/US02/22896

30

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
Pyridopyrimidines including acitemate	64405-40-9, 101197-99-3	Hernecz, Meszaros, Vasvari-Debrezsy, Hovarth, Virag, and Sipos, Hung. Arzneim-Forsch., (1979), 29(12), 1833-5; Mitsubishi University
BMY 22566	129829-03-4	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Cait, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33(11), 2982-99
Colestolone	50673-97-7	Raulston, Mishaw, Parish and Schroeffer, Biochem. Biophys. Res. Commun., (1976), 71(4), 984-9; American Home Products
CP-83101	130746-82-6, 130778-27-7	Wint and McCarthy, J. Labelled Compd. Radiopharm., (1988), 25(11), 1289-97; Pfizer
Dalvastatin	132100-55-1	Kuttar, Windisch, Trivedi and Golebiowski, J. Chromatogr., A (1994), 678(2), 259-63; Rhone-Poulenc Rorer
Dihydromevinolin	77517-29-4	Falck and Yang, Tetrahedron Lett., (1984), 25(33), 3563-66; Merck & Co.
DMP-565	199480-80-3	Ko, Trzaskos, Chen, Hauser, Bruce, and Sivastava, Abstr. Papers Am. Chem. Soc. (207 <sup>th</sup> National Meeting, Part 1, MED1 10, 1994); Dupont Merck

WO 03/007993

PCT/US02/22896

31

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
Pyridyl and Pyrimidinyl-ethenyldesmethyl-mevalonates including glenavastin	122254-45-9	Beck, Kessler, Baader, Bartmann, Bergmann, Granzer, Jendralla, Von Kerekjarto, Krause, et al., J. Med. Chem., (1990), 33(1), 52-60; Hoechst Marion Roussel
GR 95030	157243-22-6	US 5316765; Glaxo Wellcome
Isoxazolopyridyl-mevalonates, carboxylic acids and esters	130581-42-9, 130581-43-0, 130581-44-1, 130581-45-2, 130581-46-3, 130581-47-4, 130581-48-5, 130581-49-6, 130581-50-9, 130581-51-0, 130581-52-1, 130619-07-7, 130619-08-8, 130619-09-9	EP 369323
Lactones of 6-phenoxy-3,5-dihydroxy-hexanoic acids	127502-48-1, 13606-66-1, 136034-04-3	Jenderella, Granzer, Von Kerekjarto, Krause, Schnacht, Baader, Bartmann, Beck, Bergmann, et al., J. Med. Chem., (1991), 34(10), 2962-83; Hoechst Marion Roussel
L 659699	29066-42-0	Chiang, Yang, Heck, Chabala, and Chang, J. Org. Chem., (1989), 54(24), 5708-12; Merck & Co.
L 669262	130468-11-0	Stokker, J. Org. Chem., (1994), 59(20), 5983-6; Merck & Co.
Mevastatin	73573-88-3	JP 56051992; Sankyo
Pannorin	137023-81-5	Ogawa, Hasumi, Sakai, Murzkwa and Endo, J. Antibiot., (1991), 44(7), 762-7; Toyoko Noko University



WO 03/007993

PCT/US02/22896

32

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
Rawsonol	125111-69-5	Cane, Troupe, Chan, Westley and Faulkner, Phytochemistry, (1989), 28(11), 2917-19; SmithKline Beecham
RP 61969	126059-69-6	EP 326386; Phone-Poulenc Rorer
Bile Acid Derived HMG Co-A Reductase Inhibitors Including Na S-2467 and S-2468		Kramer, Wess, Enhsen, Bock, Falk, Hoffmann, Neckermann, Grantz, Schulz, et al., Biochim. Biophys. Acta D, (1994), 1227(3), 137-54; Hoechst Marion Roussel
SC 32561	76752-41-5	US 4230626; Monsanto
SC 45355	125793-76-2	EP 329124; non-industrial source
Phosphorus Containing HMG Co-A Reductase Inhibitors Including SQ 33600	133983-25-2	US 5274155; Bristol-Myers Squibb
6-Aryloxyethyl-4-hydroxytetra-hydropyran-2-ones, carboxylic acids and salts	135054-71-6, 136215-82-2, 136215-83-3, 136215-84-4, 136215-85-5, 136315-18-9, 136315-19-0, 136315-20-3, 136315-21-4, 136316-20-6	EP 418648
Atorvastatin calcium (CI 981)	134523-03-8	Baumann, Butler, Deering, Mennen, Millar, Nanninga, Palmer and Roth, Tetrahedron Lett., (1992), 33(17), 2283-4
Mevinolin Analogs		EP 245003
Pyrazole Derivatives		US 4937259
1,2,4-Triazolidine-3,5-diones	16044-43-2	WO 9000897
Isoazolidine-3,5-diones	124756-24-7	EP 321090

WO 03/007993

PCT/US02/22896

33

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
CS-514	81181-70-6	DE 3123499
1,10-bis(carboxy- methylthio)decane	32827-49-9	DE 2038835
$\alpha$ , $\beta$ -, and $\gamma$ - alkylaminophenone analogs including N-phenyl- piperazinopropio-phenone		Huang and Hall, Eur. J. Med. Chem., (1996), 31(4), 281-90
3-Amino-1-(2,3,4-mononitro-, mono- or dihalophenyl)- propan-1-ones including 3- morpholino- or piperidino-1- (3-nitrophenyl) propan-1-ones		Huang and Hall, Arch. Pharm., (1996), 329(7), 339-346
Substituted isoxazolo pyridinones	64769-68-2	US 4049813
Biphenyl derivatives		JP 07089898
4-[1-(Substituted phenyl)-2- oxo-pyrrolidin-4- yl]methoxybenzoic acids		Watanabe, Ogawa, Ohno, Yano, Yamada and Shirasaka, Eur. J. Med. Chem., (1994), 29(9), 675-86
Dihydroxy(tetra-hydro- indazolyl, tetrahydrocyclo- pentapyrazolyl, or hexa- hydrocyclohepta-pyrazole)- heptenoate derivatives		US 5134155
HMG Co-A Reductase Inhibitors		British Biotech & Japan Tobacco
HMG Co-A Reductase Inhibitors		Merck & Co.
A-1233		Kitasato University
BAY-w-9533		Bayer
BB-476		British Biotech
BMS-180436		Bristol-Myers Squibb

WO 03/007993

PCT/US02/22896

34

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
BMV-22566		
HMG Co-A Reductase Inhibitors		Bristol-Myers Squibb
HMG Co-A Reductase Inhibitors		Oao
HMG Co-A Reductase Inhibitors, Chiral		Chiroscience
HMG Co-A Reductase Inhibitors, isoxazolo-pyridine		Nissan Chemical
HMG Co-A Reductase Inhibitors, seco-oxysterol		Pharmacia & Upjohn
HMG Co-A Reductase Inhibitors, thiophene		Sandoz
HMG Co-A Reductase Inhibitors, 6-phenoxy-3,5- dihydroxyhexanoic acids		Hoechst Marion Roussel
Hypolipemics		Warner-Lambert
N-((1-methylpropyl)- carbonyl)-8-(2-(tetrahydro-4- hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2- yl)ethyl)-perhydro- isoquinoline		Sandoz
N-(1-oxododecyl)-4 $\alpha$ ,10- dimethyl-8-aza-trans-decal-3 $\beta$ - ol		Hoechst Marion Roussel
P-882222		Nissan Chemical
S-853758A		Hoechst Marion Roussel
(S)-4-((2-(4-(4-fluorophenyl)- 5-methyl-2-(1-methylethyl)-6- phenyl-3-pyridinyl)- ethenyl)hydroxy-phosphinyl)- 3-hydroxybutanoic acid, disodium salt		Bristol-Myers Squibb
SDZ-265859		Sandoz

WO 03/007993

PCT/US02/22896

35

TABLE 2 cont.

COMPOUNDS AND COMPOUND CLASSES	CAS NUMBERS FOR SPECIFIC AND REPRESENTATIVE COMPOUNDS	REFERENCE
(4R-(4 $\alpha$ ,6 $\beta$ (E))) 6-(2-(5-(4-fluorophenyl)-3-(1-methylethyl)-1-(2-pyridinyl-pyrazol-4-yl)ethenyl)tetra-hydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one		Warner Lambert
5 $\beta$ -aminoethyl-luopentanoic acid derivatives		Boehringer Mannheim
6-amino-2-mercapto-5-methylpyrimidine-4-carboxylic acid		North Carolina University
6-phenoxyethyl- and 6-phenylethyl-(4-hydroxy-tetrahydropyran-2-one) analogues		Hoechst Marion Roussel

5

In one embodiment, the statin is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, ZD-4522 (also called rosuvastatin), BMS 180431, NK-104 (also called pitavastatin),  
 10 nisvastatin, itavastatin, carvastatin, PD-135022, crilvastatin, acitemate, DMP-565, glenvastatin, L-659699, L-669262, S-2467, and S-2468.

In another embodiment, the statin is selected from the statins listed in Table 3 below. The individual patent documents referenced in Table 3 describe the preparation of  
 15 these statins and are each herein incorporated by reference.

TABLE 3

Compound Number	Common Name	CAS Registry Number	Patent/Literature Reference for Preparation of Compound <i>Per Se</i>
B-1	Mevastatin	73573-88-3	U.S. 3,983,140
B-2	Lovastatin	75330-75-5	U.S. 4,231,938
B-3	Simvastatin	79902-63-9	U.S. 4,444,784
B-4	Pravastatin	81093-37-0	U.S. 4,346,227
B-5	Fluvastatin	93957-54-1	U.S. 4,739,073; U.S. 5,354,772
B-6	Atorvastatin	134523-00-5	EP 409281; U.S. 5,273,995
B-7	Cerivastatin	145599-86-6	U.S. 5,177,080
B-8	ZD-4522 (also called rosuvastatin)	147098-20-2	EP 521471, Example 7; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5(2), pp. 437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24 (5), pp. 511-513 (1999)
B-9	NK-104 (also called pitavastatin, nisvastatin, itavastatin)	141750-63-2	EP 0304063; CA 1336714

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting  
5 of lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, cerivastatin, ZD-4522 (also called  
rosuvastatin), and NK-104 (also called pitavastatin, nisvastatin, itavastatin).

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting  
of lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, and ZD-4522 (also called  
rosuvastatin).

10 In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting  
of simvastatin, pravastatin, atorvastatin, and ZD-4522 (also called rosuvastatin).

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting  
of cerivastatin, ZD-4522 (also called rosuvastatin) and NK-104 (also called pitavastatin,  
nisvastatin, itavastatin).

WO 03/007993

PCT/US02/22896

37

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting of ZD-4522 (also called rosuvastatin) and NK-104 (also called pitavastatin, uisvastatin, itavastatin).

In another embodiment, the statin is selected from the group of statins consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, and atorvastatin.

As noted above, the aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present combination therapy also may include the racemates and stereoisomers, such as diastereomers and enantiomers, of such inhibitors. Such stereoisomers can be prepared and separated using conventional techniques, either by reacting enantiomeric starting materials, or by separating isomers of compounds of the present invention. Isomers may include geometric isomers, for example cis isomers or trans isomers across a double bond. All such isomers are contemplated among the compounds of the present invention. Such isomers may be used in either pure form or in admixture with those inhibitors described above.

Furthermore, as also noted above, the aldosterone receptor antagonists and/or the HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present combination therapy may be composed or formulated as prodrugs. The term "prodrug" includes a compound that is a drug precursor that, following administration to a subject and subsequent absorption, is converted to an active species *in vivo* via some process, such as metabolic conversion. Other products from the conversion process are easily disposed of by the body. More preferred prodrugs produce products from the conversion process that are generally accepted as safe. For example, the prodrug may be an acylated form of the active compound.

In addition to being particularly suitable for human use, the present combination therapy is also suitable for treatment of animals, including mammals such as horses, dogs, cats, rats, mice, sheep, pigs, and the like.

#### Crystalline Forms of Active Compounds

30

It is particularly useful to select a form of each active compound that is easily

WO 03/007993

PCT/US02/22896

38

handled, reproducible in form, easily prepared, stable and which is non-hygroscopic. By way of illustration and not limitation, several crystalline forms have been identified for the aldosterone antagonist eplerenone. These include Form H, Form L, various crystalline solvates and amorphous eplerenone. These forms, methods to make these forms and use of these forms in preparing compositions and medicaments, are disclosed in the following publications, incorporated herein by reference: WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 and WO 01/42272.

10        Definitions

      The term "subject" as used herein refers to an animal, preferably a mammal, and particularly a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

      The term "treatment" refers to any process, action, application, therapy, or the like, wherein a mammal, including a human being, is subject to medical aid with the object of improving the mammal's condition, directly or indirectly, including lessening the progression of a pathological effect.

      The terms "prophylaxis" and "prevention" include either preventing the onset of a clinically evident pathological condition altogether or preventing the onset of a preclinically evident stage of a pathological condition in individuals. These terms encompass the prophylactic treatment of a subject at risk of developing a pathological condition.

      The term "combination therapy" means the administration of two or more therapeutic agents to treat a pathological condition. Such administration encompasses co-administration of these therapeutic agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single capsule having a fixed ratio of active ingredients or in multiple, separate capsules for each inhibitor agent. In addition, such administration encompasses use of each type of therapeutic agent in a sequential manner. In either case, the treatment regimen will provide beneficial effects of the drug combination in treating the pathological condition.

      The phrase "therapeutically-effective" qualifies the amount of each agent that will achieve the goal of improvement in pathological condition severity and the frequency of

WO 03/007993

PCT/US02/22896

39

incidence over treatment of each agent by itself, while avoiding adverse side effects typically associated with alternative therapies.

The term "pharmaceutically acceptable" is used adjectivally herein to mean that the modified noun is appropriate for use in a pharmaceutical product. Pharmaceutically acceptable cations include metallic ions and organic ions. More preferred metallic ions include, but are not limited to appropriate alkali metal salts, alkaline earth metal salts and other physiologically acceptable metal ions. Exemplary ions include aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc in their usual valences. Preferred organic ions include protonated tertiary amines and quaternary ammonium cations, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Exemplary pharmaceutically acceptable acids include without limitation hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, tartaric acid, maleic acid, malic acid, citric acid, isocitric acid, succinic acid, lactic acid, gluconic acid, glucuronic acid, pyruvic acid, oxalacetic acid, fumaric acid, propionic acid, aspartic acid, glutamic acid, benzoic acid, and the like. The specific salt(s) used will depend on the chemical structure of the active agent(s) in the pharmaceutical product. Methods for selecting pharmaceutically acceptable salts are well known in the pertinent art and can be found in standard text and reference books, such as the IUPAC Handbook of Pharmaceutical Salts, P. H. Stahl, et al., eds. (Wiley-VCH, 2002), incorporated herein by reference.

#### Mechanism of Action

Without being held to a specific mechanism of action for the present combination therapy, it is hypothesized that the administration of these selected aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors in combination is effective because of the simultaneous and interrelated responses of tissues and/or organs to these two distinct classes of drugs: marked down-regulation of aldosterone-stimulated genetic effects in response to the aldosterone antagonist and potent inhibition of de novo synthesis of cholesterol and various intermediates, in response to the HMG Co-A reductase inhibitor. A non-limiting example of an interrelated mechanism would be a decrease in aldosterone



WO 03/007993

PCT/US02/22896

40

synthesis, via reduction of the aldosterone precursor cholesterol due to an HMG Co-A reductase inhibitor. Such an effect would provide a cooperative benefit to the therapeutic use of an aldosterone receptor antagonist. Another mechanism for therapeutic interactions between an aldosterone antagonist and a HMG Co-A reductase inhibitor could arise from anti-inflammatory effects of these drugs, in cooperation with reductions in serum LDL and hypertension, which would provide additional therapeutic benefit in treating or preventing atherosclerosis-related diseases.

#### Advantages of Combination Therapy

The selected aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors of the present invention act in combination to provide more than an additive benefit. For example, administration of an aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A reductase inhibitor combination can result in the near-simultaneous reduction in pathogenic effects of multiple risk factors for atherosclerosis, such as high LDL levels, high aldosterone levels, high blood pressure, endothelial dysfunction, plaque formation and rupture, etc. can

The methods of this invention also provide for the effective prophylaxis and/or treatment of pathological conditions with reduced side effects compared to conventional methods known in the art. For example, administration of HMG Co-A reductase inhibitors can result in side effects such as, but not limited to, rhabdomyocytis, elevated liver enzymes, constipation, abdominal pain, dyspepsia, diarrhea, fever, flatulence, headache, myopathy, sinusitis, pharyngitis, myalgia, arthralgia, asthenia, and backpain. Rhabdomyocytis (muscle pain) and elevated liver enzymes (e.g., transaminases) occur more frequently at the highest recommended doses of most HMG Co-A reductase inhibitors. Reduction of the HMG Co-A reductase inhibitor doses in the present combination therapy below conventional monotherapeutic doses will minimize, or even eliminate, the side-effect profile associated with the present combination therapy relative to the side-effect profiles associated with, for example, monotherapeutic administration of HMG Co-A reductase inhibitors.

Periodic liver enzyme testing, typically every six months, is a routine procedure for subjects undergoing monotherapy with HMG Co-A reductase inhibitors. Because the

WO 03/007993

PCT/US02/22896

41

present combination therapy minimizes or eliminates the presence of elevated liver enzymes, liver enzyme testing of subjects undergoing the present combination therapy may be discontinued or required at a much lower frequency than for HMG Co-A reductase inhibitor monotherapy. The side effects associated with the HMG Co-A reductase inhibitors typically are dose-dependent and, thus, their incidence increases at higher doses. Accordingly, lower effective doses of the HMG Co-A reductase inhibitors will result in fewer side effects than seen with higher doses of HMG Co-A reductase inhibitors in monotherapy or decrease the severity of such side-effects. In addition, the use of an aldosterone antagonist may provide a direct benefit in preventing or treating liver dysfunction, including ascites formation and hepatic fibrosis.

Other benefits of the present combination therapy include, but are not limited to, the use of a selected group of aldosterone receptor antagonists that provide a relatively quick onset of therapeutic effect and a relatively long duration of action. For example, a single dose of one of the selected aldosterone receptor antagonists may stay associated with the aldosterone receptor in a manner that can provide a sustained blockade of mineralocorticoid receptor activation. Another benefit of the present combination therapy includes, but is not limited to, the use of a selected group of aldosterone receptor antagonists, such as the epoxy-steroidal aldosterone antagonists exemplified by eplerenone, which act as highly selective aldosterone antagonists, with reduced side effects that can be caused by aldosterone antagonists that exhibit non-selective binding to non-mineralocorticoid receptors, such as androgen or progesterone receptors.

#### Dosages and Treatment Regimen

##### Aldosterone Receptor Antagonist Dosing

The amount of aldosterone antagonist that is administered and the dosage regimen for the methods of this invention depend on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the pathogenic effect, the route and frequency of administration, and the particular aldosterone antagonist employed, and thus may vary widely. A daily dose administered to a subject of about 0.001 to 30 mg/kg body weight, or between about 0.005 and about 20 mg/kg body weight, or between about

WO 03/007993

PCT/US02/22896

42

0.01 and about 15 mg/kg body weight, or between about 0.05 and about 10 mg/kg body weight, or between about 0.01 to 5 mg/kg body weight, may be appropriate. The amount of aldosterone antagonist that is administered to a human subject typically will range from about 0.1 to 2000 mg, or from about 0.5 to 500 mg, or from about 0.75 to 250 mg, or from about 1 to 100 mg. A daily dose of aldosterone antagonist that produces no substantial diuretic and/or anti-hypertensive effect in a subject is specifically embraced by the present method. The daily dose can be administered in one to four doses per day.

Dosage unit forms of the pharmaceutical compositions can typically contain, for example, 10, 20, 25, 37.5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 or 400 mg of an aldosterone receptor antagonist, such as eplerenone. Preferred dosage unit forms contain about 25, 50, 100, or 150 mg of micronized eplerenone. The dosage unit form can be selected to accommodate the desired frequency of administration used to achieve the specified daily dosage. The amount of the unit dosage form of the pharmaceutical composition that is administered and the dosage regimen for treating the condition or disorder depends on a variety of factors, including the age, weight, sex and medical condition of the subject, the severity of the condition or disorder, the route and frequency of administration, and thus can vary widely, as is well known.

Dosing of the aldosterone antagonist can be determined and adjusted based on measurement of blood pressure or appropriate surrogate markers (such as natriuretic peptides, endothelins, and other surrogate markers discussed below). Blood pressure and/or surrogate marker levels after administration of the aldosterone antagonist can be compared against the corresponding baseline levels prior to administration of the aldosterone antagonist to determine efficacy of the present method and titrated as needed. Non-limiting examples of surrogate markers useful in the method are surrogate markers for renal and cardiovascular disease.

#### Prophylactic Dosing

It is beneficial to administer the aldosterone antagonist prophylactically, prior to a diagnosis of said inflammation-related cardiovascular disorders, and to continue administration of the aldosterone antagonist during the period of time the subject is susceptible to the inflammation-related cardiovascular disorders. Individuals with no

WO 03/007993

PCT/US02/22896

43

remarkable clinical presentation but that are nonetheless susceptible to pathologic effects therefore can be placed upon a prophylactic dose of an aldosterone antagonist compound. Such prophylactic doses of the aldosterone antagonist may, but need not, be lower than the doses used to treat the specific pathogenic effect of interest.

5

#### Cardiovascular Pathology Dosing

Dosing to treat pathologies of cardiovascular function can be determined and adjusted based on measurement of blood concentrations of natriuretic peptides.

10 Natriuretic peptides are a group of structurally similar but genetically distinct peptides that have diverse actions in cardiovascular, renal, and endocrine homeostasis. Atrial natriuretic peptide ("ANP") and brain natriuretic peptide ("BNP") are of myocardial cell origin and C-type natriuretic peptide ("CNP") is of endothelial origin. ANP and BNP bind to the natriuretic peptide-A receptor ("NPR-A"), which, via 3',5'-cyclic guanosine  
15 monophosphate (cGMP), mediates natriuresis, vasodilation, renin inhibition, antimitogenesis, and lusitropic properties. Elevated natriuretic peptide levels in the blood, particularly blood BNP levels, generally are observed in subjects under conditions of blood volume expansion and after vascular injury such as acute myocardial infarction and remain elevated for an extended period of time after the infarction. (Uusimaa et al.: *Int.*  
20 *J. Cardiol* 1999; 69: 5-14).

A decrease in natriuretic peptide level relative to the baseline level measured prior to administration of the aldosterone antagonist indicates a decrease in the pathologic effect of aldosterone and therefore provides a correlation with inhibition of the pathologic effect. Blood levels of the desired natriuretic peptide level therefore can be compared  
25 against the corresponding baseline level prior to administration of the aldosterone antagonist to determine efficacy of the present method in treating the pathologic effect. Based upon such natriuretic peptide level measurements, dosing of the aldosterone antagonist can be adjusted to reduce the cardiovascular pathologic effect. Similarly, cardiac pathologies can also be identified, and the appropriate dosing  
30 determined, based on circulating and urinary cGMP Levels. An increased plasma level of cGMP parallels a fall in mean arterial pressure. Increased urinary excretion of cGMP is

WO 03/007993

PCT/US02/22896

44

correlated with the natriuresis.

Cardiac pathologies also can be identified by a reduced ejection fraction or the presence of myocardial infarction or heart failure or left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy can be identified by echo-cardiogram or magnetic resonance imaging and used to monitor the progress of the treatment and appropriateness of the dosing.

In another embodiment of the invention, therefore, the methods of the present invention can be used to reduce natriuretic peptide levels, particularly BNP levels, thereby also treating related cardiovascular pathologies.

10

#### Renal Pathology Dosing

Dosing to treat pathologies of renal function can be determined and adjusted based on measurement of proteinuria, microalbuminuria, decreased glomerular filtration rate (GFR), or decreased creatinine clearance. Proteinuria is identified by the presence of greater than 0.3 g of urinary protein in a 24 hour urine collection. Microalbuminuria is identified by an increase in immunoassayable urinary albumin. Based upon such measurements, dosing of the aldosterone antagonist can be adjusted to reduce the renal pathologic effect.

20

#### Neurological Pathology Dosing

Neuropathy, especially peripheral neuropathy, can be identified by and dosing adjustments based on, neurologic exam of sensory deficit or sensory motor ability.

#### Retinal/Ocular Pathology Dosing

Retinopathy can be identified by, and dosing adjustments based on, ophthalmologic exam.

#### HMG Co-A Reductase Inhibitor Dosing

Dosage levels of the selected HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present combination therapy typically are on the order of about 0.001 mg to about 1,000 mg daily, or levels of about 0.01 mg to about 500 mg daily, or levels of about 0.05 to about 100 mg daily. The preferred daily dosage of each HMG Co-A reductase inhibitor

30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

45

selected typically will be lower than the dosage recommended for conventional monotherapeutic treatment with that HMG Co-A reductase inhibitor. Examples of such conventionally recommended monotherapeutic dosages include about 10 to 80 mg for atorvastatin (for example, LIPITOR®); about 5 to 80 mg for simvastatin (for example, ZOCOR®); about 10 to 40 mg for pravastatin (for example, PRAVACHOL®); about 20 to 80 mg for lovastatin (for example, MEVACOR®); about 0.2 to 0.4 mg for cerivastatin (for example, BAYCOL®); and about 20 to 80 mg for fluvastatin (for example, LESCOL®).

It is understood, however, that the specific dose level for each patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific inhibitors employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, inhibitor combination selected, the severity of the particular conditions or disorder being treated, and the form of administration. Appropriate dosages can be determined in trials. The ratio of aldosterone receptor antagonist to HMG Co-A reductase inhibitor (weight/weight), however, typically will range from about 1:100 to about 100:1, or about 1:3 to about 50:1, or about 1:2 to about 20:1, or about 1:2 to about 10:1.

The total daily dose of each drug can be administered to the patient in a single dose, or in proportionate multiple subdoses. Subdoses can be administered two to six times per day. Doses can be in immediate release form or sustained release form effective to obtain desired results. Single dosage forms comprising the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor may be used where desirable.

#### Dosage Regimen

As noted above, the dosage regimen to prevent, treat, give relief from, or ameliorate a pathological condition, with the combinations and compositions of the present invention is selected in accordance with a variety of factors. These factors include the type, age, weight, sex, diet, and medical condition of the patient, the type and severity of the disease, the route of administration, pharmacological considerations such as the activity, efficacy, pharmacokinetics and toxicology profiles of the particular inhibitors employed, whether a drug delivery system is utilized, and whether the inhibitors are administered with other ingredients. Thus, the dosage regimen actually

WO 03/007993

PCT/US02/22896

46

employed may vary widely and therefore deviate from the preferred dosage regimen set forth above.

Initial treatment of a patient suffering from a hyperlipidemic condition or disorder can begin with the dosages indicated above. Treatment generally should be continued as necessary over a period of several weeks to several months or years until the hyperlipidemic condition or disorder has been controlled or eliminated. Patients undergoing treatment with the combinations or compositions disclosed herein can be routinely monitored, for example in treating specific cardiovascular pathologies, by measuring blood pressure, ejection fraction, serum LDL or total cholesterol levels by any of the methods well-known in the art, to determine the effectiveness of the combination therapy. Continuous analysis of such data permits modification of the treatment regimen during therapy so that optimal effective amounts of each type of inhibitor are administered at any time, and so that the duration of treatment can be determined as well. In this way, the treatment regimen/dosing schedule can be rationally modified over the course of therapy so that the lowest amount of aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A reductase inhibitor that together exhibit satisfactory effectiveness is administered, and so that administration is continued only so long as is necessary to successfully treat the hyperlipidemic condition.

In combination therapy, administration of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor may take place sequentially in separate formulations, or may be accomplished by simultaneous administration in a single formulation or separate formulations. Administration may be accomplished by any appropriate route, with oral administration being preferred. The dosage units used may with advantage contain one or more aldosterone receptor antagonist and one or more HMG Co-A reductase inhibitors in the amounts described above.

Dosing for oral administration may be with a regimen calling for a single daily dose, for multiple, spaced doses throughout the day, for a single dose every other day, for a single dose every several days, or other appropriate regimens. The aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor used in the combination therapy may be administered simultaneously, either in a combined dosage form or in separate dosage forms intended for substantially simultaneous oral administration. The aldosterone

WO 03/007993

PCT/US02/22896

47

receptor antagonists and the HMG Co-A reductase inhibitors also may be administered sequentially, with either inhibitor being administered by a regimen calling for two-step ingestion. Thus, a regimen may call for sequential administration of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor with spaced-apart ingestion of these separate, active agents. The time period between the multiple ingestion steps may range from a few minutes to several hours, depending upon the properties of each active agent such as potency, solubility, bioavailability, plasma half-life and kinetic profile of the inhibitor, as well as depending upon the age and condition of the patient. Dose timing may also depend on the circadian or other rhythms for the pathological effects of agents, such as aldosterone, which may be optimally blocked at the time of their peak concentration. The combination therapy, whether administration is simultaneous, substantially simultaneous, or sequential, may involve a regimen calling for administration of the aldosterone receptor antagonist by oral route and the HMG Co-A reductase inhibitor by intravenous route. Whether these active agents are administered by oral or intravenous route, separately or together, each such active agent will be contained in a suitable pharmaceutical formulation of pharmaceutically acceptable excipients, diluents or other formulations components. Examples of suitable pharmaceutically acceptable formulations are given above.

#### 20 Combinations and Compositions

The present invention is further directed to combinations, including pharmaceutical compositions, comprising one or more aldosterone receptor antagonists and one or more HMG Co-A reductase inhibitors. In one embodiment, the present invention comprises a first amount of the aldosterone receptor antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof; a second amount of the HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, ester, conjugate acid, or prodrug thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the first and second amounts of the inhibitors together comprise a therapeutically effective amount of the inhibitors. The preferred aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors used in the preparation of the compositions are as previously set forth above. The combinations and compositions comprising an aldosterone receptor antagonist and an



WO 03/007993

PCT/US02/22896

48

HMG Co-A reductase inhibitor of the present invention can be administered for the prophylaxis and/or treatment of pathological conditions, as previously set forth, by any means that produce contact of these inhibitors with their site of action in the body.

For the prophylaxis or treatment of the pathological conditions referred to above, the combination administered can comprise the inhibitor compounds *per se*. Alternatively, pharmaceutically acceptable salts are particularly suitable for medical applications because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound.

The combinations of the present invention also can be presented with a pharmaceutically acceptable carrier in the form of a pharmaceutical composition. The carrier must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and must not be deleterious to the recipient. The carrier can be a solid or a liquid, or both, and preferably is formulated with the compound as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compounds. Other pharmacologically active substances can also be present, including other compounds useful in the present invention. The pharmaceutical compositions of the invention can be prepared by any of the well-known techniques of pharmacy, such as admixing the components.

The combinations and compositions of the present invention can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals. Oral delivery of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor is generally preferred (although the methods of the present invention are still effective, for example, if the HMG Co-A reductase inhibitor is administered parenterally). The amount of each inhibitor in the combination or composition that is required to achieve the desired biological effect will depend on a number of factors including those discussed below with respect to the treatment regimen.

Orally administrable unit dose formulations, such as tablets or capsules, can contain, for example, from about 0.1 to about 2000 mg, or about 0.5 mg to about 500 mg, or from about 0.75 to about 250 mg, or from about 1 to about 100 mg of the aldosterone receptor antagonist, and/or from about 0.01 to about 500 mg, or about 0.75 mg to about 100 mg, or from about 0.1 to about 50 mg, of the HMG Co-A reductase inhibitor.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

49

Oral delivery of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitors of the present invention can include formulations, as are well known in the art, to provide immediate delivery or prolonged or sustained delivery of the drug to the gastrointestinal tract by any number of mechanisms. Immediate delivery formulations include, but are not limited to, oral solutions, oral suspensions, fast-dissolving tablets or capsules, disintegrating tablets and the like. Prolonged or sustained delivery formulations include, but are not limited to, pH sensitive release from the dosage form based on the changing pH of the small intestine, slow erosion of a tablet or capsule, retention in the stomach based on the physical properties of the formulation, bioadhesion of the dosage form to the mucosal lining of the intestinal tract, or enzymatic release of the active drug from the dosage form. The intended effect is to extend the time period over which the active drug molecule is delivered to the site of action by manipulation of the dosage form. Thus, enteric-coated and enteric-coated controlled release formulations are within the scope of the present invention. Suitable enteric coatings include cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester.

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration can be presented in discrete units, such as capsules, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined amount of at least one compound of the present invention; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. As indicated, such compositions can be prepared by any suitable method of pharmacy which includes the step of bringing into association the inhibitor(s) and the carrier (which can constitute one or more accessory ingredients). In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the inhibitor(s) with a liquid or finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product. For example, a tablet can be prepared by compressing or molding a powder or granules of the inhibitors, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets can be prepared by compressing, in a suitable machine, the compound in a free-flowing form, such as a powder or granules optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent and/or surface active/dispersing agent(s). Molded tablets can be made, for example, by molding the powdered compound in a suitable machine.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

50

Liquid dosage forms for oral administration can include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, 5 flavoring, and perfuming agents.

Pharmaceutical compositions suitable for buccal (sub-lingual) administration include lozenges comprising a compound of the present invention in a flavored base, usually sucrose, and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the inhibitors in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

10 In any case, the amount of aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A reductase inhibitor that can be combined with carrier materials to produce a single dosage form to be administered will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. The solid dosage forms for oral administration including capsules, tablets, pills, powders, and granules noted above comprise the inhibitors of the 15 present invention admixed with at least one inert diluent such as sucrose, lactose, or starch. Such dosage forms may also comprise, as in normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., lubricating agents such as magnesium stearate. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings.

20 Pharmaceutically acceptable carriers encompass all the foregoing and the like. The above considerations in regard to effective formulations and administration procedures are well known in the art and are described in standard textbooks. Formulation of drugs is discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et 25 al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3<sup>rd</sup> Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

TABLE 4: EXAMPLES OF COMBINATION THERAPIES

ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONIST	HMG CO-A REDUCTASE INHIBITOR (COMPOUND NUMBER - TABLE 3)
Eplerenone	B-1
Eplerenone	B-2
Eplerenone	B-3
Eplerenone	B-4
Eplerenone	B-5
Eplerenone	B-6
Eplerenone	B-7
Eplerenone	B-8
Eplerenone	B-9
Spironolactone	B-1
Spironolactone	B-2
Spironolactone	B-3
Spironolactone	B-4
Spironolactone	B-5
Spironolactone	B-6
Spironolactone	B-7
Spironolactone	B-8
Spironolactone	B-9

5

Kits

The present invention further comprises kits that are suitable for use in performing the methods of treatment and/or prophylaxis described above. In one embodiment, the kit contains a first dosage form comprising one or more of the aldosterone receptor antagonists previously identified and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 2 or Table 3 in quantities sufficient to carry out the methods of the present invention. Preferably, the first dosage form and the second dosage form together comprise a therapeutically effective amount of the inhibitors for the prophylaxis and/or treatment of a pathological condition. In another embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist eplerenone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor. In a preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist eplerenone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase

WO 03/007993

PCT/US02/22896

52

inhibitor identified in Table 2. In a more preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist eplerenone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 3. In another embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist spironolactone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor. In a preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist spironolactone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 2. In a more preferred embodiment, the kit contains a first dosage form comprising the aldosterone receptor antagonist spironolactone and a second dosage form comprising an HMG Co-A reductase inhibitor identified in Table 3.

The following nonlimiting examples serve to illustrate various aspects of the present invention.

15

#### EXAMPLE 1: THERAPEUTIC TREATMENT

Numerous well known, in vitro and in vivo testing schemes and protocols are useful to demonstrate the efficacy of aldosterone receptor antagonists and HMG Co-A reductase inhibitors, both separately and in combination, for treating or preventing said pathogenic effects. Non-limiting examples of testing schemes and protocols are described in references listed below, which are incorporated herein by reference.

- Pitt, et al. NEJM 341, 709-717 (1999)  
25 Pitt, et al. Cardiovasc Drug Ther 15:79-87 (2001)  
De Gasparo, et al. J Pharm Exp Ther 240, 650-656 (1986)  
Blazer-Yost, et al. Am. J. Physiol 272, C1928-C1935 (1997)  
Vijan, et al. J Gen Intern Med 12, 567-580 (1997)  
Gentile, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2, 355-362 (2000)  
30 Sheng-Fang, et al. Am J Cardiol 86, 514-518 (2000)  
Jick, et al. Lancet 356, 1627-1631 (2000)

WO 03/007993

PCT/US02/22896

53

- Albert, et al. JAMA 286, 64-70 (2001)  
Ridker, et al. NEJM 344, 1959-1965 (2001)  
Wang, et al. JAMA 283, 3211-3216 (2000)  
Meier, et al. JAMA 283, 3205-3210 (2000)  
5 Sugiyama, et al. Biochem Biophys Res Commun 271, 688-692 (2000)  
Mundy, et al. Science 286, 1946-1949 (1999)  
Xiao, et al. J Endocrinol 165, 533-536 (2000)  
US Patent 5,730,992, US Patent 5,932,587, US Patent 6,180,597  
WO 00/69446, WO 00/69445, WO 00/45818, WO 00/45817, WO 99/66930,  
10 WO 99/11260, WO 01/34132, WO 00/51642

**EXAMPLE 2: COMPOSITIONS**

- The combinations and compositions of the present invention can be  
15 administered by any conventional means available for use in conjunction with  
pharmaceuticals. Oral delivery of the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A  
reductase inhibitor is generally preferred (although the methods of the present invention  
are still effective, for example, if the HMG Co-A reductase inhibitor is administered  
parenterally). The amount of each inhibitor in the combination or composition that is  
20 required to achieve the desired biological effect will depend on a number of factors  
including including patients age, weight and physical/medical status. Non-limiting  
examples of pharmaceutical compositions are described in references listed below, which  
are incorporated herein by reference.

- 25 WO 01/41770, WO 00/33847

**EXAMPLE 3: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

- 120 mg tablets having the composition set forth in Table X-1 can be prepared  
using wet granulation techniques:  
30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

54

TABLE X-1

INGREDIENT	WEIGHT (mg)
Eplerenone	25
Pravastatin	20
Lactose	54
Microcrystalline Cellulose	15
Hydroxypropyl Methyl Cellulose	3
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	1
Total Tablet Weight	120

**EXAMPLE 4: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-2 can be prepared

5 using direct compression techniques:

TABLE X-2

INGREDIENT	WEIGHT FRACTION (mg)
Eplerenone	25
Pravastatin	5
Lactose	69.5
Microcrystalline Cellulose	15
Colloidal Silicon Dioxide	0.5
Talc	2.5
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	0.5
Total Tablet Weight	120

**EXAMPLE 5: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-3 can be prepared

10 using wet granulation techniques:

TABLE X-3

INGREDIENT	WEIGHT (mg)
Eplerenone	25
Simvastatin	20
Lactose	54
Microcrystalline Cellulose	15
Hydroxypropyl Methyl Cellulose	3
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	1
Total Tablet Weight	120

WO 03/007993

PCT/US02/22896

55

**EXAMPLE 6: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-4 can be prepared using direct compression techniques:

**TABLE X-4**

INGREDIENT	WEIGHT FRACTION (mg)
Eplerenone	25
Simvastatin	5
Lactose	69.5
Microcrystalline Cellulose	15
Colloidal Silicon Dioxide	0.5
Talc	2.5
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	0.5
Total Tablet Weight	120

5

**EXAMPLE 7: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

120 mg tablets having the composition set forth in Table X-5 can be prepared using wet granulation techniques:

10

**TABLE X-5**

INGREDIENT	WEIGHT (mg)
Eplerenone	25
Atorvastatin	10
Lactose	64
Microcrystalline Cellulose	15
Hydroxypropyl Methyl Cellulose	3
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	1
Total Tablet Weight	120

**EXAMPLE 8: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

105 mg tablets having the composition set forth in Table X-6 can be prepared using direct compression techniques:

15



TABLE X-6

INGREDIENT	WEIGHT FRACTION (mg)
Eplerenone	10
Atorvastatin	2.5
Lactose	72
Microcrystalline Cellulose	15
Colloidal Silicon Dioxide	0.5
Talc	2.5
Croscarmellose Sodium	2
Magnesium Stearate	0.5
Total Tablet Weight	105

5 **EXAMPLE 9: PREPARATION OF ALDOSTERONE RECEPTOR  
ANTAGONISTS AND HMG CO-A REDUCTASE  
INHIBITORS**

Procedures for synthesis of aldosterone receptor antagonists or HMG Co-A reductase inhibitors are well known and described in numerous published documents. Non-limiting examples of synthetic schemes and protocols are described in references listed below, which are incorporated herein by reference.

15

Aldosterone Receptor Antagonists:

US Patent 4,559,332, US Patent 4,129,564, US Patent 4,789,668, US Patent 3,257,390,  
US Patent 3,013,012, GB 1550568  
WO 97/21720, WO 98/25948

20

HMG Co-A Reductase Inhibitors:

ES 474498 EP 244364 EP 22478, DE 3122499, EP 33538,  
EP 409281, JP 08073-432, EP 380392. WO 97/06802, EP 521471,  
Bioorg. Med. Chem. 5(2), pp. 437-444 (1997)

25 Drugs Future 24 (5), pp. 511-513 (1999)  
J. Med. Chem 33(11), 2982-99 (1990)  
Tetrahedron: Assymetry 4(2), 201-4 (1993)

WO 03/007993

PCT/US02/22896

57

**EXAMPLE 10: PHYSICAL FORMS OF ALDOSTERONE RECEPTOR  
ANTAGONISTS AND HMG CO-A REDUCTASE  
INHIBITORS IN MEDICAMENTS**

5

It is particularly useful to select a form of each active compound that is easily handled, reproducible in form, easily prepared, stable and which is non-hygroscopic. By way of illustration and not limitation, several crystalline forms have been identified for the aldosterone antagonist eplerenone. These include Form H, Form L, various crystalline solvates and amorphous eplerenone. These forms, methods to make these forms and use of these forms in preparing compositions and medicaments, are disclosed in the following publications, incorporated herein by reference: WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 and WO 01/42272.

**EXAMPLE 11: CLINICAL EVENTS TRIAL**

i

The following is a description of a clinical trial employing a co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor to exemplify the methods of the present invention.

20 This is a primary prevention endpoint event trial. Inclusion criteria are LDL-cholesterol 130-190 mg/dl (or <130 if the ratio of total cholesterol/HDL is >6) and HDL-cholesterol <45 mg/dl. The trial is designed to study the effect of co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor in a cohort with average to mildly elevated LDL-cholesterol and a below average HDL-cholesterol.

25

This is a double-blind, randomized, placebo controlled trial designed and powered to investigate whether co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor will decrease the rate of first acute major coronary events (e.g. sudden cardiac death, fatal and non-fatal myocardial infarction and unstable angina) compared to intervention with an HMG CoA reductase inhibitor alone. Secondary objectives include whether co-therapy treatment, compared to HMG CoA reductase inhibitor alone, will

30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

58

decrease cardiovascular morbidity and mortality across the spectrum of clinical events, by measuring the rates of: (1) fatal and non-fatal coronary revascularization procedures (2) unstable angina, (3) fatal and non-fatal myocardial infarction, (4) fatal and non-fatal cardiovascular events, (5) fatal and non-fatal coronary events.

5

A four-week HMG CoA reductase inhibitor alone baseline run-in is followed by randomization of participants to additional treatment with an aldosterone receptor antagonist, such as eplerenone, or placebo.

10 Baseline measurements at randomization include lipid analysis (including Apo A1 and Apo B), hematology, blood chemistry and urinalysis.

During the first year of active treatment, participants return to clinic at 4 week intervals. At each visit, participants are asked about adverse events and undergo laboratory safety  
15 tests for liver enzymes, creatine kinase and an extensive evaluation that includes a physical exam, electrocardiogram, mammography (women), ophthalmological examination, complete blood chemistry, hematology and urinalysis.

All subjects are followed until the decision to end the study after a median duration of 4  
20 years of treatment. The trial design for the final analysis provides sufficient power to detect the reductions in the number of patients experiencing any of the following:

Primary Endpoints:

1 - acute major coronary events defined as fatal and non-fatal myocardial infarction

2 - unstable angina

25 3 - sudden cardiac death

Secondary Endpoints:

1 - revascularizations

30 2 - unstable angina

3 - fatal and nonfatal MI

WO 03/007993

PCT/US02/22896

59

4 - fatal and nonfatal cardiovascular events

5 - fatal and nonfatal coronary events

5 **EXAMPLE 12: EVALUATION OF CORONARY/CAROTID ARTERY  
DISEASE**

The utility of the co-therapy of the present invention in treating atherosclerosis is demonstrated in the clinical trial protocol described below.

10 This study is a prospective double-blind, placebo-controlled trial of the effect of a combination of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor on the progression/regression of existing coronary artery disease as evidenced by changes in coronary angiography or carotid ultrasound.

15 Entry criteria: Subjects must be adult male or female, aged 18-80 years of age in whom coronary angiography is clinically indicated. Subjects will have angiographic presence of a significant focal lesion such as 30% to 50% on subsequent evaluation by quantitative coronary angiography (QCA) in a minimum of one segment. Segments to be analyzed include: left main, proximal, mid and distal left anterior descending, first and second diagonal branch, proximal and distal left circumflex, proximal, mid and distal right coronary artery.

20 At entry subjects undergo quantitative coronary angiography, B-mode carotid artery ultrasonography and assessment of carotid arterial compliance. Subjects are randomized to receive an aldosterone receptor antagonist and placebo, or an HMG CoA reductase inhibitor and placebo, or co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor. Subjects are monitored for three years. B- mode carotid  
25 ultrasound assessment of carotid artery atherosclerosis and compliance are performed at regular intervals throughout the study.

Coronary angiography is performed at the end of the three year period. Baseline and post-treatment angiograms and the intervening carotid artery B-mode ultrasonograms are

WO 03/007993

PCT/US02/22896

60

evaluated for new lesions or progression of existing atherosclerotic lesions. Arterial compliance measurements are assessed for changes from baseline.

The primary objective of this study is to show that the co-therapy of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor reduces the progression of atherosclerotic lesions as measured by quantitative coronary angiography (QCA) in subjects with clinical coronary artery disease.

The primary endpoint of the study is the change in the average mean segment diameter of coronary arteries.

The secondary objective of this study is to demonstrate that the combination of an aldosterone receptor antagonist and an HMG CoA reductase inhibitor reduces the rate of progression of atherosclerosis in the carotid arteries as measured by the slope of the maximum intimal-medial thickness measurements averaged over 12 separate wall segments (Mean Max) as a function of time, more than does an HMG CoA reductase inhibitor or an aldosterone receptor antagonist alone.

15

The examples herein can be performed by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

In view of the above, it will be seen that the several objects of the invention are achieved. As various changes could be made in the above methods, combinations and compositions of the present invention without departing from the scope of the invention, it is intended that all matter contained in the above description be interpreted as illustrative and not in a limiting sense. All documents mentioned in this application are expressly incorporated by reference as if fully set forth at length.

25

When introducing elements of the present invention or the preferred embodiment(s) thereof, the articles "a", "an", "the" and "said" are intended to mean that there are one or more of the elements. The terms "comprising", "including" and "having" are intended to be inclusive and mean that there may be additional elements other than the listed elements.

30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

61

**What Is Claimed Is:**

1. A combination comprising a first amount of an aldosterone receptor antagonist  
5 and a second amount of an HMG Co-A reductase inhibitor.
2. The combination of Claim 1 wherein said aldosterone receptor antagonist is  
eplerenone.
- 10 3. The combination of Claim 1 wherein said aldosterone receptor antagonist is  
spironolactone.
4. A pharmaceutical composition comprising a first amount of an aldosterone  
receptor antagonist, a second amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, and a  
15 pharmaceutically acceptable carrier,  
wherein said first amount and said second amount together comprise a  
therapeutically-effective amount of said aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A  
reductase inhibitor.
- 20 5. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is an  
epoxy-steroidal-type compound characterized in having a 9 $\alpha$ -,11 $\alpha$ -substituted epoxy  
moiety.
6. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is  
25 eplerenone.
7. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is a  
spiro lactone-type compound.
- 30 8. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is  
spironolactone.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

62

9. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

10. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

11. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

12. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

13. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

14. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

15. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

16. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

63

17. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

5 18. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

10 19. The composition of Claim 4 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

20. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist and said HMG Co-A reductase inhibitor are present in said composition in a weight ratio range from about ten-to-one to about one-to-two of said aldosterone receptor antagonist to said HMG Co-A reductase inhibitor.

15 21. The composition of Claim 20 wherein said weight ratio range is from about five-to-one to about one-to-one.

20 22. The composition of Claim 20 wherein said weight ratio range is from about two-to-one to about one-to-one.

23. The composition of Claim 4 wherein said second amount of said HMG Co-A reductase inhibitor is between about 0.05 mg to about 100 mg.

25 24. The composition of Claim 4 wherein said first amount of said aldosterone receptor antagonist is between about 0.75 mg to about 200 mg.

30 25. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate



WO 03/007993

PCT/US02/22896

64

acids, and prodrugs thereof.

26. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

27. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

28. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

29. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

30. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

31. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

32. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

33. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

34. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

65

35. The composition of Claim 4 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

36. A therapeutic method for treating or preventing a pathological condition, said method comprising administering to a subject susceptible to or afflicted with such disorder a first amount of an aldosterone receptor antagonist and a second amount of an HMG Co-A reductase inhibitor,

wherein said first amount and said second amount together comprise a therapeutically-effective amount of said aldosterone receptor antagonist and HMG Co-A reductase inhibitor.

37. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is selected from the group consisting of cardiovascular conditions, inflammatory conditions, neurology-related conditions, musculo-skeletal-related conditions, metabolism-related conditions, endocrine-related conditions, dermatologic-related conditions, and proliferative disease-related conditions.

38. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a cardiovascular condition.

39. The method of Claim 38 wherein said cardiovascular condition is selected from the group consisting of atherosclerosis, hypertension, heart failure, vascular disease, renal dysfunction, stroke, myocardial infarction, endothelial dysfunction, ventricular hypertrophy, renal dysfunction, target-organ damage, thrombosis, cardiac arrhythmia, plaque rupture and aneurysm.

40. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is an inflammatory condition.

41. The method of Claim 40 wherein said inflammatory condition is selected from the group consisting of arthritis, tissue rejection, septic shock, anaphylaxis and

WO 03/007993

PCT/US02/22896

66

tobacco-induced effects.

42. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a neurology-related condition.

5

43. The method of Claim 42 wherein said neurology-related condition is selected from the group consisting of Alzheimers Disease, dementia, depression, memory loss, drug addiction, drug withdrawal and brain damage.

10

44. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a musculo-skeletal-related condition.

45. The method of Claim 44 wherein said musculo-skeletal-related condition is selected from the group consisting of osteoporosis and muscle weakness.

15

46. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a metabolism-related condition.

47. The method of Claim 46 wherein said metabolism-related condition is selected from the group consisting of diabetes, obesity, Syndrome X and cachexia.

20

48. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is an endocrine-related condition.

25

49. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a dermatologic-related condition.

50. The method of Claim 36 wherein said pathological condition is a proliferative disease-related condition.

30

51. The method of Claim 50 wherein said proliferative disease-related condition

WO 03/007993

PCT/US02/22896

67

is cancer.

52. The method of Claim 36 wherein the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor are administered in a sequential manner.

5

53. The method of Claim 36 wherein the aldosterone receptor antagonist and the HMG Co-A reductase inhibitor are administered in a substantially simultaneous manner.

54. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal-type compound characterized in having a 9 $\alpha$ -,11 $\alpha$ -substituted epoxy moiety.

10

55. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone.

15

56. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is a spiro lactone-type compound.

57. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is spironolactone.

20

58. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

25

59. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

30

60. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is

WO 03/007993

PCT/US02/22896

68

mevastatin.

61. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
atorvastatin.

5

62. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
simvastatin.

63. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
pravastatin.

10

64. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
lovastatin.

65. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
cerivastatin.

15

66. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
fluvastatin.

20

67. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
rosuvastatin.

68. The method of Claim 36 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is  
pitavastatin.

25

69. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist and  
said HMG Co-A reductase inhibitor are administered in a weight ratio range from about  
ten-to-one to about one-to-two of said aldosterone receptor antagonist to said HMG Co-A  
reductase inhibitor.

30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

69

70. The method of Claim 69 wherein said weight ratio range is from about five-to-one to about one-to-one.

71. The method of Claim 69 wherein said weight ratio range is from about two-to-one to about one-to-one.

72. The method of Claim 36 wherein said second amount of said HMG Co-A reductase inhibitor is between about 0.05 mg to about 100 mg.

73. The method of Claim 36 wherein said first amount of said aldosterone receptor antagonist is between about 0.75 mg to about 200 mg.

74. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

75. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

76. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

77. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

78. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

WO 03/007993

PCT/US02/22896

70

79. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

5 80. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

81. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

10

82. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

83. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

15

84. The method of Claim 36 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

20 85. A kit comprising a first amount of an aldosterone receptor antagonist and a second amount of an HMG Co-A reductase inhibitor.

86. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is an epoxy-steroidal-type compound characterized in having a 9 $\alpha$ -,11 $\alpha$ -substituted epoxy moiety.

25

87. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone.

88. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is a spirolactone-type compound.

30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

71

89. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is spironolactone.

90. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

91. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

92. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

93. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

94. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

95. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

96. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

97. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

98. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is



WO 03/007993

PCT/US02/22896

72

fluvastatin.

99. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

5

100. The kit of Claim 85 wherein said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

101. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist and said HMG Co-A reductase inhibitor are present in a weight ratio range from about ten-to-one to about one-to-two of said aldosterone receptor antagonist to said HMG Co-A reductase inhibitor.

10

102. The kit of Claim 101 wherein said weight ratio range is from about five-to-one to about one-to-one.

15

103. The kit of Claim 101 wherein said weight ratio range is from about two-to-one to about one-to-one.

104. The kit of Claim 85 wherein said second amount of said HMG Co-A reductase inhibitor is between about 0.05 mg to about 100 mg.

20

105. The kit of Claim 85 wherein said first amount of said aldosterone receptor antagonist inhibitor is between about 0.75 mg to about 200 mg.

25

106. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

30

WO 03/007993

PCT/US02/22896

73

107. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is selected from the group consisting of atorvastatin, simvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, conjugate acids, and prodrugs thereof.

5

108. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is mevastatin.

109. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin.

10

110. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is simvastatin.

111. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pravastatin.

15

112. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is lovastatin.

20

113. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is cerivastatin.

114. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is fluvastatin.

25

115. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin.

116. The kit of Claim 85 wherein said aldosterone receptor antagonist is eplerenone and said HMG Co-A reductase inhibitor is pitavastatin.

30

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/22896
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K45/06 A61K31/585 A61K31/44 A61K31/40 A61K31/365 A61K31/22 //(A61K31/585,31:44),(A61K31/585,31:40),(A61K31/585,31:365),(A61K31/585,31:22) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"CONTROVERSIES IN CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY IN AFRICA" SAMJ. SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL - SAMJ. SUID-AFRIKAANSE MEDIESE TIDSKRIF, PINELANDS, SA, vol. 91, no. 4, Apr11 2001 (2001-04), page 290,292,294,296 XP001118752 ISSN: 0256-9574 page 292 page 294 --- -/--	1-116
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 December 2002		Date of mailing of the international search report 03/01/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Brück, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/22896
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GARNETT W R: "INTERACTIONS WITH HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COENZYME A REDUCTASE INHIBITORS" AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY, XX, XX, vol. 52, 1 August 1995 (1995-08-01), pages 1639-1645, XP002941324 ISSN: 1079-2082 page 1643 ---	1-116
A	"HERZINSUFFIZIENZ. THERAPIEKONZEPTE-WANDEL DURCH ERKENNTNISZUWACHS" THERAPIEWOCHEN SCHWEIZ, THERAPIEWOCHEN VERLAG AG, SENNWALD, CH, vol. 11, no. 10, 1995, page 482,484 XP000672381 ISSN: 0256-6869 page 484 ---	1-116
A	FOX K F: "A CRITICAL EVALUATION OF THE NICE GUIDELINES FOR POST-MYOCARDIAL INFARCTION PROPHYLAXIS" EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY, LONDON,, GB, vol. 2, no. 12, 2001, pages 2079-2084, XP00117850 ISSN: 1465-6566 page 2080 page 282 -page 283 ---	1-116
A	WO 00 62775 A (BERT N DU ;UNIV MICHIGAN (US); COUNSEL RAYMOND (US); BILLECKE SCOT) 26 October 2000 (2000-10-26) claims 4,6; examples 1,2 ---	1-116
A	WO 98 47509 A (CONNOLLY DANIEL T ;SEARLE & CO (US); SEIBERT KAREN (US); RONIKER B) 29 October 1998 (1998-10-29) page 29 ---	1-116
A	PITT B ET AL: "THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, WALTHAM, MA, US, vol. 341, no. 10, 2 September 1999 (1999-09-02), pages 709-717, XP001069207 ISSN: 0028-4793 the whole document --- -/--	1-116

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No.  
PCT/US 02/22896

## C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAMRINI R ET AL: "EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES HYPOLIPEMIANTS ADVERSE EFFECTS AND INTERACTION OF HYPOLIPIDAEMIC DRUGS" LYON PHARMACEUTIQUE, ELSEVIER, FR, vol. 48, no. 3, 1997, pages 142-151, XP001118757 ISSN: 0024-7804 the whole document	1-116
A	WO 99 11260 A (PFIZER ;SCOTT ROBERT ANDREW DONALD (US)) 11 March 1999 (1999-03-11) the whole document	1-116
A	ALBERT M A ET AL: "EFFECT OF STATIN THERAPY ON C-REACTIVE PROTEIN LEVELS THE PRAVASTATIN INFLAMMATION/CRP EVALUATION (PRINCE): A RANDOMIZED TRIAL AND COHORT STUDY" JAMA THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 286, no. 1, 4 July 2001 (2001-07-04), pages 64-70, XP001119192 ISSN: 0098-7484 the whole document	36-84
A	GENTILE S ET AL: "COMPARATIVE EFFICACY STUDY OF ATORVASTATIN VS. SIMVASTATIN, PRAVASTATIN, LOVASTATIN AND PLACEBO IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLAEMIA" DIABETES, OBESITY AND METABOLISM, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB, vol. 2, 2000, pages 355-362, XP001094835 ISSN: 1462-8902 the whole document	36-84
A	MEIER C R ET AL: "HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS AND THE RISK OF FRACTURES" JAMA THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, CHICAGO, IL, US, vol. 283, no. 24, 28 June 2000 (2000-06-28), pages 3205-3210, XP001119579 ISSN: 0098-7484 the whole document	36-84

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 02/22896

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MUNDY G ET AL: "STIMULATION OF BONE FORMATION IN VITRO AND IN RODENTS BY STATINS" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 286, no. 5446, 3 December 1999 (1999-12-03), pages 1946-1949, XP000999135 ISSN: 0036-8075 the whole document	36-84
A	JICK H ET AL: "Statins and the risk of dementia" LANCET, XX, XX, vol. 356, no. 9242, 11 November 2000 (2000-11-11), pages 1627-1631, XP004264153 ISSN: 0140-6736 the whole document	36-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		national application No. PCT/US 02/22896
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 36-84 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/22896

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0062775	A	26-10-2000	AU 4348200 A WO 0062775 A1	02-11-2000 26-10-2000
WO 9847509	A	29-10-1998	AU 745797 B2 AU 7466298 A BG 103803 A BR 9808932 A CN 1253502 T EE 9900517 A EP 0979077 A1 HU 0001777 A2 JP 2001527542 T NO 995077 A NZ 500141 A PL 337098 A1 SK 138799 A3 TR 9902545 T2 WO 9847509 A1 US 2002035156 A1 ZA 9803249 A	28-03-2002 13-11-1998 31-05-2000 01-08-2000 17-05-2000 15-06-2000 16-02-2000 28-05-2001 25-12-2001 17-12-1999 31-05-2002 31-07-2000 18-01-2001 21-01-2000 29-10-1998 21-03-2002 19-04-1999
WO 9911260	A	11-03-1999	AU 740424 B2 AU 8458998 A BG 104075 A BR 9811556 A CN 1268053 T EP 1009400 A1 HR 980474 A1 HU 0004318 A2 WO 9911260 A1 JP 2001514223 T NO 20000996 A NZ 502280 A PL 339091 A1 SK 1432000 A3 TR 200000563 T2 US 2002099046 A1 ZA 9807839 A	01-11-2001 22-03-1999 29-09-2000 22-08-2000 27-09-2000 21-06-2000 30-06-1999 28-05-2001 11-03-1999 11-09-2001 27-04-2000 26-11-2002 04-12-2000 11-12-2000 21-07-2000 25-07-2002 28-02-2000



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/4418	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/585	A 6 1 K 31/585	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/00	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 5/42	A 6 1 P 5/42	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/14	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ブラッドリー・ティー・ケラー

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 0 1 7 . チェスターフィールド . スウィートレイクコート 1 8 6 1

(72)発明者 エレン・ジー・マクマーホン

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 3 1 2 6 . サンセットヒルズ . パークヘイヴンレーン 9 1 5 4

(72)発明者 リカード・ローチャ

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 0 0 3 1 . ガーニー . ジョージコート 5 3 1 4 . アpartment A

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA20 BA32 BA36 BA44 MA02 MA17 MA22 MA23

	MA35	MA37	MA41	MA43	MA52	NA05	ZA021	ZA121	ZA151	ZA161
	ZA361	ZA371	ZA401	ZA421	ZA441	ZA451	ZA541	ZA701	ZA811	ZA891
	ZA941	ZA961	ZA971	ZB081	ZB111	ZB261	ZC031	ZC082	ZC202	ZC211
	ZC351	ZC391	ZC422							
4C086	AA01	AA02	BA17	BC05	BC13	BC17	BC28	BC42	DA13	MA02
	MA04	MA10	NA05	ZA02	ZA12	ZA15	ZA16	ZA36	ZA37	ZA40
	ZA42	ZA44	ZA45	ZA54	ZA70	ZA81	ZA89	ZA94	ZA96	ZA97
	ZB08	ZB11	ZB26	ZC03	ZC08	ZC20	ZC39	ZC42		
4C206	AA01	AA02	DB03	DB56	MA02	MA04	MA13	MA14	MA21	NA05
	ZA02	ZA12	ZA15	ZA16	ZA36	ZA37	ZA40	ZA42	ZA44	ZA45
	ZA54	ZA70	ZA81	ZA89	ZA94	ZA96	ZA97	ZB08	ZB11	ZB26
	ZC03	ZC08	ZC20	ZC39	ZC42					