(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112755032 A
(43)申请公布日 2021.05.07

(21)申请号 202011468432.7

(22)申请日 2015.08.03

(30)优先权数据
PCT/NL2014/050584 2014.08.28 NL

(62)分案原申请数据
201580046706.4 2015.08.03

(71)申请人 狄智玛制药私人有限公司
地址 荷兰布雷达

(72)发明人 J.福德 P.劳恩德 J.卡斯特莱恩

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 郑斌 刘振佳

(51)Int.Cl.
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 31/22(2006.01)
A61K 31/366(2006.01)
A61K 31/405(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)

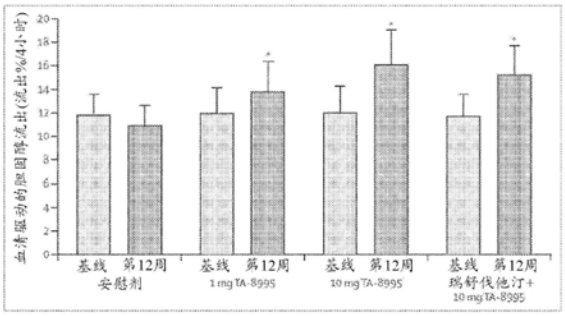
权利要求书3页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

包含胆固醇酯转运蛋白抑制剂和HMG CoA还原酶抑制剂的药物组合物和治疗组合

(57)摘要

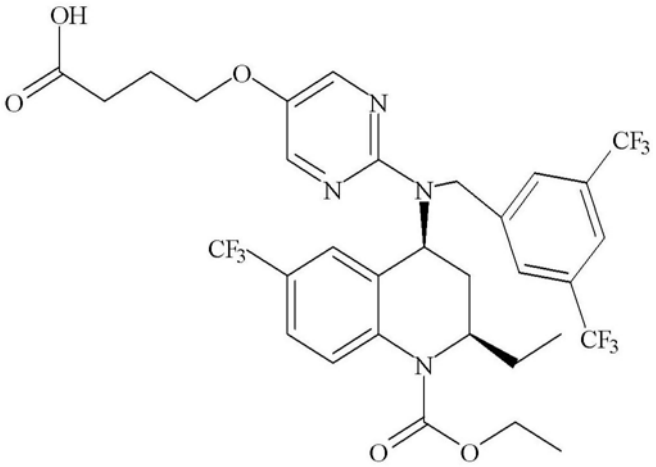
包含胆固醇酯转运蛋白抑制剂和HMG CoA还原酶抑制剂的药物组合物和治疗组合。本发明涉及包含新型胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂和HMG CoA还原酶抑制剂的药物组合物和治疗组合,其可以用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者,所述心血管疾病具体来说是高脂血症或混合型血脂异常。



CN 112755032 A

1.一种药物组合物,其包含:

(a)下式的化合物:



(在下文中:化合物A)或其药学上可接受的盐;

(b)至少一种HMG CoA还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐;以及

(c)一种或多种药学上可接受的赋形剂。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述HMG CoA还原酶抑制剂选自由以下组成的组:阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。

3.根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述HMG CoA还原酶抑制剂选自由以下组成的组:阿托伐他汀钙、普伐他汀钠、氟伐他汀钠、辛伐他汀、洛伐他汀和瑞舒伐他汀钙。

4.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含约1至25mg的化合物A和约1至80mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。

5.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物被配制为口服自由剂量或口服固定剂量组合,优选为口服固定剂量组合。

6.根据前述权利要求所述的药物组合物,其中所述口服固定剂量组合是固体剂型,诸如胶囊或片剂。

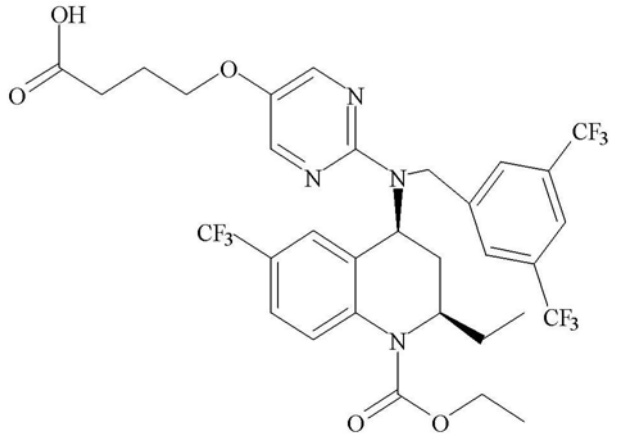
7.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是口服固定剂量组合,其包含约1至25mg的化合物A和约1至80mg的阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀或匹伐他汀,优选阿托伐他汀或瑞舒伐他汀。

8.根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含多不饱和脂肪酸(PUFA),优选ω-3多不饱和脂肪酸,更优选选自由以下组成的组的PUFA:二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、α-亚麻酸(ALA)或其组合。

9.根据前述权利要求所述的药物组合物,其中所述PUFA以其游离酸形式存在。

10.一种治疗组合,其包含

(a)下式的化合物:



(在下文中:化合物A)或其药学上可接受的盐;

(b)至少一种HMG CoA还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求10所述的治疗组合,其中所述HMG CoA还原酶抑制剂选自由以下组成的组:阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。

12.根据权利要求10或11所述的治疗组合,其中所述HMG CoA还原酶抑制剂选自由以下组成的组:阿托伐他汀钙、普伐他汀钠、氟伐他汀钠、辛伐他汀、洛伐他汀和瑞舒伐他汀钙。

13.根据权利要求10-12中任一项所述的治疗组合,其中所述组合包含约1至25mg的化合物A和约1至80mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。

14.根据权利要求10-13中任一项所述的治疗组合,其中所述组合是固定剂量组合或自由剂量组合,优选固定剂量组合。

15.根据权利要求10-14中任一项所述的治疗组合,其中所述组合包括第一单位剂型和第二单位剂型,所述第一单位剂型包含约1至25mg的化合物A或其药学上可接受的盐,所述第二单位剂型包含约1至80mg的阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其药学上可接受的盐。

16.根据权利要求15所述的治疗组合,其中所述组合包括包含所述单位剂型的包装。

17.根据权利要求10-16中任一项所述的治疗组合,其中所述组合物包含多不饱和脂肪酸(PUFA),优选ω-3多不饱和脂肪酸,更优选选自由以下组成的组的PUFA:二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、α-亚麻酸(ALA)或其组合。

18.根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述PUFA以其游离酸形式存在。

19.根据权利要求1-9中任一项所述的药物组合物或根据权利要求10-18中任一项所述的治疗组合,其用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者。

20.根据权利要求19所述的药物组合物或治疗组合,其用于治疗罹患高脂血症或混合型血脂异常或者具有增加的高脂血症或混合型血脂异常风险的受试者。

21.根据权利要求19或20使用的药物组合物或治疗组合,其中向需要其的受试者施用每天约1至25mg的化合物A和每天约1至80mg的HMG CoA还原酶抑制剂。

22.根据权利要求19-21中任一项使用的药物组合物或治疗组合,其中所述HMG CoA还原酶抑制剂选自由以下组成的组:阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。

23.根据权利要求19-22中任一项所述的药物组合物或治疗组合,其用于治疗罹患高脂血症或混合型血脂异常或者具有增加的高脂血症或混合型血脂异常风险的受试者,其中向

所述受试者施用每天约1至25mg的化合物A或其药学上可接受的盐和约1至80mg的阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其药学上可接受的盐。

24.根据权利要求19-123中任一项使用的药物组合物或治疗组合，其中向需要其的受试者施用所述组合物或组合持续至少一周、优选至少三周。

包含胆固醇酯转运蛋白抑制剂和HMG CoA还原酶抑制剂的药物组合物和治疗组合

[0001] 本申请是申请号为201580046706.4、发明名称为“包含胆固醇酯转运蛋白抑制剂和HMG CoA还原酶抑制剂的药物组合物和治疗组合”的中国专利申请的分案申请，该母案申请是2015年08月03日提交的PCT国际专利申请PCT/NL2015/050562进入中国国家阶段的申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含新型胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂和HMG CoA还原酶抑制剂的药物组合物和治疗组合，其可以用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者，所述心血管疾病具体来说是高脂血症或混合型血脂异常。

背景技术

[0003] 前瞻性流行病学研究已经显示了低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平与心血管疾病(CVD)风险之间的强烈相关性。

[0004] 羟基-甲基戊二酰辅酶A还原酶(在下文中:HMG CoA还原酶)是肝脏中用于产生胆固醇的酶。以HMG CoA还原酶抑制剂(通常被称为“他汀类药物(statins)”)抑制HMG CoA还原酶已经被证明可通过减少胆固醇产生和加速胆固醇吸收来降低血液中的LDL-C水平。应用此类他汀类疗法来降低血液中的这些LDL-C水平已经引起了CVD相关发病率和死亡率显著下降。然而，存在与HMG CoA还原酶抑制剂相关的安全性问题。特别是在高剂量下，它们可能导致肝酶增加和肌病，而且有时导致横纹肌溶解症，这可能导致因急性肾衰竭(acute reneal failure)而死亡。

[0005] 此外，若干项研究已经证明，高密度脂蛋白(HDL-C)的低血浆浓度也是发展心血管疾病的一大风险因素。降低LDL-C且升高HDL-C水平的一种新方法是抑制胆固醇酯转运蛋白(CETP)。CETP是主要由肝脏和脂肪组织分泌的血浆蛋白。CETP调节胆固醇酯以甘油三酯作交换从HDL向含载脂蛋白B(A Apo B)的颗粒(主要是LDL和VLDL)的转运，从而降低HDL中的胆固醇含量，而有利于(V)LDL中的胆固醇含量。因此，已猜测CETP抑制将使得胆固醇酯保持在HDL-C中，并且降低导致动脉粥样硬化的Apo B部分的胆固醇含量。

[0006] 尽管有证据支持CETP抑制在降低心血管发病率中的潜力，但CETP抑制剂的临床开发未见明朗。进入3期临床试验的第一个化合物是托彻普(torcetrapib)(剂量是60mg)。彻普被证明能使HDL-C增加72％且使LDL-C减少25％，但其随后却因安全方面的顾虑(包括未预见到的与HMG CoA还原酶抑制剂阿托伐他汀(atorvastatin)联用时的心血管事件和死亡的增加)而中止了开发。

[0007] 虽然没有完全理解那些事件的机理，但越来越多的证据表明它们可能是由于托彻普的脱靶效应导致，诸如，血压增高、电解质改变(钠和碳酸氢根增加而钾减少)和醛固酮增加，这与盐皮质激素活性相符。还有一些来自动物研究的证据表明，托彻普增加内皮素-1的表达，这已经被假定为促成ILLUMINATE试验中的癌症死亡明显(非显著)增加。这些观察结

果可能与所需要的托彻普的相对较高剂量有关。

[0008] 随后,另一种CETP抑制剂达塞曲匹(dalcetrapib)进入了临床试验。达塞曲匹被证明是一种弱抑制剂,其使HDL-C增加30-40%,对LDL-C浓度的影响极低。对达塞曲匹的开发也因其在3期研究(药物剂量是600mg)中没有效果而终止。缺乏功效大概与中度CETP抑制有关(18)。

[0009] 还有两种CETP抑制剂安塞曲匹(anacetrapib)和依塞曲匹(evacetrapib)目前处于3期临床试验中。来自2期研究的数据表明二者都是不具有盐皮质激素活性的CETP抑制剂。每日一次200mg安塞曲匹已被证明在空腹健康受试者中使HDL C增加97%且使LDL-C降低36%(21),而每日一次150mg安塞曲匹已被证明在患者中使HDL C增加139%且使LDL-C降低40%(22)。然而,安塞曲匹会积聚在脂肪组织中并且因此在人体内具有2-4年的不期望半衰期。依塞曲匹(对患者进行每日一次500mg单一疗法)已被证明使HDL-C增加129%且使LDL-C降低36%(23)。

[0010] 在正在进行的3期研究中,正在临床评估每日一次100mg剂量的安塞曲匹,而对于依塞曲匹,正在评估每日一次130mg剂量。然而,此类相对较高的活性成分的量可能导致严重的问题,并且当配制其组合产物时可能存在严重的问题。

[0011] 使用已知CETP抑制剂的一个缺点在于:由于为了获得CETP抑制必须使用相对较高的剂量,因此可能会发生更多且更强烈的副作用。这可能对患者的身体健康以及对患者顺从性均具有负面影响。

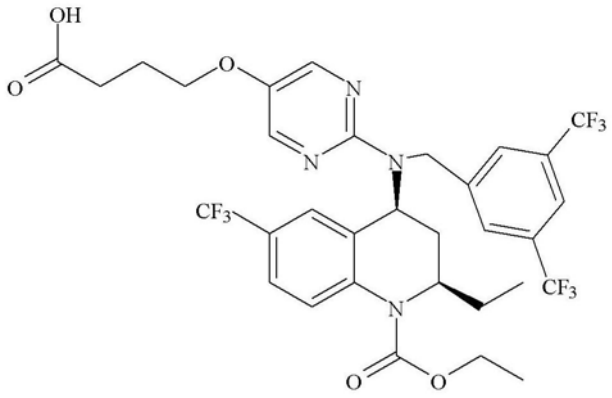
[0012] 因此,很难使用CETP抑制剂与其他药学活性化合物的组合。更具体来说,鉴于HMG CoA还原酶抑制剂和相对较高剂量的已知CETP抑制剂的现存副作用,如当临床测试托彻普与阿托伐他汀的组合时已经观察到,将这些抑制剂组合在药物组合中已经被证明是有问题的。

[0013] 因此,仍持续需要去发现方便、安全而且有效的药剂或药剂组合以用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者。

发明内容

[0014] 本发明的第一个方面涉及一种药物组合物,其包含:

[0015] (a)下式的化合物:

[0016] 

[0017] (在下文中:化合物A)或其药学上可接受的盐;

[0018] (b)至少一种HMG CoA还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐;以及

[0019] (c)一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0020] 本发明的第二个方面涉及一种治疗组合,所述治疗组合包含所述化合物A和至少一种HMG CoA还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0021] 本发明的第三个方面涉及所述药物组合物或所述治疗组合在治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者方面的用途。

[0022] 临床研究已经证明,与其他已知的CETP抑制剂相比,仅需要相对较低剂量的化合物A便可显著增加HDL-C浓度并且显著降低LDL-C浓度。这使得化合物A特别适合与其他药学活性化合物组合使用。

[0023] 临床研究中还已经证明,将化合物A与HMG CoA还原酶抑制剂组合在降低血液中的LDL-C浓度方面产生了协同效应,而且它不会引起严重的副作用。换句话说,当化合物A与诸如阿托伐他汀或瑞舒伐他汀(rosuvastatin)之类的HMG CoA还原酶抑制剂组合使用时,LDL-C浓度的降低程度超过了单独使用这些化合物时。此外,在本发明的情况下,有可能使用比常用剂量更低的HMG CoA还原酶抑制剂的剂量,从而克服可能对这些类型的抑制剂不耐受的问题。另外,还已经发现,化合物A在单独和与他汀类药物组合时能增强血清促进胆固醇流出(cholesterol efflux)的能力。

[0024] 定义

[0025] 如本文所用的术语'药物组合物'具有其常规含义,并且是指药学上可接受的组合物。

[0026] 如本文所用的术语'药学上可接受的'具有其常规含义,并指下述化合物、材料、组合物和/或剂型,其在经充分医学判断为适于与哺乳动物(尤其是人)的组织接触的范围内,没有与合理利益/风险比相称的过度毒性、刺激、过敏反应和其他问题并发症。

[0027] 如本文所用的术语'赋形剂'具有其常规含义,并且是指通常在用于制备颗粒、固体或液体口服剂量制剂的制药技术中使用的药学上可接受的成分。

[0028] 如本文所用的术语'盐'具有其常规含义,并且包括化合物A的酸加成盐和碱盐。

[0029] 术语'增加的风险'具有其常规含义,并且是指受试者(优选人)中的情形,其中在男性或女性个体中具有高于2.6mmol/l的LDL-胆固醇水平,使得他们与具有较低水平的个体相比暴露于增加的心血管事件风险下。

[0030] 如本文中所用的术语'治疗'具有其常规含义,并指治愈性、姑息性和预防性治疗。

[0031] 如本文所用的术语'心血管疾病'具有其常规含义,并且包括动脉硬化、外周血管疾病、高脂血症、混合型血脂异常β脂蛋白血症(betalipoproteinemia)、低α脂蛋白血症(hypoalphalipoproteinemia)、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症(familial-hypercholesteremia)、心绞痛、缺血、心脏缺血、中风、心肌梗塞、再灌注损伤、血管成形术后再狭窄、高血压、脑梗及脑中风。

[0032] 如本文所用的术语'HMG-CoA还原酶抑制剂'具有其常规含义且与术语'他汀类药物'可互换使用,并且是指用于通过抑制酶HMG-CoA还原酶来降低LDL-C的化合物。众所周知的HMG-CoA还原酶抑制剂是阿托伐他汀、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、瑞舒伐他汀和匹伐他汀(pitavastatin)。

[0033] 术语'单位剂型'具有其常规含义,并且是指如下剂型:能够将其施用给受试者(优

选人)以发挥功效,而且可以容易地对其进行处理和包装,从而保持为包含治疗剂(即,化合物A)或治疗剂组合(诸如化合物A与HMG CoA还原酶抑制剂)的物理上和化学上稳定的单位剂量。

[0034] 如本文所用的术语'固定剂量组合'具有其常规含义,并且是指存在于单个剂量单位(例如,片剂或胶囊)中且被像这样施用的确定剂量的两种或更多种药物或活性成分的组合。

[0035] 如本文所用的术语'自由剂量组合'具有其常规含义,并且是指同时施用但作为两个不同的剂量单位的两种药物或活性成分的组合。

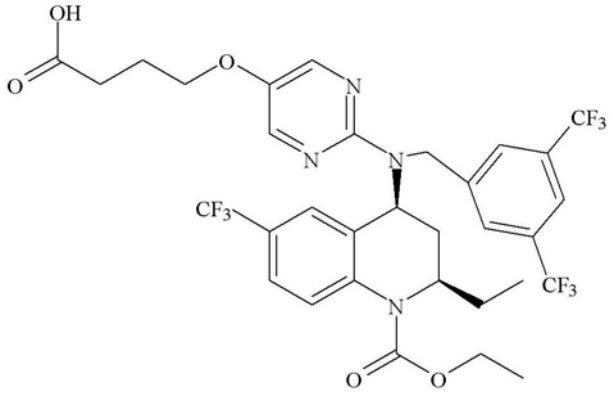
附图说明

[0036] 在图1中,示出了血清驱动的胆固醇流出的基线和第12周数据。

具体实施方式

[0037] 本发明的第一个方面涉及一种药物组合物,其包含:

[0038] (a)下式的化合物:

[0039] 

[0040] (在下文中:化合物A)或其药学上可接受的盐;

[0041] (b)至少一种HMG CoA还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐;以及

[0042] (c)一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0043] 像这样的化合物A已经描述于欧洲专利申请EP1730152中,其中已经将它鉴定为许多其他CETP抑制剂中的CETP抑制剂。令人惊讶的是,临床研究现在已经证明,与其他已知的CETP抑制剂相比,仅需要相对较低剂量的化合物A就能显著增加HDL-C浓度且显著降低LDL-C浓度。这使得化合物A特别适合于与其他药学活性化合物组合使用。

[0044] 现在,临床研究中已经令人惊讶地证明,将化合物A与HMG CoA还原酶抑制剂组合在降低血液中的LDL-C浓度方面产生了协同效应。换句话说,当化合物A与诸如阿托伐他汀或瑞舒伐他汀之类的HMG CoA还原酶抑制剂组合使用时,LDL-C浓度的降低程度超过了单独使用这些化合物时。此外,通过使用这些化合物的组合没有观察到严重的副作用。

[0045] 根据本发明的药物组合物因此优选地被用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者。所述药物组合物更优选地被用于治疗罹患高脂血症或混合型血脂异常或具有增加的高脂血症或混合型血脂异常风险的受试者。

[0046] 此外,在本发明的情况下,有可能使用比常用剂量更低的HMGCoA还原酶抑制剂的

剂量,从而克服可能对这些类型的抑制剂不耐受的问题。另外,还已经发现,化合物A在单独和与他汀类药物组合时能增强血清促进胆固醇流出的能力。如Niesor EJ等,Cardiovasc Drugs Ther.2015年2月;29(1):7-14中所描述,他汀类药物一般具有减少胆固醇流出的倾向。现在已经令人瞩目地发现,当所述他汀类药物与化合物A组合使用时,这可以避免。

[0047] 化合物A优选地与选自由以下组成的组的HMG CoA还原酶抑制剂一起使用:阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。

[0048] 更优选地,所使用的HMG CoA还原酶是阿托伐他汀钙、普伐他汀钠、氟伐他汀钠、辛伐他汀、洛伐他汀和瑞舒伐他汀钙。这些抑制剂已经在众多患者中使用多年并且已经被证明能够显著降低患者的LDL-C浓度。

[0049] 根据本发明的药物组合物优选地包含1至25mg的化合物A和1至80mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。替代地,根据本发明的药物组合物包含1至25mg的化合物A和1至50mg、任选地1至30mg或1至20mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。在根据本发明的药物组合物的另一个实施方案中,所述组合物包含5至10mg的化合物A和1至20mg的HMG CoA还原酶抑制剂。

[0050] 由于化合物A与HMG CoA还原酶抑制剂之间存在协同效应,所以现在令人惊讶的是还有可能降低所使用的HMG CoA还原酶抑制剂的量,从而避免在这些种类的药用化合物下常观察到的副作用。就这一点而言,还应注意的是,此类较低剂量还可以克服对HMG CoA还原酶抑制剂的不耐受,这也称为他汀类药物不耐受(statin intollerance)。

[0051] 根据本发明的药物组合物优选地口服施用给需要其的受试者。口服施用可能涉及吞咽,使得药学活性化合物进入胃肠道。可以开发出如以下所描述的有助于口服施用的具体药物制剂。

[0052] 根据本发明的药物组合物优选地被配制为口服自由剂量组合或口服固定剂量组合。不同的药学活性成分可以颗粒形式存在于所述组合中。优选地,所述药物组合物是口服固定剂量组合,此类组合对于患者来说非常方便,而且通过施用准确的量的这些化合物而避免了诸多问题。

[0053] 可在本发明上下文内使用的固体口服剂型除了片剂和胶囊以外还包括其他囊片、锭剂、丸剂、微型片剂、团粒、珠粒和颗粒。可用于本发明的药物制剂的液体口服剂型包括但不限于饮品、溶液、悬浮液、糖浆、饮料和乳液。

[0054] 所述口服固定剂量组合或口服自由剂量组合优选地被配制为固体剂型,诸如片剂或胶囊。一般来说,这些种类的制剂的施用被视为对患者来说最方便。

[0055] 在一个特别优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物是口服固定剂量组合,其包含1至25mg的化合物A和1至80mg的阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀或匹伐他汀,优选阿托伐他汀或瑞舒伐他汀。在其另一个实施方案中,所述药物组合物包含1至25mg的化合物A和1至20mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。

[0056] 除了化合物A和所述HMG CoA还原酶抑制剂本身以外,其药学上可接受的盐也可以用于根据本发明的药物组合物中。化合物A和所述HMG CoA还原酶抑制剂的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱盐,诸如优选钙盐、钾盐或钠盐。关于合适的盐的综述,参考Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use”(Wiley-VCH,Weinheim,Germany,2002)。

[0057] 化合物A或HMG CoA还原酶抑制剂的药学上可接受的盐可以通过酌情将此类化合

物的溶液和所期望的酸或碱混合在一起而容易地制得。可以使所述盐从溶液中沉淀并且通过过滤加以收集，或可以通过蒸发溶剂来进行回收。

[0058] 本发明还涉及化合物A的药学上可接受的溶剂合物或前药和/或所述HMG CoA还原酶抑制剂的药学上可接受的溶剂合物或前药在本发明的药物组合物中的用途。

[0059] 在本发明的另一个实施方案中，根据本发明的组合物包含多不饱和脂肪酸(PUFA)，优选ω-3多不饱和脂肪酸，更优选选自由以下组成的组的PUFA：二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、酸α-亚麻酸(ALA)或其组合。

[0060] PUFA，具体来说ω-3 PUFA，对富甘油三酯脂蛋白、残留胆固醇和小型致密LDL具有特定容量，而HMG CoA还原酶抑制剂对残留胆固醇无影响、对富甘油三酯脂蛋白具有极低效力，且CETP抑制剂对富甘油三酯脂蛋白和残留胆固醇无影响或具有极小影响。因此，将HMG CoA还原酶抑制剂、CETP抑制剂和PUFA组合在药物组合物中使得此类组合物特别适用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者。

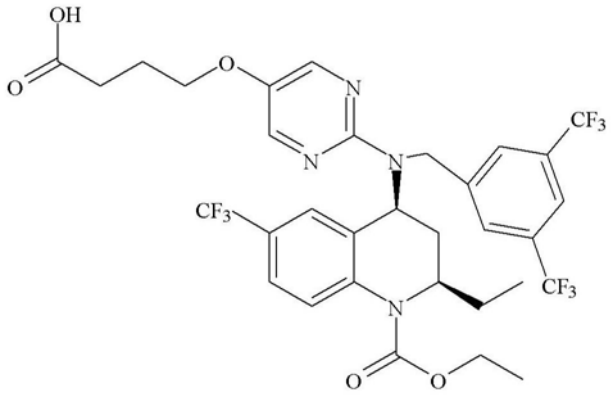
[0061] PUFA优选地以其游离酸形式存在，即，不以乙酯形式存在，在所述乙酯形式中，PUFA物质以基本上酯化的形式存在。当PUFA以这种形式使用时，所述HMG CoA还原酶抑制剂更充分地溶于所述PUFA中。就这一点而言，参考WO2013/169797，该文献以引用的方式在此并入。

[0062] 根据本发明的药物组合物除了化合物A和所述至少一种HMG CoA还原酶抑制剂以外还包含药学上可接受的赋形剂，即，制药技术中常用于制备颗粒、固体或液体口服剂量制剂的药学上可接受的成分。

[0063] 赋形剂类别的实例包括但不限于粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、填充剂和稀释剂。本领域普通技术人员可以通过常规实验且在无任何过度负担的情况下根据颗粒和/或固体口服剂型的具体所期望的性质来选择上述赋形剂中的一种或多种。每一种所用赋形剂的量可以在本领域中常规的范围内变化。以下参考文献(全部以引用的方式在此并入)公开了用于配制口服剂型的技术和赋形剂。参见“The Handbook of Pharmaceutical Excipients”，第4版，Rowe等编，American Pharmaceuticals Association(2003)；和“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”，第20版，Gennaro编，Lippincott Williams&Wilkins(2000)。

[0064] 本发明的第二个方面涉及一种治疗组合，其包含

[0065] (a)下式的化合物：

[0066] 

[0067] (在下文中：化合物A)或其药学上可接受的盐；

[0068] (b)至少一种HMG CoA还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0069] 优选地,所述治疗组合的HMG CoA还原酶抑制剂选自由以下组成的组:阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。

[0070] 更优选地,所述HMG CoA还原酶抑制剂选自由以下组成的组:阿托伐他汀钙、普伐他汀钠、氟伐他汀钠、辛伐他汀、洛伐他汀和瑞舒伐他汀钙。

[0071] 在一个优选的实施方案中,所述组合包含约1至25mg的化合物A和约1至80mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。替代地,根据本发明的药物组合物包含1至25mg的化合物A和1至50mg、任选地1至30mg或1至20mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。在根据本发明的治疗组合的另一个实施方案中,所述组合包含5至10mg的化合物A和1至20mg的HMG CoA还原酶抑制剂。

[0072] 由于化合物A与HMG CoA还原酶抑制剂之间的协同效应,所以现在还有可能降低所用的HMG CoA还原酶抑制剂的量,从而避免在这些种类的药用化合物下通常观察到的副作用。就这一点而言,还应注意的是,此类较低剂量还可以克服对HMG CoA还原酶抑制剂的不耐受,这也称为他汀类药物不耐受(statin intollerance)。

[0073] 根据本发明的治疗组合优选地配制为固定剂量组合或自由剂量组合,优选固定剂量组合。

[0074] 在本发明的一个替代实施方案中,所述组合包含第一单位剂型和第二单位剂型,所述第一单位剂型包含约1至25mg的化合物A或其药学上可接受的盐,所述第二单位剂型包含约1至80mg的阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其药学上可接受的盐。所述第一单位剂型和所述第二单位剂型在此类情况下优选地提供为具有诸多部分的试剂盒。优选地,所述组合在此类情况下包括包含所述单位剂型的包装。

[0075] 根据本发明的组合可以包含多不饱和脂肪酸(PUFA),优选ω-3多不饱和脂肪酸,更优选选自由以下组成的组的PUFA:二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)、酸α-亚麻酸(ALA)或其组合。

[0076] PUFA,具体来说ω-3 PUFA,对富甘油三酯脂蛋白、残留胆固醇和小型致密LDL具有特定容量,而HMG CoA还原酶抑制剂对残留胆固醇无影响、对富甘油三酯脂蛋白具有极低效力,且CETP抑制剂对富甘油三酯脂蛋白和残留胆固醇无影响或具有极小影响。因此,将HMG CoA还原酶抑制剂、CETP抑制剂和PUFA组合在治疗组合中使得此类组合特别适用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者。

[0077] PUFA优选地以其游离酸形式存在,即,不以乙酯形式存在,在所述乙酯形式中,PUFA物质以基本上酯化的形式存在。当PUFA以这种游离酸形式使用时,所述HMG CoA还原酶抑制剂更充分地溶于所述PUFA中。就这一点而言,参考WO2013/169797,该文献以引用的方式在此并入。

[0078] 本发明的第三个方面涉及如以上所描述的药物组合物或治疗组合用于治疗罹患心血管疾病或具有增加的心血管疾病风险的受试者的用途。

[0079] 所述药物组合物或治疗组合优选地用于治疗罹患高脂血症或混合型血脂异常或具有增加的高脂血症或混合型血脂异常风险的受试者。

[0080] 优选地,借助于根据本发明的药物组合物或治疗组合向需要所述组合物或组合的受试者施用每天1至25mg的化合物A和每天1至80mg的HMG CoA还原酶抑制剂。替代地,给需

要所述组合物或组合的受试者施用1至25mg的化合物A和1至50mg、任选地1至30mg或1至20mg的所述HMG CoA还原酶抑制剂。更优选地，所述药物组合物或治疗组合以使得需要其的受试者接受每天1至25mg的化合物A和每天1至20mg的所述CoA还原酶抑制剂的量施用。

[0081] 在另一个实施方案中，将如以上所描述的药物组合物或治疗组合以使得罹患高脂血症或混合型血脂异常或具有增加的高脂血症或混合型血脂异常风险的受试者接受每天1至25mg的化合物A或其药学上可接受的盐和1至80mg阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其药学上可接受的盐的量施用给此类受试者。

[0082] 一般向需要其的受试者施用根据本发明的药物组合物或治疗组合持续至少一周，优选地至少三周。

[0083] 将通过以下非限制性实施例进一步阐述本发明。

[0084] 实施例

[0085] 对接受化合物A和接受化合物A与他汀类药物的组合的受试者进行的双盲随机化研究

[0086] 在双盲型安慰剂对照临床研究中，研究了单独化合物A和与他汀类药物组合施用12周在患有轻度血脂异常的患者中的效果。

[0087] 患者

[0088] 在磨合期或清除现有疗法之后具有空腹LDL-C水平＞2·5mmol/L且＜4·5mmol/L、HDL-C水平＜1·8mmol/L且＞0·8mmol/L并且TG水平＜4·5mmol/L的男性和女性患者(18至75岁)中进行该随机化双盲型安慰剂对照平行组2期试验。关键排除准则包括具有以下的患者：动脉粥样硬化性血管病的临床表现、1型糖尿病、不受控制的2型糖尿病(血红蛋白A1c≥8％)、不受控制的高血压、醛固酮增多症史、活动性肌病或持续性肌酸激酶＞3x正常值上限(ULN)、临床上显著的肾或肝功能失常、或者任何其他临床上显著的非心脏病的证据。在荷兰和丹麦的20个地点征募患者。所述试验经过了独立伦理委员会(Independent Ethics Committee)批准，并且每一名患者都提供了书面知情同意书。根据赫尔辛基宣言(Declaration of Helsinki)和优良临床实践规范的原则来进行所述试验，并且将方案登记在ClinicalTrials.gov上(NCT01970215)。

[0089] 试验设计

[0090] 所述试验由筛选访问和随后的4周磨合期(run-in phase)(或对于需要清除现有脂质降低疗法的患者，6周)组成。在磨合期之后，随机分配患者以接受以下九种治疗之一：1mg、2，5mg、5mg或10mg化合物A或相配的安慰剂；10mg化合物A加阿托伐他汀(20mg)、10mg化合物A加瑞舒伐他汀(10mg)、阿托伐他汀(20mg)或瑞舒伐他汀(10mg)。所有治疗都是每日一次与食物一起服下，持续12周。在双盲治疗期过程中，在基线(第0周)以及在第4周、第8周和第12周进行访问。在治疗结束之后2周和8周进行随访。在整个试验中通过监控不良事件和伴随药物使用、12导程心电图(ECG)、生命体征、实验室安全性评价和身体检查对安全性进行评价。其他评价包括唾液皮质醇、血浆醛固酮、高灵敏度C反应蛋白(hsCRP)和内皮素1。

[0091] 效力评价包括空腹脂质谱，包括总胆固醇(TC)、HDL-C、LDL-C、甘油三酯、载脂蛋白AI、载脂蛋白B和载脂蛋白E(ApoAI、ApoB和ApoE)、脂蛋白a(Lp[a])和推导参数。探讨终点包括对PCSK9、HDL驱动的氧化氮(NO)的内皮产生、HDL粒子数(使用核磁共振[NMR]光谱法和离子迁移率分析)、HDL粒子亚级分(使用2D凝胶电泳)、CETP水平和活性以及胰岛素抗性(基于

使用体内平衡模型评价胰岛素抗性[HOMA-IR]法得到的空腹血浆葡萄糖和胰岛素水平)的评价。收集血液样品以用于对化合物A进行药代动力学分析。

[0092] 分析方法

[0093] 分别使用Modular分析仪(胆固醇氧化酶过氧化酶-过氧化酶氨基比林酚[CHOP-PAP)方法和磷酸甘油氧化酶[GPO-PAP]方法通过同型酶测定来测量总胆固醇和甘油三酯。通过免疫比浊法,使用得自于Rolf Greiner Biochemica(德国)的试剂和得自于Siemens(德国)的N载脂蛋白标准血清来测量载脂蛋白A1、A2、B和E。通过免疫比浊法,使用得自于Wako Chemicals(德国)的试剂和标准物来测量Lp(a)。通过梯度凝胶电泳来测定LDL粒度。通过联合超离心-沉淀法(β-定量)来分离HDL级分。然后通过进一步超离心来分离HDL-2和HDL-3级分。使用酶催法和得自于Diasys Diagnostics(德国)的试剂,对HDL、HDL2和HDL-3级分中的总胆固醇、HDL级分中的游离胆固醇、HDL级分中的甘油三酯以及血浆和HDL级分中的磷脂进行测量。所述测量是在Olympus AU600自动分析仪上进行并且分别使用得自于Roche Diagnostics(总胆固醇、甘油三酯)和Diasys Diagnostics(游离胆固醇、磷脂)的第二标准物进行校正。酯化胆固醇计算为总胆固醇与游离胆固醇之差。

[0094] 统计分析

[0095] 共同主要效力终点是第12周时的HDL-C和LDL-C水平与基线相比的变化百分比。次要探讨性效力终点包括第12周时其他效力参数与基线相比的变化百分比。使用协方差分析(ANCOVA)模型,以随机分组时的治疗和他汀类药物疗法的使用作为因子且以相应效力变量的基线值作为协变量来进行主要和次要效力分析。提供了各治疗组和在化合物A剂量与安慰剂之间、在化合物A加阿托伐他汀与单独阿托伐他汀之间以及在化合物A加瑞舒伐他汀与单独瑞舒伐他汀之间进行成对比较的最小平方平均值、标准误差和双尾95%置信区间。因为有两个共同主要效力变量,所以使用封闭式测试程序以便控制族系误差。没有计划或进行期中分析。

[0096] 每个治疗组37名完成患者的样本大小意在提供88%检测力,从而检测到与单独他汀类药物相比,HDL-C增加22•5%(标准偏差[SD]30%)。该样本大小呈现研究产品与安慰剂相比使LDL-C减少多出10%(SD 15%),预期其能为成功研究提供80%的检测力。所有测试都是双边测试,显著性是0•05。为了允许10-15%的中途退出率,计划每组42名随机患者。

[0097] 结果

[0098] 该临床研究的结果提供于以下表1和图1中,并且还参考Hovingh G.H等,Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia(TULIP):a randomized,double-blind,placebo controlled phase 2 trial.Lancet.2015.,该论文以引用的方式在此并入。

[0099] 从该表中显而易见,已经在相对较低剂量下的化合物A显著增加HDL-C浓度,降低LDL-C浓度和Lp(a)浓度。从这些结果还显而易见,施用化合物A与阿托伐他汀或瑞舒伐他汀在降低LDL-C浓度方面产生了协同效应。此外,化合物A与他汀类药物的组合还表现出显著增加HDL-C和显著减少Lp(a)。因此,施用化合物A与他汀类药物的组合似乎对罹患心血管疾病,具体来说血脂异常的患者非常有益。

	安慰剂	1 mg 化合物 A	2.5 mg 化合物 A	5 mg 化合物 A	10 mg 化合物 A
n	40	39	41	40	40
HDL-C	1.80	76.04	122.28	160.90	180.64
LDL-C	0.18	-27.05	-34.38	-47.49	-47.26
Lp(a)	-5.06	-28.81	-26.69	-37.33	-34.86

[0100]

	阿托伐他汀	阿托伐他汀+10 mg 化合物 A	瑞舒伐他汀	瑞舒伐他汀+10 mg 化合物 A	总计
n	40	40	41	41	362
HDL-C	1.27	154.19	6.16	159.86	
LDL-C	-46.73	-69.56	-47.36	-65.58	
Lp(a)	-4.46	-25.29	-7.79	-24.16	

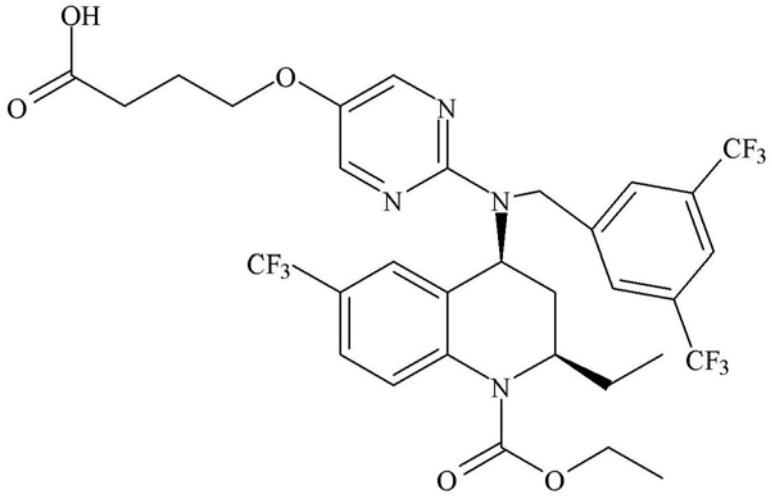
[0101] 表1:临床研究的结果

[0102] 还已经发现,化合物A在单独和与诸如瑞舒伐他汀之类的他汀类药物组合时能增强血清促进胆固醇流出的能力。在给予1mg化合物A的患者中,血清促进胆固醇流出的能力增加了16.9%(p<0.0001),而用10mg剂量的化合物A进行治疗使血清介导的胆固醇流出增加36.7%(p<0.0001;图1)。

[0103] 在该图中,示出了血清驱动的胆固醇流出的基线和第12周数据。条形是平均值,并且误差线是标准偏差。基线数据仅包括兼具基线和第12周数据的患者。所有主动治疗的相对于基线的变化显示在第12周与安慰剂存在显著差异。

[0104] 化合物A的化学名称和化学式

[0105]



[0106] {4-[(2-{[3,5-双(三氟甲基)苯甲基][(2R,4S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙基-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-4-基]氨基}嘧啶-5-基)氧基]丁酸}。

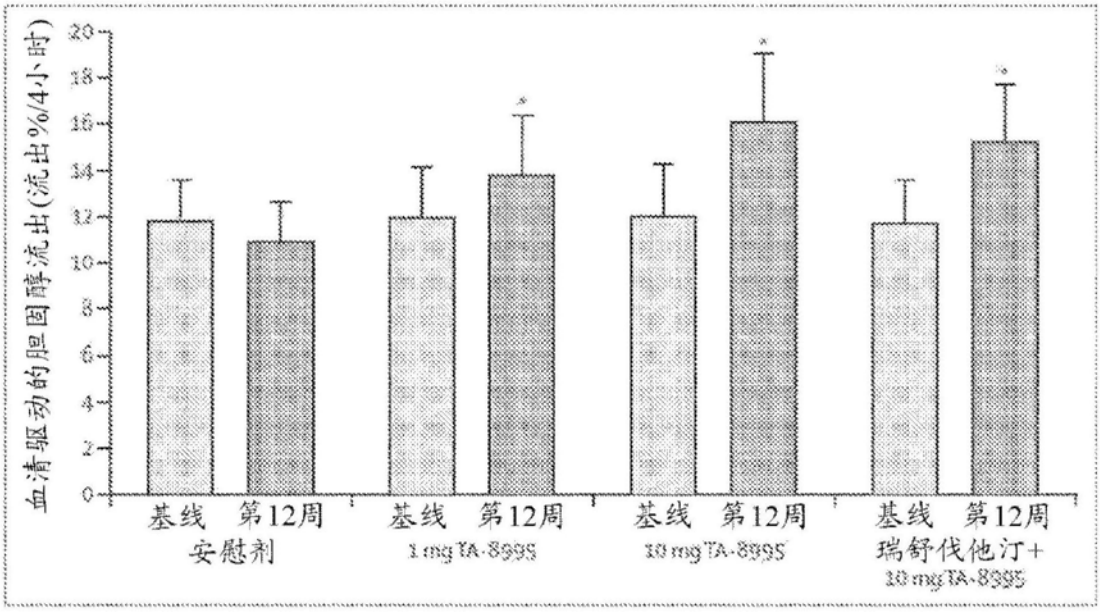

血清驱动的胆固醇流出(流出%/4小时)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
基线
第12周
安慰剂
基线
第12周
1 mg TA-8995
基线
第12周
10 mg TA-8995
基线
第12周
瑞舒伐他汀+
10 mg TA-8995

图1