

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480017862. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 8 月 2 日

[11] 公开号 CN 1812792A

[22] 申请日 2004.4.17

[21] 申请号 200480017862. X

[30] 优先权

[32] 2003.4.24 [33] US [31] 60/465,168

[86] 国际申请 PCT/EP2004/004097 2004.4.17

[87] 国际公布 WO2004/093881 英 2004.11.4

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.26

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 沃尔夫冈·艾塞特

维克托·L·塞里布鲁阿尼

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南 封新琴

权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 1 页

[54] 发明名称

双嘧达莫或单哌潘生丁用于治疗 and 预防凝血酶过量产生和/或凝血酶受体表达增加引起的血栓栓塞疾病和紊乱

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗或预防人类或非人类动物机体的由凝血酶升高或凝血酶受体表达增加导致的疾病,例如血栓栓塞性疾病、血管综合征、增生性疾病的方法,该方法包括向有此需要的人类或非人类动物机体给予有效量的含有双嘧达莫、单哌潘生丁或其药学可接受的盐的药物组合物,本发明还公开了相应的药物组合物和双嘧达莫或单哌潘生丁在制备这些药物组合物中的用途。

1.一种治疗或预防人类或非-人类动物机体的与凝血酶或凝血酶受体局部或系统性升高相关的疾病或医学状况诸如血栓栓塞性疾病或心血管疾病
5 或脑血管疾病的方法，所述方法包括对所述机体给予有效量的药物组合物，所述药物组合物含有活性成分，所述活性成分选自双嘧达莫、单哌潘生丁或其药学可接受的盐、并任选与一种或多种其他的抗血栓形成剂联用、或任选与ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca拮抗剂或降脂剂特别是他丁类、抗糖尿病剂特别是胰岛素联用。

10

2.权利要求1的方法，其特征在于由凝血酶凝血酶受体升高导致的疾病选自

- (a)血管综合征、损伤或疾病，
诸如形成动脉或静脉血栓栓塞、导致心肌梗塞、中风或其他心血管/脑
15 血管疾病或静脉栓塞；
(b)动脉粥样硬化性损伤，
诸如过早性冠状动脉粥样化血栓栓塞形成或静脉栓塞；
(c)增生性疾病，如凝血酶介导的转移性肿瘤转移的栓塞性滞留；
(d)在植入装置，特别是支架、瓣膜、滤器、静脉或动脉线、或其他导
20 致凝血酶或凝血酶受体形成/表达增加的装置之后有发生血栓栓塞性并发症的危险。

25

3.权利要求1或2的方法，其中的活性成分的血浆水平维持在约0.2-5 μ mol/L。

4.权利要求1或2的方法，其中的活性成分以25-1000mg的每日剂量口服给药或者以0.5-5mg/kg体重的每日剂量非肠道给药。

30

5.权利要求1或2的方法，其中的活性成分单独以单一制剂的形式给药。

6.权利要求1或2的方法，其中的活性成分与选自抗血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂、抗糖尿病剂包括胰岛素、降脂剂和/或抗增殖剂的至少一种其它药学活性化合物联用。

5 7.权利要求2的方法，其中的由凝血酶增加或者凝血酶受体的表达增加导致的疾病是动脉粥样硬化，且所述方法包括给予降脂剂。

8.权利要求2的方法，其中的由凝血酶增加或者凝血酶受体的表达增加导致的疾病是关节炎医学状况或炎症反应，且所述方法包括给药非甾体抗炎药(NSAID)。

10

9.权利要求8的方法，其中的NSAID选自美洛昔康、塞来考昔、罗肺考昔或其药学可接受的盐。

15 10.权利要求2的方法，其中的由凝血酶增加或者凝血酶受体的表达增加导致的疾病是增生性疾病，且所述方法包括给予抗肿瘤治疗剂。

11.权利要求1或2的方法，其中的活性成分以100-600mg的每日剂量单独口服给药，或者与10-30mg的ASA联合口服给药。

20

12.活性成分在制备药物组合物中的用途，所述活性成分选自双嘧达莫、单哌潘生丁或其药学可接受的盐、并任选与一种或多种其他抗血栓形成剂联合、或任选与ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca拮抗剂或降脂剂特别是他丁类、抗糖尿病剂包括胰岛素联合，所述药物组合物用于治疗或预防人类或非-人类动物机体中由凝血酶增加或凝血酶受体表达升高引起的疾病或医学状况。

25

13.权利要求12的用途，其中的由凝血酶增加或者凝血酶受体的表达增加导致的疾病选自

30 (a)血管综合征、损伤或疾病，

诸如形成动脉或静脉血栓栓塞、导致心肌梗塞、中风或其他心血管/脑血管疾病或静脉栓塞;

(b)动脉粥样硬化性损伤,

诸如过早性冠状动脉粥样化血栓栓塞形成或静脉栓塞;

5 (c)增生性疾病, 如凝血酶介导的转移性肿瘤转移的栓塞性滞留;

(d)在植入装置, 特别是支架、瓣膜、滤器、静脉或动脉线、或其他导致凝血酶或凝血酶受体形成/表达增加的装置之后有发生血栓栓塞性并发症的危险。

10 14.权利要求12或13的用途, 其中的药物组合物是含有所述活性成分的单一制剂。

15 15.权利要求13或14的用途, 其中的药物组合物含有所述活性成分以及至少一种其他的药学活性化合物, 所述化合物选自抗血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂、抗糖尿病剂包括胰岛素、降脂剂特别是他丁类。

20 16.权利要求13的用途, 其中的由凝血酶增加或者凝血酶受体的表达增加导致的疾病是动脉粥样硬化疾病, 且所述药物组合物含有降脂剂。

17.权利要求13的用途, 其中的由凝血酶增加或者凝血酶受体的表达增加导致的疾病是关节炎医学状况或炎症反应, 且所述药物组合物中含有非甾体抗炎药(NSAID)。

25 18.权利要求17的用途, 其中的NSAID选自美洛昔康、塞来考昔、罗肺考昔或其药学可接受的盐。

30 19.权利要求13的用途, 其中的由凝血酶增加或者凝血酶受体的表达增加导致的疾病是增生性疾病, 且所述药物组合物中含有抗肿瘤治疗剂。

20.权利要求12或13的用途，其中的药物组合物含有50-600mg口服每日剂量单位的活性成分，所述单位单独使用或者与10-30mg 口服每日剂量的ASA联用。

- 5 21.一种药物组合物，含有嘧啶并-嘧啶类物质和第二种活性成分，并任选还有一种或多种辅料或载体，其中所述嘧啶并-嘧啶类物质选自双嘧达莫、单哌潘生丁或其药学可接受的盐，所述第二种活性成分选自华法林、化合物(A)：1-甲基-2-[N-(4-脒基苯基)-氨甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-羟基羰基乙基)-酰胺及其前药，诸如化合物(B)：dabigatran
10 etexilate(1-甲基-2-[N-[4-(N-n-己氧羰基脒基)苯基]-氨甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-乙氧羰基-乙基)-酰胺)、美拉加群及其前药诸如 Ximelagatran 或它们的药学可接受的盐类。

双嘧达莫或单哌潘生丁用于治疗 and 预防凝血酶过量产生
和/或凝血酶受体表达增加引起的血栓栓塞疾病和紊乱

5

发明领域

本申请涉及使用双嘧达莫(Dipyridamole)或单哌潘生丁(mopidamole)作为活性成分治疗和预防血栓栓塞性疾病的方法, 以及, 双嘧达莫或单哌潘生丁与其他能放大抗血栓形成效果的化合物联合的用途, 相应的药物组合物以及相应的药物组合物的制备方法。

10

发明背景

双嘧达莫{2,6-二(二乙醇氨基)-4,8-二哌啶基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶}, 其较相关的取代的嘧啶并-嘧啶类物质(pyrimido-pyrimidines)及其制剂记载于如美国专利3,031,450之中。其它相关的取代的嘧啶并-嘧啶类物质及其制剂记载于如GB 1,051,218中, 此外, 还记载了化合物单哌潘生丁{2,6-二(二乙醇氨基)-4-哌啶基嘧啶并[5,4-d]嘧啶}。在60年代早期, 双嘧达莫作为一种冠动脉血管舒张剂推向大众。由于能抑制腺苷摄取, 因此人们公知其还具有血小板聚集抑制因子的性质。随后, 在一项大鼠模型脑动脉循环研究中, 双嘧达莫显示能减少血栓形成。这些研究致使其作为抗血栓形成剂使用; 很快, 其成为以下治疗应用中的一项选择: 诸如预防中风、维持冠状动脉旁路开放状态、瓣膜置换术、以及在冠状动脉血管成形术之前的治疗。

20

进而, 欧洲预防中风研究2 (ESPS-2; J Neurol Sci. 1996; 143: 1-13; Neurology 1998; 51 :17-19)证实, 单独使用双嘧达莫可以获得和低剂量阿司匹林(aspirin)同样的减少中风发作的效果, 并且, 双嘧达莫和阿司匹林联合治疗的效果是单独使用阿司匹林的两倍以上。

25

双嘧达莫可通过多种机制抑制血栓形成。早期的研究显示, 其能抑制腺苷的摄取, 腺苷被认为是一种有效的内源性抗血栓形成化合物。双嘧达莫还显示能抑制环-AMP磷酸二酯酶, 从而能增加细胞内c-AMP。

30

通过可反映机体血管复杂生理学的模型，可以发现，脉管系统不是一种被动的管路，而是和血液之间有密切的相互作用，通过检查和平衡的复杂体系以确保在发生血管意外之后血管的完整性。由此，内皮可产生前列环素，一种有效的聚集抑制剂。正常内皮组织不具有血栓形成性，可防止血小板粘附。各种刺激物沉淀，释放出内皮细胞衍生舒张因子(EDRF)，其可抑制血小板粘附和聚集。同时，细胞内cGMP的增加导致给予硝基化合物之后平滑肌细胞松弛。由此，内皮组织可以通过两种独立的机制来抑制血栓形成，一种由前列环素和c-AMP介导，另一种由EDRF和c-GMP介导。双嘧达莫除了其节省腺苷的效果之外，还能增强血管壁的上述两种抗血栓机制。其可通过增加细胞内的cAMP水平来刺激前列环素的产生，并且，其可通过增加cGMP来增强强势抗-血栓一氧化氮体系。

双嘧达莫还具有抗氧化性质(Free Radic.Biol. Med. 1995; 18: 239- 247)，从而也有助于其抗血栓形成效应。一旦被氧化，低密度脂蛋白可以被巨噬细胞上的消除剂受体(scavenger receptor)所辨认，这被认为是动脉粥样硬化发展过程中的必要步骤(Ann. Rev. Med. 1992 ; 43: 219-25)。

双嘧达莫抑制自由基形成的作用被发现可以抑制实验型肝纤维化中纤维蛋白的形成(Hepatology 1996; 24: 855-864)，并且可以抑制氨基核苷肾病实验动物体内的氧自由基和蛋白尿(Eur. J. Clin. Invest. 1998; 28 : 877-883; Renal Physiol. 1984; 7:218-226)。同样在人类非恶性肺组织中还发现了其对脂质过氧化作用的抑制作用(Gen. Pharmacol.1996 ; 27 : 855-859)。

已知单哌潘生丁具有抗血栓形成性质和抗转移性质。

WO 01/30353公开了可以使用双嘧达莫治疗的纤维蛋白-依赖型微循环紊乱，例如，由代谢疾病、炎症反应或自身免疫疾病导致的微循环紊乱，进而是外周微循环紊乱或与细胞分裂增加相关的微循环紊乱。

WO 02/085331认为，因为双嘧达莫具有自由基清除剂作用，其可治疗NO-依赖型微循环紊乱。

WO02/34248 公开了一种增加组织的血液灌注的方法，其通过共同给予可增加血管壁细胞或血细胞中cGMP合成的试剂和可抑制血管壁细胞或血细胞中cGMP降解的试剂来实现，例如，共同给予他丁(statin)和双嘧达莫。

凝血酶是血栓栓塞性疾病的主要触发因子之一。凝血因子V和X在凝血级联反应中使前体凝血酶原形成凝血酶。除了具有纤维蛋白形成能力之外，

凝血酶还能通过与血小板表面以及其他与凝血酶形成过程相关的细胞的表面的凝血酶受体相结合直接激活血小板。凝血酶还被记载为与血管壁细胞表面的凝血酶受体反应，刺激血管壁细胞的增殖和迁移。迄今为止，通过合成性凝血酶抑制剂直接抑制凝血酶，或者通过阻断凝血因子X或凝血级联反应中各个因子的任何组合而间接抑制凝血酶，都可以选作阻断血栓栓塞事件、或者阻断血管壁血栓形成或再狭窄的方法。此外，肿瘤转移的栓塞性滞留(embolic lodging)与凝血活性有关。

凝血酶效应最为明显的区域在血流缓慢区域，诸如，在低速血流静脉体系或局部循环血流如极窄腔(drastic lumen narrowing)之后的涡，或心室中因室壁运动不规则导致在心房或心室的某些部分血流很低或没有血流的部位。通常，这些状况都通过使用凝血级联反应的抑制剂或直接的凝血酶抑制剂或凝血酶受体拮抗剂诸如未分级分离的肝素(unfractionated heparin)、低分子量肝素(low molecular weight heparin)、水蛭肽(Hirulog)或近期开发的多聚聚糖(polyglycan)进行治疗。

发明概述

意想不到的，人们发现，双嘧达莫和/或单哌潘生丁单独使用，或者与其它降低心血管和脑血管事件发生的化合物/药物联用，可以减少PAR-1受体(凝血酶受体)的表达，由此可提供一种治疗和/或预防血栓栓塞性疾病和血管性疾病的方法。

双嘧达莫和单哌潘生丁对PAR-1受体的表达的下调作用可能是细胞内cGMP升高的结果，其使细胞内机制稳定化，该发现也可作为化合物与其它抗血栓形成剂联合治疗的原理，所述其它抗血栓形成剂诸如血小板聚集抑制剂，例如，乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid, ASA)、氯吡格雷(clopidogrel)或噻氯匹定(ticlopidine)或其药学可接受的盐，纤维蛋白原受体拮抗剂(阿昔单抗(abciximab)、RDGS-肽、合成性静脉或口服纤维蛋白原拮抗剂，如夫雷非班(fradafiban)、来打非班(lefradafiban)或其药学可接受的盐)、肝素(heparin)以及肝素类似物或抗凝血酶、或者作为所述化合物与其它心血管疗法联合治疗的原理，所述心血管疗法使用以下物质进行：如，ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂或脂质-降低剂诸如他丁类。据报道，他丁类除了其脂质降低活性以外，能增加一氧化氮(NO)的水平，公知NO还可通

过提升细胞内cGMP水平来稳定细胞,从而可为双嘧达莫与他丁在血栓栓塞性疾病治疗中的优选组合提供理论依据(J. Vasc. Surg. 2002, 36(1):158-63)。

在通过活化凝血酶受体而阻止导致再狭窄的过程时,优选将双嘧达莫和单哌潘生丁与常规抗增殖剂诸如TNF- α 或其它联用,以便进一步促进有益效果。

ASA通过对血小板的直接作用而抑制聚集作用,详细的说,通过使血小板环加氧酶不可逆乙酰化,由此抑制具有强血栓形成性的血栓烷的产生。然而,在高剂量下,阿司匹林会穿入内皮细胞(N. Eng. J. Med. 1984; 311: 1206-1211),中断前列环素的生产,而前列环素是一种有效的天然的血小板聚集抑制剂,也是“花生四烯联级反应”(arachidonic cascade)中的副产物(N. Engl. J. Med. 1979; 300: 1142-1147)。这些观察结果的结论是,ASA低剂量的抗血小板疗法能使血栓烷的抑制最大化,同时使前列环素的损失最小化(Lancet 1981; 1: 969-971)。根据本发明与双嘧达莫联合时,低剂量ASA也是优选的。

一方面,本发明提供了一种治疗和/或预防人类或非-人类动物体优选哺乳动物机体血栓栓塞性疾病或医学状况的方法,所述疾病或医学状况伴随着或者特征为血浆中凝血酶的全身或局部的升高、血流速度低的部位的凝血酶局部升高或者其他状况而导致凝血酶的形成增加,所述方法包括向所述机体给予有效量的含有活性成分的药物组合物,所述活性成分选自双嘧达莫、单哌潘生丁及其药学可接受的盐、并任选与一种或多种其他抗血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂或降脂剂如他丁类联用。

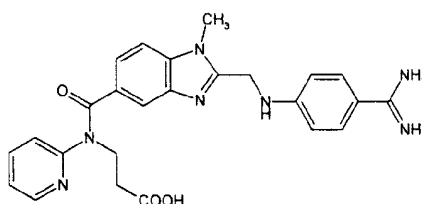
另一方面,本发明提供了活性成分在制备药物组合物中的用途,所述活性成分选自双嘧达莫、单哌潘生丁及其药学可接受的盐、并任选的与一种或多种其他抗血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂或降脂剂联用,所述药物组合物用于治疗 and/或预防人类或非人类动物机体,优选哺乳动物机体的血栓栓塞性疾病或医学状况,所述疾病伴随着或特征为局部血浆凝血酶水平升高以及凝血酶受体表达增加。

另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其含有选自双嘧达莫、单哌潘生丁及其药学可接受的盐的嘧啶并嘧啶类物质,以及一种或多种选自

其他抗血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂或降脂剂的药物，任选与一种或多种辅料(excipient)或载体(carrier)联用。

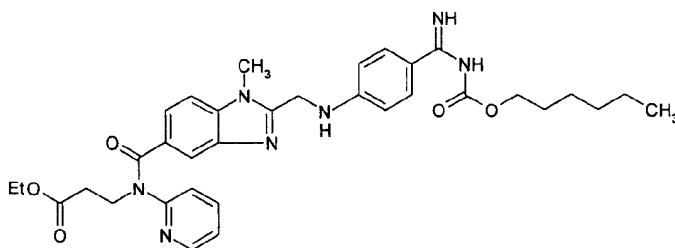
发明详述

- 5 本发明提供了一种治疗和/或预防伴随着或特征为凝血酶水平升高或凝血酶受体表达增加的血栓栓塞性疾病或医学状况的新方法，所述方法包括向所述机体给予治疗有效量的药物组合物，该组合物含有选自双嘧达莫、单哌潘生丁及其药学可接受的盐的活性成分、并任选与一种或多种其他抗
- 10 血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂或降脂剂特别是他丁类联用。抗血栓形成剂具体包括凝血酶形成抑制剂和凝血酶拮抗剂，例如，肝素、肝素类似物(heparinoid)、华法林(warfarin)、记载于WO9837075中的具有以下结构的化合物(A)：1-甲基-2-[N-(4-脒基苯基)-氨甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-羟基羧基乙基)-酰胺，



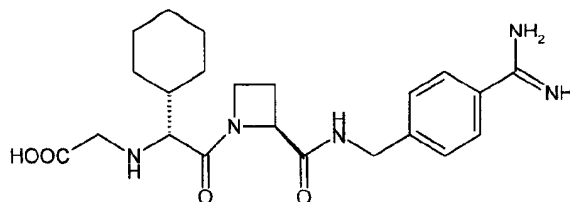
15

- 及其前药，诸如同样记载在WO98/37075中的具有以下结构式的化合物(B)：dabigatran etexilate(dabigatran etexilate)(1-甲基-2-[N-[4-(N-n-乙基氧基羧基脒基)苯基]-氨甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-乙氧羧基乙基)-酰胺)
- 20



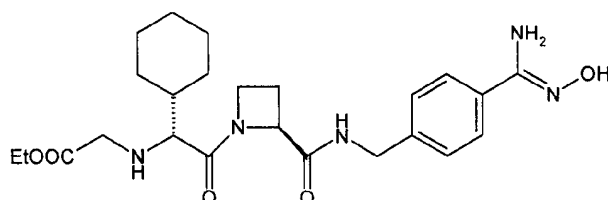
- 此外，美拉加群(Melagatran) (D. Gustafsson,等人, The Direct Thrombin
- 25 Inhibitor Melagatran and its Oral Prodrug H 376/95: Intestinal Absorption

Properties, Biochemical and Pharmacodynamic Effects, Thromb. Res. 2001, Vol 101 (3), 171-181)



5

及其前药, 诸如口服活性形式Ximelagatran(H-376/95; J.I.Weitz, J.Hirsch; New Anticoagulant Drugs, Chest, 2001, Vol. 119, No.1 Suppl., 95S-107S)



10

及其生理学可接受的盐类。上述药物的前药是含有一个或多个可以在体内裂解的基团, 特别是在体内可以转换成羧基的基团或/和可以在体内从亚胺基或氨基裂解的基团的衍生物。含有两个可以在体内裂解的基团的化合物被称为双前药。可以在体内转换成羧基的基团以及可以在体内从亚胺基或氨基裂解的基团都公开于, 例如WO98/37075之中, 此文在此引入作为参考。

血栓栓塞性疾病是指伴随着或特征是凝血酶的形成增加或凝血酶受体的表达提高的疾病或医学状况, 或者指血浆凝血酶水平升高或凝血酶受体表达增加涉及或导致致病机理或进展的那些状况。例如是以下疾病, 其中, 当凝血酶活性升高时可导致凝血块形成增加, 由此在此部位阻塞静脉或动脉血管, 或者移动(dislodgement), 在远处的大小血管中形成栓塞, 或导致发生血管综合征、损伤或疾病、动脉粥样硬化损伤或关节炎状况或由凝血酶介导的血管壁改变诸如血管壁细胞增生或迁移引起的狭窄。在与静脉、动脉和微循环疾病相关的科学文献中报道, 凝血酶活性增加与数种血栓栓塞性疾病有关。

“血栓栓塞性疾病”可以以非-限制性的方式理解为包括

(a)血管综合征、损伤或疾病，

如斑裂(plaque rupture)的形成，和随后脉管血栓栓塞性闭塞，诸如在心肌梗塞或中风中或为静脉血栓形成形式，导致栓塞形成，随后大小动脉和
5 静脉梗塞的危险；

(b)动脉粥样硬化损伤，

诸如过早性(premature)冠状动脉粥样硬化(Clin. Chem. Lab. 2001, 39(5): 380-4; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001, 21(9): 1446-50)，动脉粥样硬化斑的稳定(Yonsei Med J 2000, 41(1): 82-8)，特别是被理解为具有薄盖(thinned
10 cap)的斑块或者暴露在切应力升高的水平下的斑块，其公知的是很容易破裂的(易损斑块)，随后导致凝血酶过度活化，然后形成血栓以及可能的栓塞；

(c)增生性疾病和转移性疾病，

诸如癌症，如mama carcinoma、囊性肾癌(J. Urol. 2002, 168(1): 19-22)、前列腺癌(Acta. Oncol. 2002, 41(3):289-96)、膀胱癌(J. Med. Invest. 2001, 48
15 (1-2): 31-43)、伴随肝转移的胰腺癌、伴随肝转移的结肠癌(J. Surg. Oncol. 2002, 80(2):105-10，结直肠癌(Br.J. Cancer 2002, 86(12): 1876-83)、肝细胞癌(World J. Gastroenterol. 2002, 8(3): 385-92)、卵巢癌(Int.J. Oncol. 2000, 17 (4): 673-81)，包括肿瘤侵蚀、转移和血管发生(Clin. Cancer Res. 2000 6 (12): 4823-30; Pathol. Oncol. Res. 2001, 7(1):14-23)；

20 (d)或者，作为进一步的解释，

血管内过程、动脉内或静脉线(line)、装置(特别是那些暴露在血流、诸如支架、瓣膜、滤器等等)植入而引起的血栓栓塞性疾病的危险，其中血栓形成的危险可以通过本发明方法来减轻。

本发明的预防方法特别用于(a)、(b)和(d)组的适应症。

25 根据本发明的治疗和/或预防方法，优选双嘧达莫或单哌潘生丁的血浆浓度维持在约0.2至5 μ mol/L，优选约0.4至5 μ mol/L，特别是约0.5至2 μ mol/L或特别的约为0.8至1.5 μ mol/L。这可以通过使用任一市售口服缓释(retard)或速释(instant)、或非肠道的双嘧达莫制剂来实现，优选缓释制剂，例如商标为Persantin®的制剂，或者，为了与低剂量ASA联合治疗，使用商标为
30 Asasantin®或Aggrenox®的制剂。双嘧达莫缓释制剂也公开于EP-A-0032562，速释制剂的例子公开于EP-A-0068191，ASA和双嘧达莫联

合的例子公开于EP-A-0257344中，这些文献都在此处引入作为参考。对于单哌潘生丁，也可使用口服缓释、速释制剂或非肠道制剂，例如，公开于GB 1,051,218或EP-A-0,108,898中的制剂，这些文献在此处引入作为参考。

双嘧达莫或单哌潘生丁可以口服给药，每日剂量为25-1000mg，优选50-900mg，更优选100-480mg，最优选150-400mg。对于长期治疗，有利的是给予每天三或四次的重复剂量，诸如剂量为50-500mg，优选200-400mg的双嘧达莫或单哌潘生丁缓释剂或者任何其它的速释制剂。对于非肠道给药，双嘧达莫或单哌潘生丁可以以0.5-5mg/kg体重的剂量，优选1-3.5mg/kg体重的剂量在24小时之内以缓慢的静脉输注方式进行给药(速度不快于0.2mg/min)。

正如前文所述，双嘧达莫、单哌潘生丁或其药学可接受的盐可以以单一制剂(monopreparation)单独使用，或者与其它治疗MMP-9-依赖型疾病的抗血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca-拮抗剂或降脂剂联用。

进而，本发明的治疗和/或预防方法可以与本领域公知用于上述疾病的任一基本的治疗或预防方法相结合。

在动脉粥样硬化疾病的情况中，所述基本治疗或预防方法可包括给予本领域公知剂量的脂质-降低试剂诸如HMG-Co-A还原酶抑制剂或他丁类。

在关节炎医学状况或炎症反应中，所述基本的治疗或预防方法可包括给予本领域公知剂量的非甾体抗炎药(NSAIDs)。用于联合治疗的适宜的NSAIDs包括所有COX(环加氧酶)抑制剂，例如

非选择性COX-抑制剂，诸如乙酰水杨酸、美沙拉秦(mesalazin)、

布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、芬布芬(fenbufen)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡咯芬(pirprofen)、卡洛芬(carprofen)、奥沙普秦(oxaprozin)、普拉洛芬(pranoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、硫恶洛芬(tioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、阿明洛芬(alminoprofen)、塞洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)、

吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、萘丁美酮(nabumetone)、双氯芬酸(diclofenac)、芬氟酸(fenclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、溴芬酸(bromfenac)、异丁芬酸(ibufenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiazac)、环氯茛酸(clidanac)、依托度酸(etodolac)、oxpinac、

甲灭酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、nifluminic acid、托芬那酸(tofenamic acid)、二氟尼柳(diflunisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡罗昔康(piroxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)和尼美舒利(nimesulide)及其药学可接受的盐类,

- 5 以及选择性的COX 2-抑制剂诸如美洛昔康(meloxicam)、塞来考昔(celecoxib)和罗非考昔(rofecoxib)及其药学可接受的盐。

在与公知的基本治疗或预防方法联用中,每一种活性成分都可以以其常规剂量范围或者低于常规剂量范围的剂量给药。联用时NSAID或免疫抑制剂的剂量约为最低剂量的1/50,通常推荐最高达常规推荐剂量的1/1,优选1/20-1/2,更优选的是1/10-1/5。联用药中常规推荐剂量应理解为公开在例如 Rote Liste® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany 或者在 Physician's Desk Reference中的剂量。

- 15 在增生性疾病中,所述基本的治疗或预防方法可包括给予抗肿瘤治疗剂,例如,拓扑异构酶抑制剂(如依托泊苷(etoposide))、有丝分裂抑制剂(如,长春灭瘟碱(vinblastine))、与核酸反应的化合物(如顺铂(cis-platin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿霉素(adriamycin))、激素拮抗剂(如,他莫昔芬(tamoxifen))、代谢过程抑制剂(如5-FU等等)、细胞因子(如干扰素或TNF- α)或抗体,等等。

- 20 在凝血酶受体表达增加的情况下,本发明的治疗方法可以与导致一氧化氮(NO)水平升高的药物和物质诸如他丁类联用。对于双嘧达莫或单哌潘生丁与他丁类共同联合治疗的情况下,本领域公知的任何他丁类都适宜,例如洛伐他丁(lovastatin)、辛伐他丁(simvastatin)、普伐他丁(pravastatin)、氟伐他丁(fluvastatin)、阿托伐他丁(atorvastatin)或西立伐他丁(cerivastatin),使用的剂量为本领域公知的剂量,例如记载于Rote Liste® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf中的剂量。

- 25 与低剂量ASA联用的双嘧达莫或单哌潘生丁可以以每日10-30mg的ASA与50-600mg双嘧达莫或单哌潘生丁给药,优选80-480mg,最优选80-240mg的双嘧达莫或单哌潘生丁,例如以重量比1-5和1-12,最优选的重量比为1-8给药,例如,25mg的ASA与200mg的双嘧达莫或单哌潘生丁一起,通常每日给药两次。
- 30

其它的抗血栓形成化合物可以以临床所述剂量(例如, Rote Liste® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Germany; fradafiban, lefradafiban: EP-A-0483667)的0.1至10倍, 优选0.3-5.0倍, 最优选0.3-2.0倍, 与25-900mg, 优选50-480mg, 最优选75-400mg的每日剂量的双嘧达莫或单哌潘生丁联合
5 给药。

对于预防性处理, 肝素、低分子量肝素和肝素类似物通常是以一个或多个单一(快速推注(bolus))剂量单位在24小时内通过皮下给药。这些抗凝剂在治疗时通常以快速推注静脉给药开始, 随后降低剂量连续静脉给予。给药剂量和控时可以依据患者的需要进行调整, 这取决于凝固分析、疾病状
10 况的严重程度、副作用、患者的机体反应性、年龄和年龄。

例如, 预防性的, 肝素可以100-600 iU/kg bw 24h(24小时之内每公斤体重的国际单位), 优选200-300 iU/kg bw 24h或特别的300 iU/kg bw 24h的剂量, 与每日剂量为25-900mg, 优选50-480mg, 最优选75-400mg的双嘧达莫或单哌潘生丁, 例如80-240mg的双嘧达莫或单哌潘生丁联合给药。

15 例如, 治疗性的, 肝素可以300-800 iU/kg bw 24h, 优选400-500 iU/kg bw 24h或特别的500 iU/kg bw 24h的剂量范围, 与每日剂量为25-900mg, 优选50-480mg, 最优选75-400mg的双嘧达莫单哌潘生丁, 如80-240mg的双嘧达莫或单哌潘生丁联合给药。

例如, 预防性的, 低分子量肝素可以5-25mg/10kg bw 24h(24小时内每10
20 公斤体重的毫克数), 优选5-15mg/10kg bw 24h或特别的10mg/10kg bw 24h的剂量, 与每日剂量25-900mg, 优选50-80mg, 最优选75-400mg的双嘧达莫或单哌潘生丁, 如80-240mg的双嘧达莫或单哌潘生丁联合给药。正常情况下, 低分子量肝素以一个或多个单一(快速推注)剂量单位, 例如24小时内5mg/10kg bw给药。

25 例如, 治疗性的, 低分子量肝素可以10-50mg/10kg bw 24h(24小时内每10公斤体重的毫克数), 优选10-30mg/10kg bw 24h或特别的20mg/10kg bw 24h的剂量, 与每日剂量25-900mg, 优选50-480mg, 最优选75-400mg的双嘧达莫或单哌潘生丁, 如80-240mg的双嘧达莫或单哌潘生丁联合给药。正常情况下, 低分子量肝素以一个或多个单一(快速推注)剂量单位, 例如24小时
30 内5mg/10kg bw给药。

例如，预防性的，肝素类似物诸如Orgaran®可以以1500-4000 因子 Xa单位，优选1500-3000 因子 Xa单位，最优选1500-2500 因子 Xa单位或特别的1500-2000 因子 Xa单位的剂量，与每日剂量25-900mg，优选50-480mg，最优选75-400mg的双嘧达莫或单哌潘生丁，如80-240mg的双嘧达莫或单哌潘生丁联合给药。正常情况下，肝素类似物以一个或多个单一(快速推注)剂量单位，例如500、750或1250 因子 Xa单位在24小时内给药，优选通过皮下给药。

例如，治疗性的，肝素类似物诸如Orgaran®可根据以下时间表给药：1000 - 3000 因子 Xa单位以静脉快速推注给药，续以4小时内 400单位/h给药，续以4小时内 300单位/h给药，续以5-7天内 150-200单位/h给药。与此同时，患者可以通过非肠道给予双嘧达莫或单哌潘生丁，剂量为在24小时内0.5-5mg/kg体重，优选1-3.5mg/kg体重，以静脉慢速输注的方式给予(速度不快于0.2mg/min)。

例如，预防性的，华法林可以以每日0.1-5INR(国际标准化比率)单位，优选0.2-4.5INR单位，最优选0.5-3INR单位或特别的为2.5INR单位的剂量，与每日剂量为25-900mg，优选50-480mg，最优选75-400mg的双嘧达莫或单哌潘生丁，如80-240mg的双嘧达莫或单哌潘生丁联合给药。

凝血酶抑制剂，化合物(A)、(B)、美拉加群或Ximelagatran，可以例如通过静脉，以0.01-3.0mg/kg bw或优选的0.03-1.0mg/kg bw的剂量给药，此外，对于前药(化合物(B)或Ximelagatran)，可以口服给药0.3-30mg/kg bw或优选的0.1-10mg/kg bw的剂量，每日一至四次。

为了用双嘧达莫或单哌潘生丁与ACE抑制剂进行联合治疗，任何本领域公知的ACE抑制剂都是适合的，例如贝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、西罗普利(ceonapril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、咪达普利(imidapril)、赖诺普利(lisinopril)、莫昔普利(moexipril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、群多普利(trandolapril)或培哌普利(perindopril)，使用本领域公知的剂量，例如记载于Rote Liste® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf中的剂量给予。

为了用双嘧达莫或单哌潘生丁与血管紧张素II拮抗剂进行联合治疗，本领域公知的任何血管紧张素II拮抗剂都适宜，例如，沙坦类(sartans)、诸如坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(eprosartan)、依贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦

(losartan)、替米沙坦(telmisartan)、缬沙坦(valsartan)、奥美沙坦(olmesartan)或他索沙坦(tasosartan),所使用的剂量为本领域公知的剂量,例如记载于Rote Liste® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf中的剂量。

5 为了用双嘧达莫或单哌潘生丁与Ca拮抗剂进行联合治疗,本领域公知的任何Ca-拮抗剂都是适宜的,例如,硝苯地平(nifedipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼伐地平(nilvadipine)、伊拉地平(isradipine)、非洛地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine),使用本领域公知的剂量,例如记载于Rote Liste® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf中的剂量给予。

10 本发明药物组合物含有选自双嘧达莫,单哌潘生丁及其药学可接受的盐的嘧啶并嘧啶类化合物,所述化合物与一种或多种在上述治疗方法中提到的选自其他抗血栓形成剂、ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、Ca拮抗剂和降脂剂的药物联用,包括具体提到的所有药物,优选它们经过调整适于按照本文前文所述的剂量给药。本发明组合物含有固定剂量的联合形式,15 其中包括单一制剂形式以及组配药盒形式的活性成分,所述药盒中各种活性成分分别独立包装,优选在一个包装中。药物组合物可以经过调整适于同时、单独或序贯(sequential)给药。

例如,本发明的药物组合物包含选自双嘧达莫、单哌潘生丁及其药学可接受的盐的嘧啶并-嘧啶,以及第二种选自华法林、化合物(A):1-甲基20 -2-[N-(4-脒基苯基)-氨基甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-羟基羰基乙基)-酰胺及其前药诸如化合物(B): dabigatran etexilate(1-甲基-2-[N-[4-(N-n-己氧羰基脒基)苯基]-氨基甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-乙氧羰基乙基)-酰胺)、美拉加群及其前药诸如Ximelagatran及其生理学可接受的盐类的活性成分,任选的,还有一种或多种辅料或载体。

25 根据前述本发明的各个方面,双嘧达莫及其药学可接受的盐是较为优选的。

为了研究对凝血酶受体的表达的抑制效果,对中风幸存患者采用常规抗血小板疗法(口服ASA)或双嘧达莫和ASA(Aggrenox)联合疗法进行治疗,在一个月的治疗期间测定凝血酶受体的表达情况。通过流式细胞计量法,30 对静脉穿刺得到的血小板使用成熟的抗体技术进行测量,确定完整的和破损的(cleaved)凝血酶受体的表达。在治疗期间,与单独使用ASA的组相比,

在双嘧达莫 + ASA处理的组中可观察到，血小板上完全和破损的凝血酶受体的连续和相关的减少。

实施例1

5 双嘧达莫对血小板中凝血酶受体表达的抑制

表1:

参数	基线 (n = 15)	24小时 (n = 15)	3天 (n = 15)	7天 (n = 15)	15天 (n = 14)	30天 (n = 12)
ASA						
凝血酶受体(PAR-1)	34 ± 7	37 ± 7	28 ± 9	24 ± 5	26 ± 4.*	22 ± 7
SPAN 12(完整受体)						
凝血酶受体(PAR-1)	21.0 ± 5.3	21.9 ± 4.6	15.3 ± 3.3*	17.1 ± 6.1	16.9 ± 7.5	14.2 ± 5.0*
WEDE 15(破损受体)						
Aggrenox						
凝血酶受体(PAR-1)	38 ± 6	24 ± 6*†	16 ± 5*†	19 ± 4*†	15 ± 4*†	13 ± 4*†
SPAN 12(完整受体)						
凝血酶受体(PAR-1)	22 ± 3	12 ± 5*†	13 ± 4*	8 ± 3*†	9 ± 3*†	9 ± 4.1*†
WEDE 15(破损受体)						

*-代表与自身基线相比有显著(p<0.05)差异

†-表示各组之间有差别

10

表1表示，在开始用ASA治疗或用双嘧达莫和ASA联合治疗之后，血小板上表达的完整和破损凝血酶受体的相对数量的平均值和标准偏差。结果表明，双嘧达莫的治疗显著减少血小板上的凝血酶受体。

15 图1解释: 进行ASA治疗(实线)和双嘧达莫联合ASA(Aggrenox形式)治疗的患者的凝血酶受体表达数据。在30天的治疗期内，使用ASA治疗的结果是离体(ex vivo)血小板的完整和破损凝血酶受体的中等程度的减少。使用ASA+双嘧达莫(Aggrenox形式)进行治疗却显著减少血小板上凝血酶受体的表达，特别是破损的凝血酶受体的表达，表示对血小板的稳定化和对血栓-栓塞过程的控制效果。

图 1: 在 ASA 或双嘧达莫治疗开始之后血小板上凝血酶受体的减少过程
流式细胞计量法

