

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810149099.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 7 月 1 日

[11] 公开号 CN 101467992A

[22] 申请日 2004.3.3

[21] 申请号 200810149099.6

分案原申请号 200480001514.3

[30] 优先权

[32] 2003.4.17 [33] IT [31] RM2003A000178

[71] 申请人 希格马托制药工业公司

地址 意大利罗马

[72] 发明人 A·卡沃勒驰

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 陈轶兰

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

L-肉碱用于治疗心血管疾病的用途

[57] 摘要

本发明描述了 L-肉碱或其一种药学可接受的盐制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善用其治疗的患者的短期和长期预后的药物的用途，其中在急性心肌梗塞症状发作的最初几小时内以每天 9 克的初始剂量非肠道给予 L-肉碱 5 天，之后通过肠内途径以每天 4 克的剂量继续治疗。

1. L-肉碱或其一种药学可接受的盐制备用于治疗症状发作4小时内的急性心肌梗塞、减少由急性心肌梗塞引起的死亡数的药物的用途，其中所述药物适于在急性心肌梗塞症状发作的最初4小时内以每天9克的初始剂量静脉内给予L-肉碱5天，之后经口以每天4克的剂量继续治疗。

2. 根据权利要求1所述的用途，其中L-肉碱的药学可接受的盐选自氯化物、溴化物、乳清酸盐、天冬氨酸盐、酸式天冬氨酸盐、酸式柠檬酸盐、柠檬酸镁、磷酸盐、酸式磷酸盐、延胡索酸盐和酸式延胡索酸盐、延胡索酸镁、乳酸盐、马来酸盐和酸式马来酸盐、草酸盐、酸式草酸盐、扑酸盐、酸式扑酸盐、硫酸盐、酸式硫酸盐、葡萄糖磷酸盐、酒石酸盐和酸式酒石酸盐、甘油磷酸盐、粘酸盐、酒石酸镁、2-氨基-乙磺酸盐、2-氨基-乙磺酸镁、甲磺酸盐、酒石酸胆碱、三氯醋酸盐和三氟醋酸盐。

3. 根据权利要求1所述的用途，其中用于口服给药的L-肉碱是片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、酏剂、混悬液或溶液的形式。

4. 根据权利要求1所述的用途，其中用于静脉内给药的L-肉碱是在适宜载体中的混悬液或溶液的形式。

5. 根据权利要求4所述的用途，其中所述载体选自蒸馏水、盐水溶液或葡萄糖溶液。

6. L-肉碱或其一种药学可接受的盐与单独使用不能减少梗塞患者死亡数的一种或多种已知药物和/或已知机械和/或手术技术组合制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善所治疗患者的短期和长期预后的药物的用途，其中在急性心肌梗塞症状发作的最初4小时内以每天9克的初始剂量静脉内给予L-肉碱5天，之后经口以每天4克的剂量继续治疗。

7. 根据权利要求6所述的用途，其中单独使用不能减少梗塞患者死亡数的药物选自 β -阻断剂、钙拮抗剂、阿司匹林、血管紧张素转化酶抑制剂或ACE抑制剂。

8. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中所述机械技术是血管成形术而手术技术是旁路分流术。

L-肉碱用于治疗心血管疾病的用途

本申请是申请日为 2004 年 3 月 3 日、发明名称为“L-肉碱用于治疗心血管疾病的用途”的中国发明专利申请 No. 200480001514.3 的分案申请。

此处所述本发明涉及 L-肉碱作为用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善所治疗患者的短期和长期预后的药物的用途，其中在急性心肌梗塞症状发作的最初几小时内以每天 9 克的初始剂量非肠道给予 L-肉碱 5 天，之后通过肠内途径以每天 4 克的剂量继续治疗。

急性心肌梗塞 (AMI) 引起形态功能改变，所述改变常导致进行性左心室扩张 (心室重塑现象)。

AMI 后的心室扩张可被看作是全面代偿机制，目的在于在射血分数减少的情况下维持适宜的心输出量。

心室扩张的程度是 AMI 患者最重要的预后指标。

具有相对较大心室容积的患者将来发生心脏事件的危险较大 (Circulation 1987; 76: 44-51)。

因此，在梗塞后的时间内限制心室重塑现象对临床预后十分重要 (Circulation 1994; 89: 68-75)。该现象的限制可通过两个机制进行：(a) 通过早期心肌再灌注限制梗塞面积的范围 (其是未来扩张的主要决定因素) (Circulation 1989; 79: 441-444) 和/或 (b) 通过给予 ACE 抑制剂降低梗塞过程未涉及的心肌区域的壁压力及随之发生的进行性扩张。

当血栓阻塞向着完全的、永久的、血管闭合的方向迅速发展时，所致的灌注缺乏在几小时的间隔内导致心肌细胞坏死且因此导致梗塞。即时和长期的预后取决于一系列因素，其中最重要的因素是坏死区域的大小以及由它引起的早期和晚期并发症。因此，显然急性梗塞现代疗法的首要目的是减少梗塞区域的大小。该目的是利用再灌注操作 (药理学 (溶栓剂)、机械 (PTCA) 如血管成形术或手术 (旁路分流术)) 实现的。通

常，进行再灌注越早且越有效，则坏死区域越小。尽管程度较低，但后者也受到其它因素影响，尤其是受到心肌氧消耗的影响，其由患者的心率、心肌收缩力和壁张力调节。具有基础重要性的将是所有那些减少心脏工作量而同时维持适宜的循环容量的措施（无论是药理学的还是别的措施）。

死于梗塞的所有患者中超过一半在最初几小时内是这样做的。

用于治疗心肌梗塞的有用药物是已知的。

β -阻断剂是具有抗心律失常性质的药物且如果在梗塞发作的早期使用则明显更有效。

硝基衍生物是通常通过静脉输注给药的药物且通过心外膜血管舒张而用于提高心肌灌注。

硝普钠是一种对小动脉和静脉区发挥双重作用的药物。该化合物产生冠状血管和肾血管舒张，因此提高心肌灌注并利尿。

L-肉碱是一种已知的化合物，其制备过程在 US4,254,053 中描述。

L-肉碱用于治疗心脏疾病的用途是熟知的。

在 *Drugs Exp Clin Res* 1992; 18(8):355-65 中，作者描述了 L-肉碱在梗塞患者中的应用，其中在患者已经出院后开始用 L-肉碱口服治疗。在该报道中，作者没有描述或暗示 L-肉碱可用于预防急性心肌梗塞病程中的死亡。

在 *Eur Heart J* 1989 Jun; 10(6):502-8 中，作者描述了 L-肉碱在梗塞患者中的应用，其中评价了 L-肉碱的抗心律失常和代谢作用。在该研究中，报道了 L-肉碱治疗组和安慰剂治疗组分别各有两人死亡。

在 *J Am Coll Cardiol* 1995 Aug; 26(2):380-7 中，作者描述了 L-肉碱在梗塞患者中的延长使用，以及在治疗开始后第 3、6 和 12 个月对左心室容积的作用。在该研究中，在梗塞的 24 小时内给予 L-肉碱，死亡率的评估显示在住院期间，治疗组有 11 名患者死亡而对照组有 14 名患者死亡。在两组中记录的死亡数之间的差异的非显著性是明显的。

在 *Am Heart J* 2000 Feb; 139(2 Pt 3):S115-9（其是在心脏病学领域中 L-肉碱的代谢作用的综述）中，作者报道了 L-肉碱是有效的，

这是因为它对脂质和葡萄糖代谢具有代谢作用。

在 Lancet 1982 Jun 19; 1(8286):1419-20 中, 作者报道了对死于梗塞患者的心脏组织标本的分析, 与死于除梗塞外其它疾病的患者心脏组织标本平行, 分析显示, 在(心脏病患者)没有受到梗塞影响的心脏区域中, 游离肉碱的水平与对照组的相同, 而梗塞心脏组织区域中游离肉碱的水平低于对照组。

在 Postgrad Med J 1996 Jan; 72(843):45-50 中, 作者描述了在治疗开始前的 24-小时中, L-肉碱在表现出梗塞症状的患者中的应用。在该研究中, 以 2g/天的剂量给予 L-肉碱, 对照组在治疗开始后 28 天的死亡数为 6, 治疗组为 4。在所试验两组中记录的死亡数的差异的非显著性是明显的。

在 Am J Cardiovasc Pathol 1990; 3(2):131-42 中, 作者描述了 L-肉碱在实验动物(狗)的心脏局部缺血实验模型中的应用, 其中证实了 L-肉碱对于改善这些动物的心脏脂质代谢有效。

在该研究中, 作者没有描述或暗示过 L-肉碱可用于预防急性心肌梗塞病程中的死亡。

还有许多其它出版物涉及 L-肉碱在心脏病学领域的应用; 但无论这些还是上述出版物均没有描述或暗示过 L-肉碱作为用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数的药物的用途, 其中是在急性心肌梗塞症状发作的最初几小时内静脉内给予 L-肉碱的。

所找到的描述了 L-肉碱在急性心肌梗塞最初几小时内应用的唯一已知技术的文献是 Drugs Exptl. Clin. Res. X(4)219-223(1984)。在该出版物中, 作者描述了以 40mg/kg/day (2.8g/天) 的剂量使用 L-肉碱, 对照组的死亡数为 1, 而治疗组没有死亡。此外, 在该研究中, 将治疗组分成两个小组, 其中一组在梗塞症状发作 4 小时内用 L-肉碱治疗, 而另外一组在梗塞症状发作后超过 4 小时进行治疗。在他们对结果的讨论中, 作者指出他们发现在梗塞症状发作 4 小时内治疗的患者与这类症状发作后超过 4 小时治疗的那些患者之间没有显著性差异。

在另一由 Pergamon Press 在 1986 年公开的名为“Clinical aspects

of human carnitine deficiency”的出版物中，作者描述了一项盲法临床试验，其中招募了 351 名急性心肌梗塞患者，他们的梗塞症状已经在用 L-肉碱治疗开始 8 小时内开始。在该临床试验中，患者每 8 小时通过静脉内途径接受 3 克（9 克/天）L-肉碱，且 L-肉碱治疗持续 48 小时（对照组接受盐水溶液）。死亡率分析揭示，在治疗开始后 7 天，对照组与 L-肉碱治疗组之间没有显著性差异。

这进一步证实了已知技术不仅没有证实或暗示在梗塞发作后的早期使用 L-肉碱以减少死亡数，而且还（如果有的话）使人在技术方面对这种应用形成偏见，即无论是在梗塞最初几小时内使用还是较迟使用，L-肉碱具有相同的作用。

在医学领域，在最适于治疗给定疾病如急性心肌梗塞的时间使用药物是非常重要的。上述 β -阻断剂如果在梗塞发作的早期使用则证实显著地更为有效。

在住院的第一周和之后，一定数目的急性心肌梗塞患者仍继续死亡，甚至是在用所有适宜的和可用的药理学和技术方法治疗时。此外，迄今为止采用的和上述出版物中描述的治疗方案中单独使用 L-肉碱，或与所述适宜且可用的药理学和技术方法组合使用，虽然可改善所治疗患者的一般状况，但与用普通药物治疗的患者相比，不能减少死亡数。

因此而强烈意识到存在着对新的和已知药物有效性的需要，它们可用于减少由于急性心肌梗塞所致的死亡数，其中所述药物单独使用或与普通的已知药物组合使用，所述普通的已知药物单独使用不能挽救在梗塞发作后第一周内或之后仍会死亡的该部分患者免于死亡。

现在已经吃惊地且意想不到地发现，L-肉碱或其一种药学可接受的盐能够减少由急性心肌梗塞引起的死亡数，并改善用其治疗的患者的短期和长期预后，其中在 AMI 症状发作的最初几小时内以每天 9 克的初始剂量静脉内给予所述 L-肉碱 5 天，之后经口以每天 4 克的剂量继续治疗。

L-肉碱的药学可接受的盐是指不会产生毒性或副作用的其与酸形成的任何盐。

这些酸是药理学家和药剂学专家熟知的。这种盐的例子（虽然不仅

仅是这些)是:氯化物、溴化物、乳清酸盐、天冬氨酸盐、酸式天冬氨酸盐、酸式柠檬酸盐、柠檬酸镁、磷酸盐、酸式磷酸盐、延胡索酸盐和酸式延胡索酸盐、延胡索酸镁、乳酸盐、马来酸盐和酸式马来酸盐、草酸盐、酸式草酸盐、扑酸盐、酸式扑酸盐、硫酸盐、酸式硫酸盐、葡萄糖磷酸盐、酒石酸盐和酸式酒石酸盐、甘油磷酸盐、粘酸盐、酒石酸镁、2-氨基-乙磺酸盐、2-氨基-乙磺酸镁、甲磺酸盐、酒石酸胆碱、三氯醋酸盐和三氯醋酸盐。

此外, L-肉碱药理学可接受的盐是指列于 Int. J Pharm. 33 (1986), 201-217 的 FDA-批准的盐, 该文献引入此处用于参考。

因此本发明其中一个目的是 L-肉碱或其一种药理学可接受的盐制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善所治疗患者的短期和长期预后的药物的用途, 其中在急性心肌梗塞症状发作的最初几小时内以每天 9 克的初始剂量静脉内给予 L-肉碱 5 天, 之后经口以每天 4 克的剂量继续治疗。

本发明另一目的是 L-肉碱或其一种药理学可接受的盐制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善所治疗患者的短期和长期预后的药物的用途, 其中在急性心肌梗塞症状发作 6 小时内以每天 9 克的初始剂量静脉内给予 L-肉碱 5 天, 之后经口以每天 4 克的剂量继续治疗。

本发明另一目的是 L-肉碱或其一种药理学可接受的盐制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善所治疗患者的短期和长期预后的药物的用途, 其中在急性心肌梗塞症状发作 4 小时内以每天 9 克的初始剂量静脉内给予 L-肉碱 5 天, 之后经口以每天 4 克的剂量继续治疗。

本发明另一目的是 L-肉碱或其一种药理学可接受的盐与单独使用不能减少梗塞患者死亡数的一种或多种已知药物和/或已知机械和/或手术技术相组合制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善用其治疗的患者的短期和长期预后的药物的用途, 其中在急性心肌梗塞症状发作的最初几小时内以每天 9 克的初始剂量静脉内给予 L-肉碱 5 天, 之后经口以每天 4 克的剂量继续治疗。

本发明另一目的是 L-肉碱或其一种药理学可接受的盐与单独使用不

能减少梗塞患者死亡数的一种或多种已知药物和/或已知机械和/或手术技术相组合制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善所治疗患者的短期和长期预后的药物的用途,其中在急性心肌梗塞症状发作6小时内以每天9克的初始剂量静脉内给予L-肉碱5天,之后经口以每天4克的剂量继续治疗。

本发明另一目的是L-肉碱或其一种药学可接受的盐与单独使用不能减少梗塞患者死亡数的一种或多种已知药物和/或已知机械和/或手术技术相组合制备用于减少由急性心肌梗塞引起的死亡数并改善所治疗患者的短期和长期预后的药物的用途,其中在急性心肌梗塞症状发作4小时内以每天9克的初始剂量静脉内给予L-肉碱5天,之后经口以每天4克的剂量继续治疗。

单独使用不能减少梗塞患者死亡数的在加强监护中使用的所述已知药物的例子是(虽然不仅仅是)下列: β -阻断剂、钙拮抗剂、阿司匹林、血管紧张素转化酶抑制剂或ACE抑制剂,其中所述ACE抑制剂选自阿拉普利、贝那普利、贝那普利拉、卡托普利、西洛普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉(enaprilat)、福辛普利、咪达普利、喏哌普利、赖诺普利、莫维普利、培哌普利、喷托普利、匹伐普利(pivalopril)、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利、群多普利或佐诺普利。

优选的钙拮抗剂是地尔硫卓、硝苯地平、维拉帕米、尼卡地平和尼莫地平。

优选的机械和/或手术技术是血管成形术和旁路分流术。

下列实施例举例说明本发明。

实施例1

进行临床试验以评价给予L-肉碱对急性心肌梗塞患者短期和长期的死亡率和心力衰竭发生率的作用。试验设计是多中心的、平行组的、双盲的、设安慰剂对照的随机试验。

征募了年龄80岁以下的总共2,296名男性和女性患者。最初5天以9g/天的剂量静脉内给予研究化合物L-肉碱,第6天-第180天以4g/

天经口给予。

按照当地临床实践采用的程序给予相伴的疗法。

试验功效的终点在于死亡率和心力衰竭的减少。

纳入标准

-典型的胸痛持续>30 分钟，口服或静脉内给予硝酸盐未能消退；

-在 D 和 aVL 和/或在两个或多个邻近心前导联中 ST 段偏移 $\geq 0.2\text{mV}$ 的 ECG ；

-从症状发作到试验随机化的时间间隔<12 小时；

-年龄<80 岁；

-书面告情同意。

排除标准

-怀孕或哺乳；

-血液动力学有意义的心瓣病；

-肥大或扩张性心肌病；

-先天性心脏病；

-临床上严重的肝病或肾病；

-酒精滥用；

-与预期寿命较短有关的其它疾病；

-可能使治疗依从性和/或定期就诊较差的状况；

-纳入其它试验。

所得结果在表 1 中给出。

表 1

	死亡数						
	3 天	5 天	7 天	1 个月	2 个月	6 个月	12 个月
安慰剂	34	43	45	58	65	74	75
L-肉碱	23	27	31	45	53	64	67
RR	0.68	0.63	0.69	0.78	0.81	0.86	0.89
P	0.1357	0.0498	0.097	0.1766	0.238	0.3546	0.4555

RR=相对危险

这些结果表明本发明的化合物，以本临床试验中采用的特定治疗方案，可在5天的治疗后使死亡数统计学显著性减少($P < 0.05$)且在其它观察时间也显著减少。

本发明和治疗方案所用的L-肉碱剂量可根据初级护理医师的经验和患者的一般状况由他或她判断而改变，这也是由于本发明的化合物没有毒性。

本发明用于静脉内给药的制剂包括在适宜载体如盐水溶液、蒸馏水、葡萄糖溶液或其它之中的溶液或混悬液。

本发明用于口服给药的制剂包括片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、酏剂、溶液或混悬液。

本发明的化合物可以单一或多个剂量给药。

当将本发明的化合物(单一或多个剂量)与一种或多种单独使用不能减少梗塞患者死亡数的加强监护中使用的上述已知药物组合给药时，所述组合可作为单一的药物组合物给药，即将所述活性成分组合于药学可接受的载体中，或所述活性成分可经由相同或不同的给药途径分开、同时或顺序给药。

当将本发明的化合物与其它药物组合给药时，所述给药可以任何适宜的剂型组合进行，例如，口服L-肉碱/与它组合使用的口服药物；或可注射L-肉碱/与它组合使用的口服药物；或口服L-肉碱/与它组合使用的可注射药物的形式。

本发明还涉及分开在单一包装中组合活性成分的药盒。

当必须通过不同途径和/或在不同时间给予所述组分时，该药盒特别有用。