



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114450004 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 06

(21) 申请号 202080049786.X

(22) 申请日 2020.04.30

(30) 优先权数据

62/871,752 2019.07.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/030579 2020.04.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/006941 EN 2021.01.14

(71) 申请人 勃林格殷格翰动物保健有限公司

地址 德国英格尔海姆

申请人 佐治亚大学研究基金会公司

(72) 发明人 A·M·特拉斯

A·埃里克森科尔曼

B·N·费雷拉德莫拉洛伦索

K·E·克里维 S·A·布朗

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

专利代理师 左路 区斌

(51) Int.Cl.

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书11页 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗狗的慢性肾脏病的替米沙坦

(57) 摘要

本发明是关于替米沙坦 (telmisartan) 或其医药上可接受的盐,其作为用于治疗狗的升高尿蛋白与肌酐酞比率 (UPC) 水平的药剂,其中替米沙坦的治疗有效量是以在治疗期内变化的每日剂量施用。

1. 替米沙坦 (telmisartan) 或其医药上可接受的盐, 其用于治疗需要该治疗的狗的升高尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平的方法, 其中所述方法包含给所述狗施用治疗有效量的替米沙坦, 其中替米沙坦的治疗有效量是以在治疗期内变化的每日剂量施用, 替米沙坦的每日剂量在该治疗期期间的第一时间段内是至少1.0mg/kg体重, 且替米沙坦的每日剂量在该治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内增加。

2. 如权利要求1的替米沙坦, 其中所述升高的UPC水平是与慢性肾脏病 (CKD) 相关。

3. 如权利要求1或2的替米沙坦, 其中所述升高的UPC水平是与蛋白质丧失性肾脏病变 (PLN) 相关。

4. 如权利要求1-3中任一项的替米沙坦, 其中所述CKD及所述升高的UPC水平是与全身性高血压相关。

5. 如权利要求1-4中任一项的替米沙坦, 其中所述医药上可接受的盐是替米沙坦的钠或钾盐。

6. 如权利要求1-5中任一项的替米沙坦, 其中替米沙坦的每日治疗有效量是在1.0至4.0mg/kg体重的范围内。

7. 如权利要求1-6中任一项的替米沙坦, 其中替米沙坦的每日剂量在该第二时间段内以0.25至2.50mg/kg体重范围内的增加量增加。

8. 如权利要求1-7中任一项的替米沙坦, 其中替米沙坦的每日剂量在该治疗期期间的第一时间段内是1.0至1.5mg/kg体重, 且替米沙坦的每日剂量在该第二时间段内是1.75至3.50mg/kg体重。

9. 如权利要求1-8中任一项的替米沙坦, 其中替米沙坦的每日剂量在该第二时间段之后以0.25至2.50mg/kg体重范围内的增加量减少。

10. 如权利要求1-9中任一项的替米沙坦, 其中在该第二时间段之后, 当所测量狗的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平相对于该第一时间段之前所测量狗的基线UPC值降低至少70%时, 减少替米沙坦的每日剂量。

11. 如权利要求1-8中任一项的替米沙坦, 其与至少一种另一药物一起施用给需要该治疗的狗。

12. 如权利要求9的替米沙坦, 其中该另一药物选自由以下组成的组: 钙通道阻断剂, 优选为氨氯地平; 强心-钙敏化剂, 优选为匹莫苯丹或左西孟旦; ACE抑制剂, 优选为雷米普利、贝那普利或依那普利。

13. 如权利要求1-9中任一项的替米沙坦, 其中该UPC水平在该第一治疗时段内与基线相比降低至少50%。

14. 替米沙坦或其医药上可接受的盐, 其用作用于治疗狗的对于用ACE抑制剂的治疗为非难治性的与升高的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平相关的疾病或病症的药剂。

15. 一种包含替米沙坦或其医药上可接受的盐及医药上可接受的载剂的医药组合物, 其用于治疗需要该治疗的狗中升高的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平的方法, 其中所述方法包括给所述狗施用治疗有效量的替米沙坦, 其中替米沙坦的治疗有效量是以在治疗期内变化的每日剂量施用, 替米沙坦的每日剂量在该治疗期期间的第一时间段内是至少1.0mg/kg体重, 且替米沙坦的每日剂量在该治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内增加。

16. 用于治疗需要治疗的狗中升高的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平的方法, 其中所述

方法包括给所述狗施用治疗有效量的替米沙坦或其医药上可接受的盐,其中替米沙坦的治疗有效量是以在治疗期内变化的每日剂量施用,替米沙坦的每日剂量在该治疗期期间的第一时间段内是至少1.0mg/kg体重,且替米沙坦的每日剂量在该治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内增加。

17.如权利要求16的方法,其中所述升高的UPC水平是与慢性肾脏病(CKD)相关。

18.如权利要求16的方法,其中所述升高的UPC水平是与蛋白质丧失性肾脏病变(PLN)相关。

19.如权利要求16的方法,其中所述升高的UPC水平是与CKD及PLN相关。

20.如权利要求16的方法,其中所述升高的UPC水平是与全身性高血压相关。

21.如权利要求16的方法,其中包括施用有效量的替米沙坦的钠或钾盐。

22.如权利要求16的方法,其中替米沙坦的每日治疗有效量是在1.0至4.0mg/kg体重的范围内。

23.如权利要求16的方法,其中替米沙坦的每日剂量在该第二时间段内以0.25至2.50mg/kg体重范围内的增加量增加。

24.如权利要求16的方法,其中替米沙坦的每日剂量在该第二时间段之后以0.25至2.50mg/kg体重范围内的增加量减少。

25.如权利要求24的方法,其中在该第二时间段之后,当所测量狗的尿蛋白与肌酸酐比率(UPC)水平相对于该第一时间段之前所测量狗的基线UPC值降低至少70%时,减少替米沙坦的每日剂量。

26.如权利要求16的方法,其中所述方法还包括给需要该治疗的狗施用至少一种另一药物。

27.如权利要求26的方法,其中该另一药物是选自由以下组成的组:钙通道阻断剂、强心-钙敏化剂及ACE抑制剂。

28.如权利要求27的方法,其中该另一药物是选自由以下组成的群:氨氯地平、匹莫苯丹、左西孟旦、雷米普利、贝那普利及依那普利。

29.如权利要求16的方法,其中该UPC水平在该第一治疗时段内与基线相比降低至少50%。

30.用于治疗狗的对于用ACE抑制剂的治疗为非难治性的与升高的尿蛋白与肌酸酐比率(UPC)水平相关的疾病或病症的方法,所述方法包括给需要该治疗的狗施用治疗有效量的替米沙坦或其医药上可接受的盐。

用于治疗狗的慢性肾脏病的替米沙坦

技术领域

[0001] 本发明是关于替米沙坦 (telmisartan) 或其医药上可接受的盐, 其作为药剂用于治疗狗的升高的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平, 其中替米沙坦的治疗有效量是以在治疗期内有所变化的每日剂量施用。

[0002] 先前技术

[0003] 据估计, 在美国, 70 百万只宠物狗中的 300,000 至 1 百万只患有慢性肾脏病 (CKD), 此病况亦影响送往大学医院就诊的 15 岁以上所有品种中多于 10% 的狗 [1-3]。在该等中, 大约 52% 受肾小球病变影响, 其标志是受 CKD 影响的动物尿液中异常蛋白质损失 (蛋白尿) [4], 蛋白尿被认为是导致肾脏发病率及死亡率以及全死因死亡率不良后果的风险因子; 实际上, $UPC > 1.0$ 的狗经历尿毒症危机及死亡的可能性是 $UPC \leq 1.0$ 的狗的大约 3 倍 [5]。重要地, 该等风险随蛋白尿的程度而增加, 且甚至可适用于肾功能原本正常的患者 [5, 6]。若干评估临床 CKD 患者 [5] 且利用实验模型 [7] 的犬科研究已显示蛋白尿的存在与 CKD 进展之间的相关性, 此乃因蛋白尿能够藉助若干机制促进肾脏损伤 [8]。

[0004] 出于该等原因, 认为干预 (以饮食调节及使用经设计以减轻尿蛋白损失的医药剂治疗的形式) 是患蛋白尿 CKD 狗的标准护理 [9-11]。减少患病狗的蛋白尿量值的干预措施与经改良预后相关 [10、12、13]。血管收缩肽-转化酶抑制剂 (ACEI) (例如依那普利 (enalapril)) 已显示在犬 CKD 的实验 [7] 及自然发生 [12, 14] 模型中减少蛋白尿且是最广泛开具用于此目的的药物。通过减少血管收缩肽 II (ANG II) 产生, ACEI 的血液动力学效应主要是经由减小肾小球出球小动脉阻力, 此降低肾小球跨毛细血管液压, 由此降低蛋白尿的量值 [15]。

[0005] 尽管 ACEI 在降低群体内蛋白尿方面总体上有益, 但 ACEI 并非普遍成功, 其抗蛋白尿效应的程度基于患者对患者存于相当大变化。举例而言, 在经设计以评估依那普利治疗自然发生蛋白尿的效能的临床试验中, 仅在 9/14 (64%) 个体中注意到蛋白尿的临床显著 (即, 50%) 降低, 其中 3/14 (22%) 尽管利用依那普利治疗, 但仍经历蛋白尿的增加 [14]。

[0006] 在病例研究中, 据报告, 向 6 岁的雌性米格鲁犬 (beagle) 以 0.43mg/kg 体重/天的初始剂量施用替米沙坦达 7 天, 该初始剂量已增加至 0.86mg/kg 以治疗难治性蛋白尿 [16]。

[0007] 在另一病例研究中, 阐述已利用手术、0.43mg/kg 替米沙坦及 0.3mg/kg 氨氯地平 (amlodipine) 成功管控 11 岁患有肾细胞癌的约克夏狗 (Yorkshire terrier) 的难治性蛋白尿及全身性高血压 [17]。

[0008] 国际专利申请案 W0 2019/008077 教导沙坦类 (sartans) 用于预防或治疗猫的高血压的施用方案, 其中初始剂量为 1.0 至 5.0mg/kg 体重且在后续时段中降低。

[0009] 蛋白质丧失性肾病 (PLN) (通常在尿液中发现蛋白质的狗中遇见且使用尿蛋白-肌酸酐比率 (UPC) 量化) 包括诸如肾小球性肾炎 (GN)、肾小球病 (glomerulopathy) 及淀粉样变性的疾病。正常肾小球起到允许小分子过滤、但限制较大或带负电荷分子通过的作用。若肾小球受损, 则较大或带负电荷分子可穿过, 导致渗漏于尿液中。若损失不受控制, PLN 可导致 CKD。控制蛋白尿是 PLN 治疗的主要重点。

[0010] 因此,对于患有蛋白尿性CKD及/或PLN的犬患者,迫切需要另外抗蛋白尿且可持续的选择。

发明内容

[0011] 现已发现,可通过施用治疗有效量的替米沙坦来治疗狗的升高的尿蛋白与肌酸酐比率(UPC)水平,其中治疗有效量的替米沙坦是以在治疗期内有所变化的每日剂量施用,替米沙坦在治疗期期间的第一时间段内的每日剂量是至少1.0mg/kg体重,且替米沙坦在治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内的每日剂量增加。

[0012] 因此,本发明的一个目标在于提供用于治疗狗的升高的UPC水平的新治疗途径。

[0013] 因此,本发明是关于替米沙坦或其医药上可接受的盐,其用于治疗需要该治疗的狗的升高的UPC水平的方法中,其中该方法包含将治疗有效量的替米沙坦施用给该狗,其中治疗有效量的替米沙坦是以在治疗期内有所变化的每日剂量施用,替米沙坦在治疗期期间的第一时间段内的该每日剂量是至少1.0mg/kg体重,且替米沙坦在治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内的该每日剂量增加。

[0014] 此外,本发明是关于替米沙坦或其医药上可接受的盐,其作为药剂用于治疗狗的对于利用ACE抑制剂的治疗非难治性的升高的尿蛋白与肌酸酐比率(UPC)水平。

[0015] 在本发明的另一实施例中,提供治疗需要该治疗的狗的升高的尿蛋白与肌酸酐比率(UPC)水平的方法,其中该方法包含将治疗有效量的替米沙坦或其医药上可接受的盐施用给该狗,其中替米沙坦的该治疗有效量是以在治疗期内有所变化的每日剂量施用,替米沙坦在治疗期期间的第一时间段内的该每日剂量是至少1.0mg/kg体重,且替米沙坦在治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内的该每日剂量增加。

[0016] 在另一实施例中,本发明提供用于治疗狗的对于利用ACE抑制剂的治疗非难治性的升高的尿蛋白与肌酸酐比率(UPC)水平的方法,该方法包含将治疗有效量的替米沙坦或其医药上可接受的盐施用给需要该治疗的狗。

[0017] 此外,本发明是关于医药组合物,其用于治疗需要该治疗的狗的升高的尿蛋白与肌酸酐比率(UPC)水平的慢性肾脏病的方法中,该医药组合物包含本发明的替米沙坦或其医药上可接受的盐及医药上可接受的载剂。

[0018] 附图简单说明

[0019] 图1是替米沙坦治疗的狗与依那普利治疗的狗相比在第30天经历UPC降低 $\geq 50\%$ 的比例的图表(参见实例1)。

[0020] 图2是替米沙坦治疗的狗与依那普利治疗的狗相比自第30天至第90天UPC自基线的平均变化的图表(参见实例2)。

[0021] 图3绘示替米沙坦治疗的狗与依那普利治疗的狗相比自第30天至第120天UPC自基线的平均百分比变化(参见实例2),其中在第90天将依那普利添加至替米沙坦组且将替米沙坦添加至依那普利组。

[0022] 图4绘示替米沙坦狗与依那普利治疗的狗相比自第30天至第120天UPC自基线的平均变化(参见实例2),其中在第90天将依那普利添加至替米沙坦组并将替米沙坦添加至依那普利组。

[0023] 图5绘示替米沙坦狗与依那普利治疗的狗相比自第30天至第120天UPC自基线的平

均变化(参见实例2),其中在第90天未将依那普利添加至替米沙坦组且反之亦然。

具体实施方式

[0024] 在本发明的实施方案之前,应注意,如本文中且随附申请专利范围中所用,除非上下文另外清楚地指示,否则单数形式“一(a、an)”及“该(the)”包括复数个指示物。因此,举例而言,对“一制剂”的提及包括复数个该等制剂,对“载剂”的提及包括对一或多种载剂及那些熟习此项技术者已知的其等效物的提及,等等。除非另外定义,否则本文所用的所有技术及科学术语均具有与熟习本发明所属领域的技术者通常所理解相同的含义。除非另有说明或熟习此项技术者另外已知,否则所有给出的范围及值均可变化1%至5%,因此,在说明中省略术语“约”。尽管类似或等效于那些本文所述者的任何方法及材料可用于本发明的实践或测试中,但现在阐述优选的方法、装置及材料。本文所提及的所有公开案均以引用方式并入本文中以阐述并揭示该等公开案中所报导可与本发明结合使用的物质、赋形剂、载剂及方法。

[0025] 本文中的任何内容均不应解释为承认本发明无权因在先发明而先于此揭示内容。

[0026] 通过申请专利范围中所描述的说明及实施例来达成上述技术问题的解决方案。

[0027] 根据本发明,本文阐述用于治疗需要该治疗的狗的升高UPC水平(亦称为蛋白尿)的方法,其中该等方法包含将治疗有效量的替米沙坦施用给该狗,替米沙坦的该治疗有效量是以每日剂量施用,该每日剂量是以至少1.0mg/kg体重的初始剂量开始在治疗期内有所变化。举例而言,替米沙坦在治疗期期间的第一时间段内的每日剂量可为1.0至1.5mg/kg体重,而替米沙坦在治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内的每日剂量增加。

[0028] 如本文所用,术语“医药上可接受的盐”包括可用于剂型中的金属盐或加成盐。举例而言,本文所提供化合物的医药上可接受的盐可为酸加成盐、碱加成盐或金属盐,且可自含有碱或酸残基的母体化合物通过常规化学过程来合成。通常通过例如使该等化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适宜碱或酸在水或有机溶剂中或在二者的混合物中反应来制备该等盐。非水性介质通常优选,例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。酸加成盐的实例包括无机酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐;有机酸加成盐,例如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸、苯乙醇酸盐、甲磺酸盐及对甲苯磺酸盐。碱加成盐的实例包括无机盐,例如铵盐;及有机碱性盐,例如二乙胺、乙二胺、乙醇胺、N,N-二烷基乙醇胺(N,N-dialkyl ethanolamine)、三乙醇胺、谷氨酰胺及碱性氨基酸盐。金属盐的实例包括例如钠、钾、钙、镁、铝及锂盐。

[0029] 如本文所用,术语“医药上可接受”是指当施用人时生理上可耐受且通常不引起过敏反应或类似不良反应(例如,胃部不适、眩晕及诸如此类)的分子实体及组合物。如本文所用,术语“医药上可接受”优选意指其由联邦或州政府的监管机构批准或在美国药典(US pharmacopoeia)或其他药典中列出、通常公认用于动物、优选哺乳动物且更特定地狗。

[0030] 如本文所用,术语“蛋白尿”涵盖任何种类的升高的、病理性UPC水平,其可起源于肾小球前、肾小球或肾小球后。病理性蛋白尿是肾小球损害引起的持续性问题,而功能性蛋白尿通常是暂时的。下尿路的感染或发炎(包括赘瘤形成)可引起显著蛋白尿,且尿蛋白应始终根据尿沉渣及培养结果以及存在的临床症状来评估。非肾小球肾脏病(例如,肾盂肾炎、严重慢性肾衰竭或急性肾小管坏死)亦可造成蛋白尿。过量蛋白质递送至肾(“肾小球前

蛋白尿”) 在诸如血红素尿或多发性骨髓瘤的病况的情形中可导致蛋白尿。具有升高或病理性UPC水平的蛋白尿可与慢性肾脏病 (CKD) 及/或蛋白质丧失性肾脏病变 (PLN) 相关。

[0031] 如本文所用, 术语“对于用ACE抑制剂的治疗为非难治性”是指患有蛋白尿的狗可用ACE抑制剂治疗, 但效能较替米沙坦低。与此相反, 借助于ACE抑制剂不能降低ACE抑制剂难治的狗的升高UPC水平。

[0032] 在狗的非难治性亚群体中, 利用ACE抑制剂治疗在降低其UPC水平方面的效能较替米沙坦低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、超过50%、超过60%或超过70%。

[0033] 在优选实施方案中, 本发明的替米沙坦及/或方法是关于狗的非难治性亚群体的治疗。然而, 本发明的施用方案可有利地施用给两个亚群体, 即, 非难治性以及难治性狗。

[0034] 根据本发明欲利用替米沙坦治疗的狗优选是任何品种的宠物狗, 包括任何种类的杂种。端视品种或杂种的大小, 其将在年龄为7岁或以上、优选7至18岁、特定地8至16岁患有具有升高的UPC水平的蛋白尿。通常, 小型品种将在比大型品种稍晚的年龄、优选8至18岁患此疾病, 大型品种可能在7至16岁罹患。

[0035] 如本文所用, 术语“与……一起”或“与……组合”涵盖替米沙坦与另一药物的分开施用及依序施用二者。举例而言, 当药剂是依序施用时, 可首先施用替米沙坦或另一药物。当同时施用时, 药剂可在相同或不同医药组合物中施用。辅助疗法 (即, 其中一种药剂用作主要治疗且另一药剂用于辅助该主要治疗) 亦是本发明的实施方案。

[0036] 在本发明的一个实施方案中, 辅助疗法包括在一定时间段后 (例如, 30天后、40天后、60天后、70、80、90天后、100天、110天、120天后或1、2、3、4、5、6或12个月后、或在介于30天与120天之间的任一时间段之后或在介于1个月与12个月之间的任一时间段之后) 将另一药剂添加至替米沙坦。在一个实施例中, 辅助疗法是在第90天开始。在一个实施例中, 另一药剂是依那普利。在一个实施例中, 主要药剂是替米沙坦, 另一药剂是依那普利, 且另一药剂是在90天时或90天后添加至替米沙坦治疗。

[0037] 在另一实施例中, 主要药剂是替米沙坦, 另一药剂选自由以下组成的组: 氨氯地平、匹莫苯丹 (pimobendan)、左西孟旦 (levosimendan)、雷米普利 (ramipril)、贝那普利 (benazepril) 及依那普利, 且另一药剂是在90天、120天、180天、360天或90天与360天之间的任一时间时添加至替米沙坦治疗。

[0038] 一或多种活性成分可以分开的调配物或以单一组合调配物使用。当组合于相同调配物中时, 应理解两种化合物必须稳定且彼此兼容并与调配物的其他组分兼容。

[0039] 本发明的调配物包括适用于以下的那些: 经口、非经肠 (包括皮下 (例如通过注射或储积锭剂)、皮内、鞘内、肌内 (例如通过储积及静脉内))、直肠及局部 (包括经皮、经颊及舌下) 或呈适于通过吸入或吹入施用来施用的形式。最适宜施用途径可取决于患者的状况及病症。优选地, 本发明的组合物经调配用于经口施用。

[0040] 调配物可便捷地以单位剂型呈现且可通过药剂学中熟知的任何方法来制备, 例如如阐述于“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Lippincott Williams and Wilkins, 第21版, (2005) 中者。适宜方法包括使活性成分与构成一或多种赋形剂的载剂相结合的步骤。一般而言, 调配物是通过使活性成分与液体载剂或微细固体载剂或二者均匀且充分结合且然后视需要使该产物成型成期望调配物来制备。应了解, 当两种活性成

分独立施用,每一者可通过不同方式施用。

[0041] 适于经口施用的调配物可呈现为离散单元,例如胶囊、扁囊剂或锭剂、特定地可咀嚼锭剂,每一者含有预定量的活性成分;作为粉末或颗粒;作为于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液。活性成分亦可呈现为丸剂、舐剂或糊剂。

[0042] 或者,活性成分可并入经口液体制剂中,例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酞剂。含有活性成分的调配物亦可呈现为干燥产品,其在使用前用水或另一适宜媒剂构成。该等液体制剂可含有习用添加剂,诸如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶及/或氢化可食用脂肪)、乳化剂(例如卵磷脂、山梨糖醇酐单油酸酯及/或阿拉伯树胶)、非水性媒剂(例如可食用油,诸如杏仁油、分馏椰子油、油酯、丙二醇及/或乙醇),及防腐剂(例如对-羟基苯甲酸甲酯或对-羟基苯甲酸丙酯及/或山梨酸)。

[0043] 另外,经口调配物可含有一或多种调味剂(flavoring agent),其增强欲治疗的狗对咀嚼及吞咽该药的顺从性。

[0044] 最佳地,替米沙坦是以咀嚼锭剂的形式或以含有苯扎氯铵(benzalkonium chloride)的水溶液(如产品Semintra®,其是市售购自Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim Germany)经口施用。

[0045] 具体而言,本文揭示以下项目:

[0046] a) 替米沙坦或其医药上可接受的盐,其用于治疗需要该治疗的狗升高的尿蛋白与肌酐酞比率(UPC)水平的方法中,其中该方法包含将治疗有效量的替米沙坦施用给狗,其中替米沙坦的治疗有效量是以在治疗期内变化的每日剂量施用,替米沙坦的每日剂量在治疗期期间的第一时间段内是至少1.0mg/kg体重,且替米沙坦的每日剂量在治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内增加。

[0047] b) 根据项目a)的替米沙坦,其中该等升高的UPC水平与慢性肾脏病(CKD)、蛋白质丧失性肾脏病变(PLN)及/或全身性高血压相关。

[0048] c) 根据项目a)或b)的替米沙坦,其是其钠或钾盐。

[0049] d) 根据项目a)至c)中任一者的替米沙坦,其中每日治疗有效量在1.0至4.0mg/kg、优选1.0至3.5mg/kg、特别1.0至3.0mg/kg体重的范围内。

[0050] e) 根据项目a)至d)中任一者的替米沙坦,其中替米沙坦的每日剂量在该第二时间段以0.25至2.50mg/kg体重范围内的增加量增加。

[0051] f) 根据项目a)至e)中任一者的替米沙坦,其中替米沙坦在治疗期期间的第一时间段内的该每日剂量是1.0至1.5mg/kg体重,且替米沙坦在该第二时间段的该每日剂量是1.75至3.50mg/kg体重。

[0052] g) 根据项目a)至f)中任一者的替米沙坦,其中替米沙坦的该每日剂量在该第二时间段之后以0.25至2.50mg/kg体重范围内的增加量减少。

[0053] h) 根据项目a)至g)中任一者的替米沙坦,其中在该第二时间段之后,当经测量该狗的尿蛋白与肌酐酞比率(UPC)水平相对于在该第一时间段之前所测量该狗的基线UPC值降低至少70%时,减少替米沙坦的该每日剂量。

[0054] i) 根据项目a)至h)中任一者的替米沙坦,其是与至少一种另一药物一起施用给需

要该治疗的狗。

[0055] j) 根据项目 i) 的替米沙坦, 其中该另一药物是选自由以下组成的组: 钙通道阻断剂, 优选氨氯地平; 强心-钙敏化剂, 优选匹莫苯丹或左西孟旦; ACE 抑制剂, 优选雷米普利、贝那普利或依那普利。

[0056] k) 根据项目 a) 至 j) 中任一者的替米沙坦, 其中该 UPC 水平在该第一治疗时段内与基线相比降低至少 50%。

[0057] l) 一种替米沙坦或其医药上可接受的盐, 其作为药剂用于治疗与狗的利用 ACE 抑制剂治疗非难治性的升高的尿蛋白与肌酐酞比率 (UPC) 水平相关的疾病或病症。

[0058] 与依那普利治疗的狗相比, 显著更高比例的替米沙坦治疗的狗在第 30 天显示至少 50% UPC 降低 (分别为 16/20 (80%) 对 5/17 (29.4%)), 如图 1 所示。

[0059] 如图 2 所示, 与依那普利治疗的狗相比, 替米沙坦治疗的狗自第 30 天至第 90 天的 UPC 平均变化较大, 其中替米沙坦治疗的狗在第 90 天实现更大变化。另外, 与依那普利治疗的狗相比, 替米沙坦治疗的狗自第 30 天至第 90 天 UPC 自基线的平均百分比变化较大, 如图 3 中所示。替米沙坦与依那普利的组合自第 90 天至第 120 天达成超过 70% 的平均 UPC 降低。

[0060] m) 一种治疗需要该治疗的狗的升高的尿蛋白与肌酐酞比率 (UPC) 水平的方法, 其中该方法包含将治疗有效量的替米沙坦或其医药上可接受的盐施用给该狗, 其中替米沙坦的该治疗有效量是以在治疗期内有所变化的每日剂量施用, 替米沙坦在治疗期期间的第一时间段内的该每日剂量是至少 1.0mg/kg 体重, 且替米沙坦在治疗期期间的第一时间段之后的第二时间段内的该每日剂量增加。

[0061] n) 根据项目 m) 的方法, 其中该等升高的 UPC 水平与慢性肾脏病 (CKD)、蛋白质丧失性肾脏病变 (PLN) 及/或全身性高血压相关。

[0062] o) 根据项目 m) 的方法, 其包含施用有效量的替米沙坦的钠或钾盐。

[0063] p) 根据项目 m) 的方法, 其中替米沙坦的每日治疗有效量在 1.0 至 4.0mg/kg、优选 1.0 至 3.5mg/kg、特定地 1.0 至 3.0mg/kg 体重的范围内。

[0064] q) 根据项目 m) 的方法, 其中替米沙坦在该第二时间段的该每日剂量以 0.25 至 2.50mg/kg 体重范围内的增加量增加。

[0065] r) 根据项目 m) 的方法, 其中替米沙坦的该每日剂量在该第二时间段之后以 0.25 至 2.50mg/kg 体重范围内的增加量减少。

[0066] s) 根据项目 r) 的方法, 其中在该第二时间段之后, 当经测量该狗的尿蛋白与肌酐酞比率 (UPC) 水平相对于在该第一时间段之前所测量该狗的基线 UPC 值降低至少 70% 时, 减少替米沙坦的该每日剂量。

[0067] t) 根据项目 m) 的方法, 其中该方法进一步包含将至少一种另一药物施用给需要此一治疗的狗。

[0068] u) 根据项目 t) 的方法, 其中该另一药物是选自由以下组成的组: 钙通道阻断剂、强心-钙敏化剂及 ACE 抑制剂。

[0069] v) 根据项目 u) 的方法, 其中该另一药物是选自由以下组成的组: 氨氯地平、匹莫苯丹、左西孟旦、雷米普利、贝那普利及依那普利。

[0070] w) 根据项目 m) 的方法, 其中该 UPC 水平在该第一治疗时段内与基线相比降低至少 50%。

[0071] x) 一种用于治疗与狗的对于利用ACE抑制剂的治疗非难治性的升高的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平相关的疾病或病症的方法, 该方法包含将治疗有效量的替米沙坦或其医药上可接受的盐施用给需要该治疗的狗。

[0072] 现将一般性地阐述本发明, 参照以下实施例将更易于理解本发明, 该等实施例仅出于说明本发明的某些方面及实施方案的目的而包括, 且不欲限制本发明。

[0073] 实施例

[0074] 实验方法及设计. 实施前瞻性、集区随机化、双盲临床试验。经2年时段招募54只客户拥有的患有持续性病理性肾性蛋白尿的狗。

[0075] 实施例1

[0076] 动物. 前瞻性地自送至医院的患者招募具有高血压及非高血压CKD的高氮血症及非高氮血症狗 (N=54)。作为病例纳入的狗将确认由于CKD而存在持续性病理性肾性蛋白尿; 为被分类为此类, 将需要满足下述准则。

[0077] 纳入准则. 纳入动物的UPC水平为约2.0 (对于高氮血症患者; IRIS 1级) 或约0.5 (对于非高氮血症患者; IRIS 2-4级), 记录在相隔2周所收集的两个尿液样本中的每一者中。腹部超音波检查结果与CKD一致 (双侧小而不规则的肾脏) 且亦表明无肾赘瘤形成。

[0078] 排除准则. 若鉴别出以下中的一或多者, 则将动物排除: 尿沉渣分析中有出血、发炎或细菌的证据; 鉴别蛋白尿时尿液培养阳性; 在鉴别蛋白尿的3个月内犬心丝虫抗原测试阳性及/或当前未接受定期每月犬心丝虫预防; 病史、身体检查或临床病理发现暗示急性肾损伤、感染性肾脏病变或下尿路感染; 收缩期低血压 (SBP<120mm Hg); 中度至重度高血钾症 (血清K>6.5mmol/L); 在检查前一个月 (ACEi) 或2周 (皮质类固醇) 接受经口ACEi及/或皮质类固醇的病史; 与蛋白尿相关的并发症, 其治疗可减轻蛋白尿 (例如, 全身性红斑狼疮、艾利希体症 (ehrlichiosis)、赘瘤形成)。怀疑或经确诊患有肾上腺皮质机能亢进症及糖尿病的狗若认为其疾病可利用药物疗法充分控制, 则纳入该等狗。

[0079] 患者分组用于集区随机化: 一旦纳入研究并基于高氮血症的存在/程度, 便根据国际肾脏权益组织 (International Renal Interest Society, IRIS) 的CKD分类方案对狗进行分组。分类为IRIS 2-4级 (血清肌酸酐 $\geq 1.4\text{mg/dL}$ 以及不适当稀释的尿液 [USG<1.030]) 的那些认为患高氮血症 (AZ), 且分类为IRIS 1级 (肌酸酐<1.4mg/dL) 的那些认为是非高氮血症的 (non-AZ)。在该两组的每一者内, 然后根据IRIS关于动脉血压 (AP) 亚分级的建议将狗分层。根据此方案, 持续平均间接动脉收缩BP<150mm Hg的狗将分类为AP0 (靶器官损害的风险最小)。持续平均间接动脉收缩BP $\geq 150\text{mm Hg}$ 的那些分类为AP1-3 (处于靶器官损害的风险下)。由此将鉴别四个组:

[0080] 1. AZ (IRIS 2-4级), IRIS AP1-3亚级 3. non-AZ (IRIS 1级), IRIS AP1-3亚级

[0081] 2. AZ (IRIS 2-4级), IRIS AP0亚级 4. non-AZ (IRIS 1级), IRIS AP0亚级

[0082] 一旦归于该四组中的一者, 便基于随机化集区化方案分配每一患者以接受依那普利 (n=27) 或替米沙坦 (n=27), 如下所述, 分组的目的是确保两个治疗组中的每一者纳入相等数量。

[0083] 基线. 在纳入 (第0天) 时, 所有拥有者需要阅读/签署同意其宠物参与研究的表格。已针对每一病例收集以下基线数据: 全面身体检查 (由一名研究人员进行)、眼底检查、血压量测、血清化学检测、尿分析、腹部超音波、UPC及尿液培养。筛选测试 (若在纳入研究的2周

内进行)的结果可用作基线信息。基线UPC已定义为入选前相隔2周进行的两次量测的平均值。

[0084] ARB/ACEi疗法.在第0天,每一只狗已经随机以双盲方式接受1mg/kg PO q 24h(经口每24小时)的替米沙坦(TEL组,n=27)或0.5mg/kg PO q 12h(经口每12小时)的依那普利(ENAL组,n=27)。以适当剂量随机分配替米沙坦或依那普利。已提供拥有者在紧急情况下的适当联系电话。依那普利容易购得,且替米沙坦是由Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc.,St.Joseph,MO以水溶液形式提供,其以Semintra®市售购得。

[0085] 抗高血压/其他疗法.对于分类为AP3的狗(SBP $\geq$ 180mmHg;视觉型狩猎犬(sighthounds) $\geq$ 200mmHg),已同时施用钙通道阻断剂(CCB;氨氯地平,0.1mg/kg PO q 24小时)。RAAS-抑制剂与CCB的共施用在人类患者中是常见,其是由兽医专家组推荐且在蛋白尿的实验室模型中显示有效。在入选前,所有狗已开始或维持经调配为低磷及蛋白质的市售饮食持续至少1个月。在研究期期间,饮食保持不变。允许用鱼油治疗,条件是狗在入选时已接受此补充剂 >1 个月。

[0086] 监测:监测方案遵循IRIS犬GN研究组标准疗法小组的建议。在第7天对所有狗进行复查,此时对身体检查、SBP、血清肌酸酐(sCr)及血清钾(K)进行评估。与基线相比sCr增加 $>30\%$ 或鉴别出中度/重度高血钾症(血清K >6.5 mmol/L)或收缩期低血压(SBP <120)促使研究者揭露患者并自研究移除。对于可靠鉴别平均SBP为约180mm Hg的狗(即分类为AP3的狗),氨氯地平将向上滴定(up-titrated)至0.1mg/kg PO BID(经口每天二次)。此后,每隔7天复查分类为AP3的狗,以确保疗法效能并调整抗高血压疗法。每次访视时,若平均SBP量测值保持在约180mm Hg,则狗的氨氯地平剂量以0.05mg/kg BID(每天二次)的增加量增加至最大剂量0.3mg/kg BID。SBP及sCr均在任何调整后7天复查。

[0087] 最终I期访视.在第30天,所有狗均进行身体检查、SBP、血清生物化学、尿分析及UPC量测。此时及所有后续时间点,用于UPC量测的尿液将由汇集样本组成,是由拥有者在前一天收集并冷藏的三个随意采集的试样组合产生。

[0088] 主要目标终点.I期的主要目标终点是在30d疗法之后UPC的百分比变化(Δ UPC)及达成UPC降低50%或降至 <0.5 的患者百分比。

[0089] 结论.与依那普利治疗的狗相比,显著更高比例的替米沙坦治疗的狗在第30天经历 $\geq 50\%$ 的UPC降低(分别为16/20(80%)对5/17(29.4%); $P=0.003$),如图1所示。

[0090] 实施例2

[0091] 具体目标#2及#3(II及III期;中期阶段)

[0092] 此研究的II期比较在将依那普利及替米沙坦作为允许其向上滴定的方案的一部分时该等药物的效能,且III期将在每一药物单独的最高剂量的情况下持续存在蛋白尿的狗中评估其组合。该54只狗中的每一者将留其在I期中所分配的治疗组中。在该等组中,若蛋白尿持续存在且每月复查的UPC为约0.5,则实施研究药物的向上滴定、随后组合治疗。

[0093] ARB/ACEi疗法.

[0094] II期(第31-90天):对于在第30天鉴别出UPC <0.5 的那些狗,继续以1mg/kg PO q 24h的剂量的替米沙坦或0.5mg/kg PO BID的剂量的依那普利进行治疗,直至研究结束(第120天)。对于其中在第30天鉴别出UPC ~ 0.5 的那些,研究药物的剂量每月以1mg/kg PO q 24h(TEL组)或0.5mg/kg BID(ENAL组)的增加量向上滴定,直至达到目标UPC <0.5 或达到任

一药物的“天花板剂量(ceiling dose)”(替米沙坦为3mg/kg PO q 24h或依那普利为1.5mg/kg PO BID),以先发生者为准。

[0095] III期(第91-120天):对于其中在第90天时或之前鉴别出UPC<0.5的那些狗,继续利用替米沙坦或依那普利以产生蛋白尿控制的剂量进行治疗,直至研究结束。对于其中在第90天鉴别出UPC为约0.5的那些,分别为TEL及ENAL组中的狗添加0.5mg/kg BID的剂量的依那普利或1mg/kg q 24h的剂量的替米沙坦。组合疗法持续1个月,直至研究结束。

[0096] 监测.若在第30天对个别狗的治疗方案进行改变,则一周后(第37天)对其进行复查,此时评估SBP、sCr及血清K水平。肌酐酞增加>30%或鉴别出中度/重度高血钾症(血清K>6.5mmol/L)促使研究者揭露患者并自研究移除。若鉴别出轻度高血钾症(6.1-6.5mmol/L的血清K),则无论UPC如何,均不向上滴定至下一剂量。

[0097] 此后,借助SBP、UPC及尿分析每月一次(即,在第60天、第90天)监测持续性蛋白尿性狗。若鉴别出活性尿沉渣,则实施尿培养。对于其中蛋白尿持续存在且需要向上滴定药物的狗,调整后一周(第67、97天)对SBP、sCr及血清K进行复查,其中用于揭露及进一步剂量向上滴定的准则如上所述。在任何时间点均鉴别出UPC<0.5的狗仅在研究结束时(d 120)对监测参数进行复查。

[0098] 最后访视:在第120天,所有狗均经历全面身体检查、SBP、血清肾生物化学、尿分析(膀胱穿刺)及UPC量测。

[0099] 主要目标终点.II期的主要目标终点包括自基线的AUPC及在总共3个月疗法之后达成UPC降低50%或降至<0.5的患者百分比以及达成UPC降低50%或降至<0.5的时间。III期的主要目标终点包括自基线的AUPC、经一个月疗法的AUPC(UPC第90天-UPC第120天)及利用组合疗法达成UPC降低50%或降至<0.5的患者百分比。

[0100] 结论.如图2中所示,与依那普利治疗的狗相比,替米沙坦治疗的狗自第30天至第90天UPC自基线的平均变化较大,其中替米沙坦治疗的狗在第90天实现更大变化。UPC变化的平均值显示于下表I中。

[0101] 表I UPC变化的平均值

[0102]	活性成分	第30天的UPC变化	第60天的UPC变化	第90天的UPC变化
	依那普利	-1.075	-1.260	-1.194
	替米沙坦	-2.516	-3.769	-4.341

[0103] 另外,与依那普利治疗的狗相比,替米沙坦治疗的狗自第30天至第90天UPC自基线的平均百分比变化较大,如图3中所示。替米沙坦与依那普利的组合自第90天至第120天达成>70%的平均UPC降低。UPC百分比变化的平均值显示于下表II中。

[0104] 表II UPC百分比变化的平均值

[0105]	活性成分	第30天的UPC %变化	第60天的UPC %变化	第90天的UPC %变化	第120天的UPC %变化
	依那普利	-27.34	-37.56	-30.57	-75.14 ¹
	替米沙坦	-57.01	-65.87	-68.79	-76.70 ²

[0106] ¹在第90天与第120天之间施用另外替米沙坦

[0107] ²在第90天与第120天之间施用另外依那普利

[0108] 此外,在第90天接受另外药物的狗的UPC平均变化在初始用替米沙坦治疗的狗中

远大于依那普利治疗组,如图4中所示。UPC变化的平均值显示于下表III中。

[0109] 表III在第90天利用另外药物的狗中UPC变化的平均值

[0110]	活性成分	第30天的UPC变化	第60天的UPC变化	第90天的UPC变化	第120天的UPC变化
	依那普利 ¹	-0.30	-0.79	-1.05	-2.97
	替米沙坦 ²	-4.20	-4.83	-4.83	-5.84

[0111] ¹在第90天与第120天之间施用另外替米沙坦

[0112] ²在第90天与第120天之间施用另外依那普利

[0113] 另外,在第90天至第120天未接受另外药物的UPC平均变化替米沙坦治疗的狗亦大于依那普利治疗的狗,如图5中所示。UPC变化的平均值显示于下表IV。

[0114] 表IV在第90天未添加药物的狗中UPC变化的平均值

[0115]	活性成分	第30天的UPC变化	第60天的UPC变化	第90天的UPC变化	第120天的UPC变化
	依那普利	-0.71	-1.02	-0.68	-0.92
	替米沙坦	-1.82	-2.81	-2.01	-1.95

[0116] 参考文献

[0117] 以下出版物以其整体引用的方式并入本文中,如同每一个别出版物均特别地且个别地指示以引用方式并入一般。在冲突的情况下,以本申请案(包括本文的任何定义)为准。

[0118] [1]Brown S.Management of chronic kidney disease,于:Elliot J,Grauer GE 编辑BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology.第2版Quedgeley, Gloucester:British Small Animal Veterinary Association,2007;223-230中。

[0119] [2]American Veterinary Medical Association.Center for Information Management.U.S.pet ownership&demographics sourcebook.Schaumburg,Ill.:Center for Information Management,2012。

[0120] [3]Polzin DJ.Chronic kidney disease in small animals.Vet Clin North Am Small Anim Pract2011;41:15-30。

[0121] [4]Macdougall DF,Cook T,Steward AP等人Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog.Kidney Int 1986;29: 1144-1151。

[0122] [5]Jacob F,Polzin DJ,Osborne CA等人Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure.J Am Vet Med Assoc 2005;226:393-400。

[0123] [6]Walker D SH,Markwell P,Elliott J.Predictors of survival in healthy,non-azotaemic cats(abstract)。J Vet Intern Med 2004;18:417。

[0124] [7]Brown SA,Finco DR,Brown CA等人Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency.Am J Vet Res 2003;64:321327。

[0125] [8]Finco DR,Brown SA,Brown CA等人Progression of chronic renal disease in the dog.J Vet Intern Med 1999;13:516-528。

[0126] [9]Lees GE,Brown SA,Elliott J等人Assessment and management of

proteinuria in dogs and cats:2004ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). J Vet Intern Med 2005;19:377-385。

[0127] [10]Valli VE、Baumal R、Thorner P等人Dietary modification reduces splitting of glomerular basement membranes and delays death due to renal failure in canine X-linked hereditary nephritis.Lab Invest 1991;65:67-73。

[0128] [11]Burkholder WJ、Lees GE、LeBlanc AK等人Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy.J Vet Intern Med 2004;18:165-175。

[0129] [12]Grodecki KM、Gains MJ、Baumal R等人Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor.J Comp Pathol 1997;117:209-225。

[0130] [13]Brown SA、Brown CA、Crowell WA等人Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs.J Lab Clin Med 2000;135:275-286。

[0131] [14]Grauer GF、Greco DS、Getzy DM等人Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis.J Vet Intern Med 2000;14:526-533。

[0132] [15]Brown SA.Renal pathophysiology:lessons learned from the canine remnant kidney model.J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) 2013;23:115-121。

[0133] [16]Bugbee AC、Coleman AE、Wang A、Woolcock AD、Brown SA,J Vet Intern Med 2014;28:1871-1874。

[0134] [17]Kwon Y-J、Suh G-H、Kang S-S、Kim H-J,Can Vet J 2018;59:759-762。

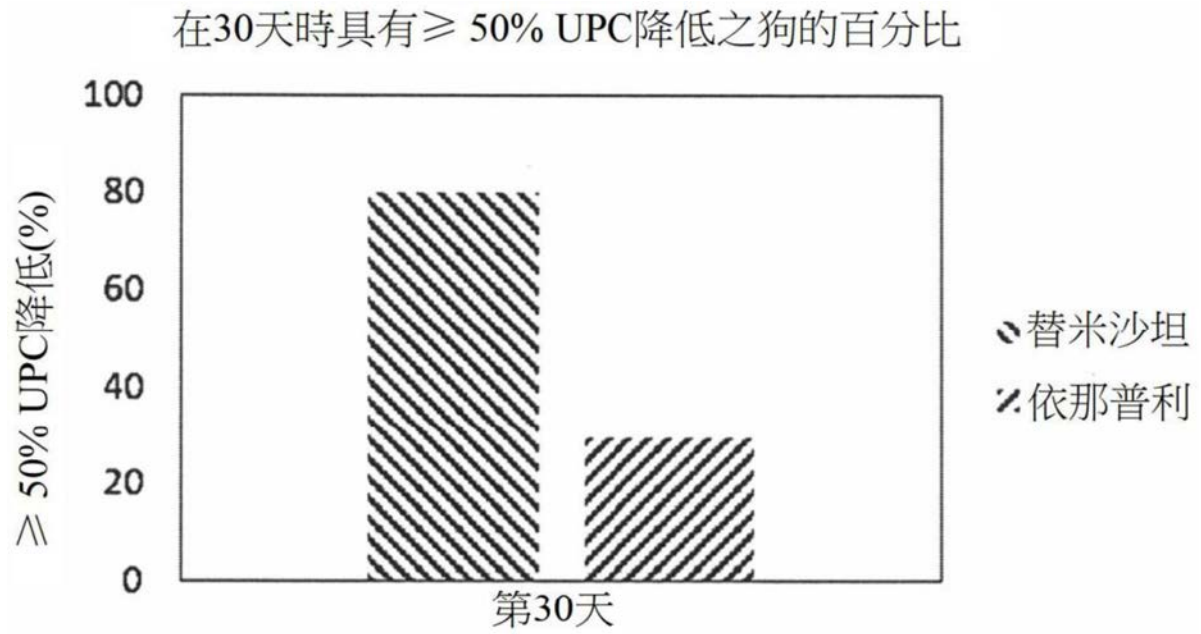


图1

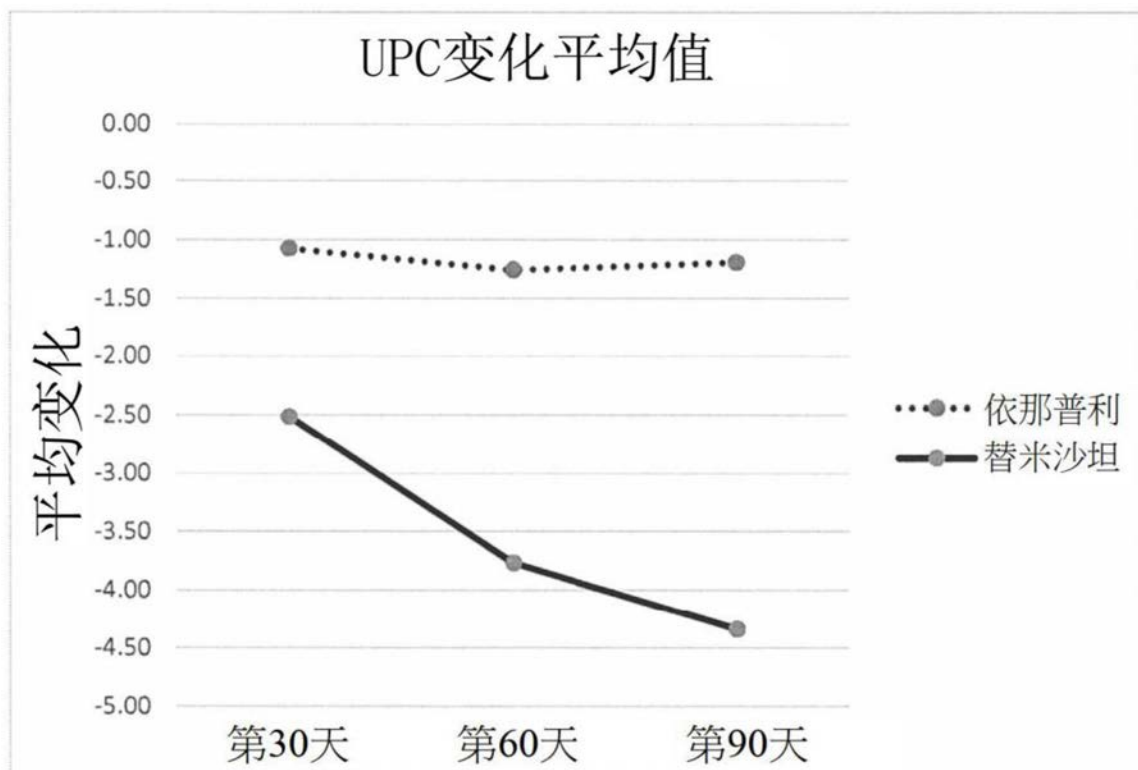


图2

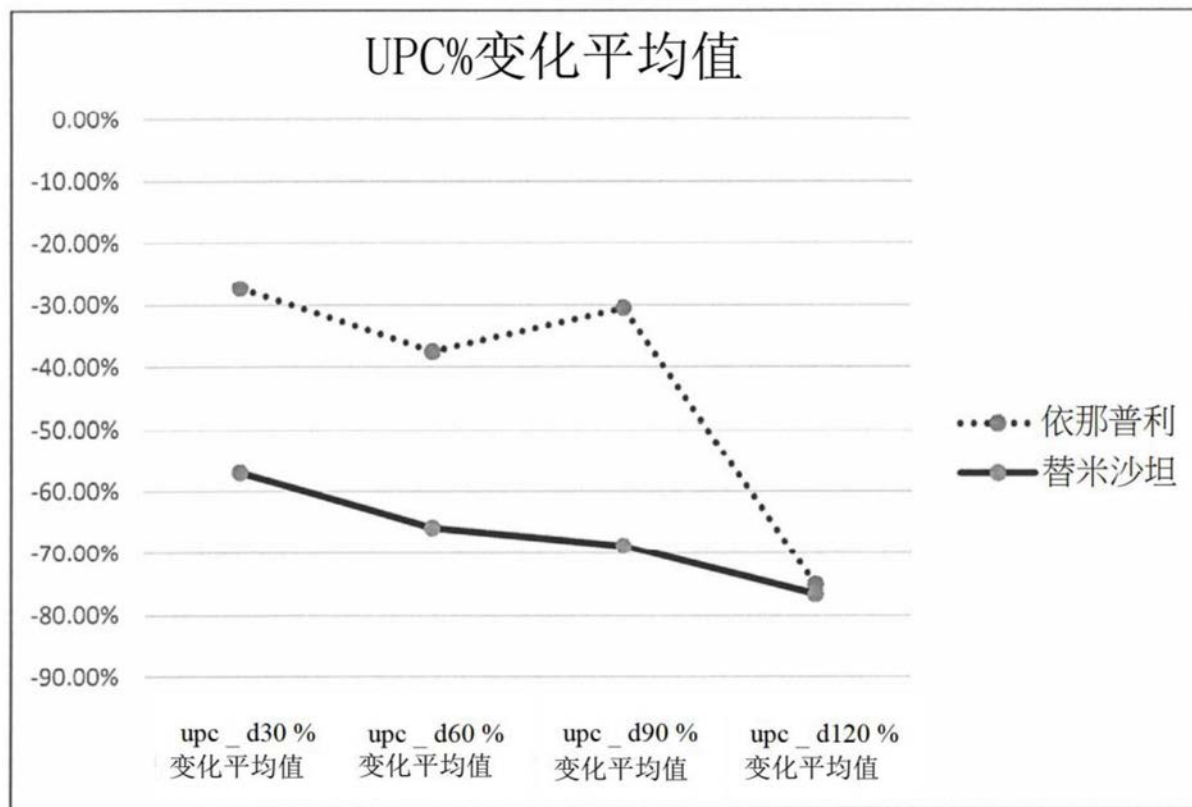


图3

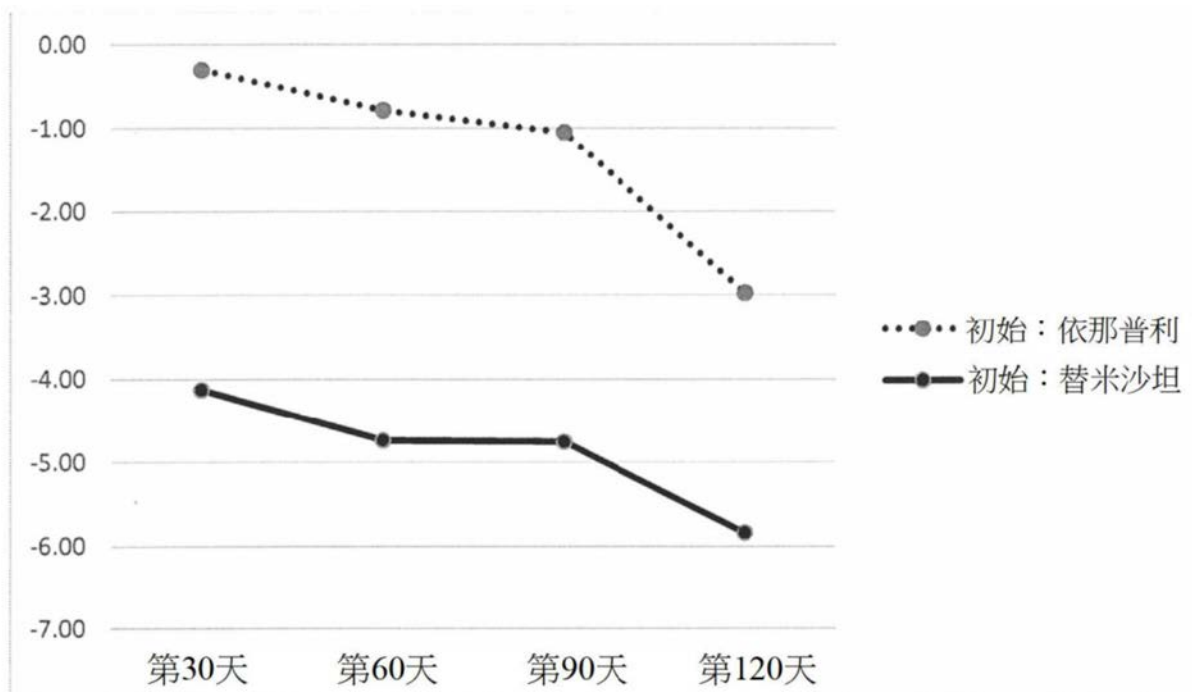


图4

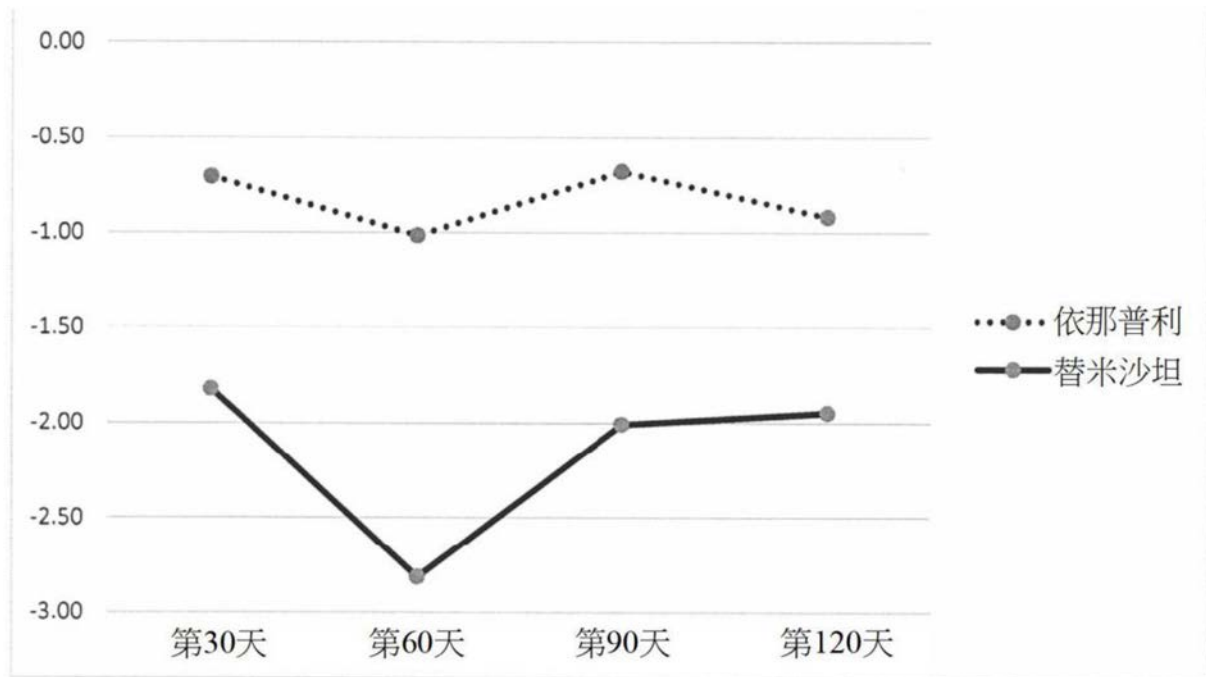


图5