



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101068548 B

(45) 授权公告日 2010. 12. 08

(21) 申请号 200580041616. 2

(22) 申请日 2005. 12. 09

(30) 优先权数据

60/634, 532 2004. 12. 10 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 06. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2005/023088 2005. 12. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02006/064889 EN 2006. 06. 22

(73) 专利权人 兴和株式会社

地址 日本爱知县

(72) 发明人 小林秀之 吉中康展 涉谷公幸

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 31/497(2006. 01)

A61K 31/47(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1201389 A, 1998. 12. 09, 摘要, 权利要求书.

EP 0304063 A, 1989. 02. 22, 摘要, 权利要求书, 说明书第 6 页化合物 e.

CN 1258283 A, 2000. 06. 28, 摘要, 权利要求书, 74 页实施例 24.

CN 1201389 A, 1998. 12. 09, 摘要, 权利要求书.

审查员 张婷

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 3 页

(54) 发明名称

用于减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法

(57) 摘要

本发明提供用于在动脉粥样硬化病变中减少富含脂质的斑块、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的试剂, 其包含有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺 (下文中称为化合物 1), 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀 (Pitavastatin), 和药学可接受的载体, 其中意于将所述试剂向需要其的患者同时给药, 或以时间间隔分别给药。本发明还提供用于在动脉粥样硬化病变中减小富含脂质的斑块、富含脂质的斑块的稳定和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法, 其包括将有效量的化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀向需要其的患者同时给药, 或以时间间隔分别给药。

1. 用于在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的药物组合物, 其包含有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀, 和药学可接受的载体, 其中意于将该组合物向需要其的患者同时给药, 或以时间间隔分别给药。

2. 用于在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的药物组合物, 其包含有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀, 和药学可接受的载体, 其中意于将该组合物作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

3. 用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的药物组合物, 其包含有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀, 和药学可接受的载体, 其中意于将该组合物向需要其的患者同时给药, 或以时间间隔分别给药。

4. 用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的药物组合物, 其包含有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀, 和药学可接受的载体, 其中意于将该组合物作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

5. 用于预防和 / 或治疗急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的药物组合物, 其包含有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀, 和药学可接受的载体, 其中意于将该组合物向需要其的患者同时给药, 或以时间间隔分别给药。

6. 用于预防和 / 或治疗急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的药物组合物, 其包含有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀, 和药学可接受的载体, 其中意于将该组合物作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

用于减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于在动脉粥样硬化病变中减小富含脂质的斑块、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法。明确地,本发明涉及用于减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法,其包括将有效量的 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-双(甲基硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙酰胺,其药学可接受的盐或其水合物,和有效量的匹伐他汀同时给药,或以时间间隔分别给药,以不仅获得定量的改变如在动脉粥样硬化病变中斑块面积的减小,而且获得定性的改变如巨噬细胞聚集的抑制和胶原增加。

背景技术

[0002] 近年来,作为与生活标准改进相关的生活方式改变的结果,即,作为高热量和高胆固醇食物的消耗,运动不足,肥胖,复杂社会关系的压力,以及人口老龄化等的结果,动脉硬化疾病已经迅速增长。这些动脉硬化疾病的危险因素分类成一些组:吸烟、肥胖、高血压、血尿酸过多、糖尿病、和高血脂症。其中,包括高甘油三酯血症的高血脂症, HDL 的降低 (HDL:高密度脂蛋白),和 LDL 的升高 (LDL:低密度脂蛋白),它们的改进已经受到人们的关注。特别地,高胆固醇的降低已经优先作为药物治疗的目标,并且已经因此尝试了多种治疗。其中,作为治疗血胆固醇过多症最有效的治疗性药物,可以提及的为抑制 HMG-CoA (HMG-CoA:3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A) 还原酶的药物 (他汀 (statin)),其为胆固醇生物合成的速率限制酶。利用他汀的胆固醇降低治疗在治疗由血脂过多症导致的多种动脉硬化疾病,例如心肌梗塞和脑梗塞的治疗方面已经获得了实质的结果。特别是在患者的五年存活率的改进方面,他汀对冠心病如急性心肌梗塞的效力已经从大范围的临床试验如 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 和 WOS (COPS) (West of Scotland Coronary Prevention Study) 中得到证实 (参见 Circulation, 96 (12):4424-4430, 1997; N. Engl. J. Med., 317 (20):1301-1307, 1995; Lancet, 344 (19):1383-1389, 1994)。如上所述,尽管以辛伐他汀 (Simvastatin) (参见美国专利 4,444,784) 和普伐他汀 (Pravastatin) (参见美国专利 4,346,227) 为代表的他汀制剂的确有效,但抑制冠心病事件发生的比例最高仅为约 30%,这在医药护理领域绝不是令人满意的。另外,作为通过他汀的医疗效益 (medical benefit) 的表达的机制,已知他汀不仅抑制在体内胆固醇的生物合成而且降低在肝中的胆固醇,其增强了 LDL 受体的表达,从而通过增加的 LDL 受体促进了从血液中 LDL 的吸收,从而导致总血浆胆固醇 (TC) 的降低。因此,在纯合或杂合患者缺乏 LDL 受体的情况下,例如患有家族性血胆固醇过多症 (FH) 的患者,不能预期 LDL 胆固醇将被有效降低。另外,已经发现向还患有高甘油三酯血症的患者组合给药贝特 (fibrate) 药和他汀会引起横纹肌溶解,这在最近已经导致 Cerivastatin 的停止销售 (参见美国专利 5,177,080),因为横纹肌溶解是一种严重的副作用。在这种情况下,有人考虑通过直接作用于动脉硬化病变可治愈动脉硬化的药物由于降低 TC 而比显示出抗动脉硬化作用的药物更吸引人,并因此

已经需要直接作用于动脉硬化病变的这样的药物。

[0003] 然而,斑块,其为原发性动脉粥样硬化病变,由充有胆固醇和胆固醇酯的脂质核和叫做细胞外基质的纤维物质组成。具体而言,富含脂质和炎性细胞如巨噬细胞的和被薄纤维覆盖层覆盖的富含脂质的斑块被叫做“不稳定斑块”。这样的富含脂质的斑块很可能破裂。如果富含脂质的斑块破裂,该斑块的内含物暴露于血管流,这促使血栓形成。据信由于斑块破裂引起的血栓形成导致急性冠脉综合症 (ACS),如不稳定心绞痛、急性心肌梗塞和缺血性猝死 (参见 N. Engl. J. Med., 326 (4) :242-250, 1992)。实际上,作为研究的结果已知,在死于 ACS 的约 75% 的患者中罪魁祸首的病变是由于由斑块破裂导致血栓形成引起的 (参见 Circulation, 92 (3) :657-671, 1995)。另外,关于血管狭窄的程度的心肌梗塞的罪魁祸首,即斑块的大小,已经清楚它们大部分是在血管中,狭窄的程度为小于 50% (参见 Circulation, 92 (3) :657-671, 1995)。这个事实说明斑块破裂的原因取决于斑块的性质而不是斑块的大小。

[0004] 另外,有人猜想由大量聚集的巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶 (MMP) 直接涉及斑块破裂。在这种情况下,据信 MMP 使纤维胶原分解,从而使纤维覆盖层变薄和减弱 (参见 Nature Med., 8 (11) :1257-1262, 2002)。另外,已经报道巨噬细胞表达组织因子,从而促进了在破裂部位的血栓形成 (参见 Ann. N. Y. Acad. Sci., 902 :140-152, 2000)。

[0005] 因此,可以相信防止“不稳定斑块”的破裂对于治疗 ACS 是重要的。用于防止“不稳定斑块”的破裂的方法的例子包括抑制巨噬细胞功能,抑制巨噬细胞自身聚集,抑制纤维胶原分解,和增加纤维覆盖层的胶原含量以增强纤维覆盖层。即,可以说作为用于预防或治疗 ACS 的方法,用于通过抑制巨噬细胞聚集和增加胶原而稳定富含脂质的斑块的药物治疗是比用于通过降低 TC 而消退斑块的药物治疗更优选的。

[0006] 在这种情况下,酰基辅酶 A :胆固醇 O- 酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂已经作为具有与他汀的作用机制不同的作用机制的降低胆固醇的药物受到关注。

[0007] 已经有很多关于 ACAT 抑制剂对斑块消退的作用的报告,但在所有这些报告中,TC 值也显著被降低了。因此,是否 ACAT 抑制剂具有对斑块减小的直接作用是令人怀疑的,从而导致这些报道的数据解释方面是混乱的 (参见 Exp. Opin. Invest. Drugs, 4 (5) :353-387, 1995 ;DrugDiscovery Today, 3 :19-25, 1998)。

[0008] 然而,最近已有报道,一些 ACAT 抑制剂显示出消退斑块而不影响 TC 的作用。例如,日本特专利申请 2002-255808 公开了用作用于斑块消退的试剂的 ACAT 抑制剂,和 WO 01/034127 公开了用于抑制在斑块中巨噬细胞聚集和降低 MMP 表达的 ACAT 抑制剂。在这两篇专利文献中,尽管描述了定量改变如斑块减小作用,但没有描述关于定性变化如纤维胶原的增加或降低,其为贡献于斑块稳定的重要因素之一 (Circ. Res., 86 (1) :101-108, 2000)。WO 01/034127 描述了化合物 (阿伐麦布 (Avasimibe), 下文中称为 CI-1011) 对斑块减小的作用,但在 WO 01/034127 中没有说明暗示 CI-1011 能够通过定量改变如纤维胶原的增加而稳定斑块。

[0009] 如从上述说明清楚可知的,ACAT 抑制剂不同于常规的抑制剂,即,可通过降低由巨噬细胞占据的斑块面积的百分比和增加由胶原占据的斑块面积的百分比独立地防止斑块破裂而不影响 TC 波动的 ACAT 抑制剂尚是未知的。

[0010] 然而,最近还已经有一些报道关于增加和协同地降低血脂的尝试或通过改变血

液脂蛋白的组成而改进动脉硬化病变或通过组合使用具有不同作用机制的脂质降低剂而降低脂质沉积的面积。然而,这些报道也没有实质性描述斑块稳定(参见 WO 97/16184、WO 01/22962、WO 02/20009、和日本专利申请公开 11-515025)。另外,作为在大规模临床试验中注册患者的 TC 值的有限研究的结果,已经发现在 CARE(Cholesterol And Recurrent Events trial ;N. Engl. J. Med. ,335(14) :1001-1009,1996) 的情况下平均 TC 值为 209mg/dL,和在 LIPID(Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease ;N. Engl. J. Med. ,339(19) :1349-1357,1998) 的情况下平均 TC 值为 218mg/dL。这些平均 TC 值不是那么高的。对于这些患者的临床试验的结果说明利用单独药物产生 TC 降低治疗效果是有限的,因此期待通过与另一种药物的组合给药获得增加的效果。然而,清楚的是,这种期待基于通过降低由于 TC 下降而导致的斑块面积降低或通过减少巨噬细胞和增加与巨噬细胞降低相关的纤维胶原而直接稳定不稳定斑块的效果(Circulation,97(24) :2433-2444,1998)。因此,已经需要可直接导致斑块稳定的药物的组合。

发明内容

[0011] 在这种情况下,本发明的发明人已经进行了深入的研究,结果发现公开于 WO98/54153 的实施例 32 中的 ACAT 抑制剂,即,2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基) 乙基] 哌嗪-1-基]-N-[2,4-双(甲基硫基)-6-甲基-3-吡啶基] 乙酰胺(下文中称为化合物 1),其药学可接受的盐或其水合物可直接作用于血管壁以降低被巨噬细胞占据的斑块面积的百分比并增加由胶原占据的斑块面积的百分比,而不显著影响 TC 波动,即,所述化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物可稳定富含脂质的斑块以防止富含脂质的斑块破裂。另外,本发明的发明人还发现这样的效果可通过与作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂的匹伐他汀组合使用而协同增强,这导致本发明的完成。关于这方面,要说明的是化合物 1,即,巨噬细胞选择性 ACAT 抑制剂及其制备方法公开于 WO 98/54153 中,并且其公开内容通过引用并入本文中。WO 98/54153 不仅描述了待用于治疗血胆固醇过多症和动脉粥样硬化症的化合物,而且描述了用于(选择性)抑制巨噬细胞泡沫细胞形成的试剂,但完全没有描述斑块稳定的作用。另一方面,匹伐他汀公开于日本专利 2569746、美国专利 5856336 和 EP304063 中。已知匹伐他汀具有显著高的生物利用度和强的降低 TC 的作用。

[0012] 本发明提供用于在动脉粥样硬化病变中减小、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的方法,其特征在于将有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0013] 另外,本发明还提供用于在动脉粥样硬化病变中减小、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的方法,其包括将有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0014] 另外,本发明还提供用于在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的药物组合物,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该组合物向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0015] 另外,本发明还提供用于在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的药物组合物,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或

其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该组合物作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0016] 另外,本发明还提供用于在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的试剂,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该试剂向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0017] 另外,本发明还提供用于在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的试剂,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该试剂作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0018] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀的在制备用于减少、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的试剂,该试剂意于用于同时给药,或以时间间隔分别给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀。

[0019] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀的在制备用于减少、稳定富含脂质的斑块和/或防止富含脂质的斑块破裂的试剂,该试剂意于作为单一药物制剂用于给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀。

[0020] 另外,本发明还提供用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的方法,其包括将有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0021] 另外,本发明还提供用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的方法,其特征在于将有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0022] 另外,本发明还提供用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的药物组合物,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该组合物向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0023] 另外,本发明还提供用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的药物组合物,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该组合物作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0024] 另外,本发明还提供用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的试剂,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该试剂向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0025] 另外,本发明还提供用于防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的试剂,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该试剂作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其

的患者给药。

[0026] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀的在制备用于防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的试剂,该试剂意于用于同时给药,或以时间间隔分别给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀。

[0027] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀的在制备用于防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的试剂,该试剂意于作为单一药物制剂用于给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀。

[0028] 另外,本发明还提供用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗方法,其特征在于将有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0029] 另外,本发明还提供用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗方法,其特征在于将有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0030] 另外,本发明还提供用于预防和 / 或治疗急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的药物组合物,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该组合物向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0031] 另外,本发明还提供用于预防和 / 或治疗急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的药物组合物,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该组合物作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0032] 另外,本发明还提供用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该试剂向需要其的患者同时给药,或以时间间隔分别给药。

[0033] 另外,本发明还提供用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂,其包含有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀,和药学可接受的载体,其中意于将该试剂作为包含这些活性组分的单一药物制剂向需要其的患者给药。

[0034] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀的在制备用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂,其中化合物 1 的使用为意于用于同时给药,或以时间间隔分别给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀。

[0035] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀的在制备用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂,其中化合物 1 的应用为作为单一药物制剂用于给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀。

[0036] 另外,本发明还提供用于增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的在动脉粥

样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的试剂, 其包括他汀, 优选匹伐他汀。

[0037] 另外, 本发明还提供用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的药物组合物, 其包括他汀, 优选匹伐他汀和药学可接受的载体。

[0038] 另外, 本发明还提供他汀, 优选匹伐他汀作为用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的试剂的应用。

[0039] 另外, 本发明还提供他汀, 优选匹伐他汀用于制备用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的试剂的应用。

[0040] 另外, 本发明还提供用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的方法, 其包括向已经给药有效量的化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的患者给药有效量的他汀, 优选匹伐他汀。

[0041] 另外, 本发明还提供通过增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用而减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法, 其包括向已经给药有效量的化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的患者给药有效量的他汀, 优选匹伐他汀。

[0042] 另外, 本发明还提供用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的试剂, 其包含他汀, 优选匹伐他汀。

[0043] 另外, 本发明还提供用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的药物组合物, 其包含他汀, 优选匹伐他汀和药学可接受的载体。

[0044] 另外, 本发明还提供他汀, 优选匹伐他汀作为用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的试剂的应用。

[0045] 另外, 本发明还提供他汀, 优选匹伐他汀用于制备用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的试剂的应用。

[0046] 另外, 本发明还提供用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的方法, 其包括向已经给药有效量的化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的患者给药有效量的他汀, 优选匹伐他汀。

[0047] 另外, 本发明还提供通过增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用而防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的方法, 其包括向已经给药有效量的化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的患者给药有效量的他汀, 优选匹伐他汀。

[0048] 另外, 本发明还提供用于增强化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物的预防和 /

或治疗急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的作用的试剂,其包含他汀,优选匹伐他汀。

[0049] 另外,本发明还提供用于增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的作为用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂的作用的药物组合物,其包含他汀,优选匹伐他汀和药学可接受的载体。

[0050] 另外,本发明还提供他汀,优选匹伐他汀作为用于增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的作为用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂的作用的试剂的应用。

[0051] 另外,本发明还提供他汀,优选匹伐他汀用于制备用于增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的作为用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂的作用的试剂的应用。

[0052] 另外,本发明还提供用于增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的作为用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂的作用的方法,其包括向已经给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的患者给药有效量的他汀,优选匹伐他汀。

[0053] 另外,本发明还提供通过增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的作为用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试剂的作用而预防和 / 或治疗急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的方法,其包括向已经给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的患者给药有效量的他汀,优选匹伐他汀。

[0054] 另外,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的试剂,其包含化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0055] 另外,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的药物组合物,其包含化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物,和药学可接受的载体。

[0056] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的应用,其作为用于增强他汀,优选匹伐他汀的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的试剂。

[0057] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物的在制备用于增强他汀,优选匹伐他汀的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的试剂。

[0058] 另外,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀的在动脉粥样硬化病变中减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的的作用的方法,其包括向已经给药有效量的他汀,优选匹伐他汀的患者给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0059] 另外,本发明还提供通过增强他汀,优选匹伐他汀的减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用而减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法,其包括向已经给药有效量的匹伐他汀的患者给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0060] 另外,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的试剂,其包括化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0061] 另外,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的药物组合物,其包括化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物,和药学可接受的载体。

[0062] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀应用作为用于增强他汀,优选匹伐他汀的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的试剂的应用。

[0063] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物在制备用于增强他汀,优选匹伐他汀的防止在动脉粥样硬化病变中由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的试剂的应用。

[0064] 另外,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀的防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用的方法,其包括向已经给药有效量的他汀,优选匹伐他汀的患者给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0065] 另外,本发明还提供通过增强他汀,优选匹伐他汀的防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的作用而防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的方法,其包括向已经给药有效量的他汀,优选匹伐他汀的患者给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0066] 另外,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀的预防和/或治疗急性冠脉综合征、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和/或末梢动脉阻塞的作用的试剂,其包含化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0067] 另外,本发明还提供用于增强作为用于急性冠脉综合征、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和/或末梢动脉阻塞的预防和/或治疗试剂的他汀,优选匹伐他汀的作用的药物组合物,其包含化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和药学可接受的载体。

[0068] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物应用作为用于增强作为用于急性冠脉综合征、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和/或末梢动脉阻塞的预防和/或治疗试剂的他汀,优选匹伐他汀的作用的试剂的应用。

[0069] 另外,本发明还提供化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物在制备增强作为用于急性冠脉综合征、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和/或末梢动脉阻塞的预防和/或治疗试剂的他汀,优选匹伐他汀的作用的试剂的应用。

[0070] 另外,本发明还提供用于增强作为用于急性冠脉综合征、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和/或末梢动脉阻塞的预防和/或治疗试剂的他汀,优选匹伐他汀的作用的方法,其包括向已经给药有效量的他汀,优选匹伐他汀的患者给药有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0071] 另外,本发明还提供通过增强他汀,优选匹伐他汀用作用于急性冠脉综合征、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和/或末梢动脉阻塞的预防和/或治疗试剂的作用而预防和/或治疗急性冠脉综合征、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和/或末梢动脉阻塞的方法,其包括向已经给药有效量的他汀,优选匹伐他汀的患者给药有效量的化合物 1,其药学可接受的

盐或其水合物。

附图说明

[0072] 图 1A 为 WHHL(Watanabe Heritable Hyperlipidemic) 兔(对照)的 Azan 染色的组织图象。

[0073] 图 1B 为 WHHL 兔(匹伐他汀 0.5mg/kg)的 Azan 染色的组织图象。

[0074] 图 1C 为 WHHL 兔(化合物 110mg/kg)的 Azan 染色的组织图象。

[0075] 图 1D 为 WHHL 兔(匹伐他汀 0.5mg/kg 和化合物 110mg/kg)的 Azan 染色的组织图象。

[0076] 图 2A 为显示利用示于图 1A 至 1D 的图象的图象分析计算的在动脉粥样硬化病变中由巨噬细胞占据的面积百分比的图。

[0077] 图 2B 为显示利用示于图 1A 至 1D 的图象的图象分析计算的在动脉粥样硬化病变中由胶原占据的面积百分比的图。

具体实施方式

[0078] 本发明的发明人通过使用 WHHL 兔已经研究了组合应用他汀和 ACAT 抑制剂对斑块稳定的作用。

[0079] 为了研究这些药物对总血浆胆固醇(TC)的作用,将化合物 1(10mg/kg)和匹伐他汀(0.5mg/kg)的一个或两个经过饮用水给药到 WHHL 兔 16 星期以测量每只 WHHL 兔的 TC。结果示于表 1 中。

[0080] 表 1

[0081]

药物	总血浆胆固醇 (mg / dL)	抑 制 率
	平均值±标准偏差	(%)
对照组	646.8±27.1	
匹伐他汀 (0.5 mg / kg) 给药组	524.2±35.6	19.0
化合物 1 (10 mg / kg) 给药组	648.3±82.2	-
匹伐他汀 (0.5 mg / kg) + 化合物 1 (10 mg / kg) 给药组	544.7±36.0	15.8

[0082] 尽管匹伐他汀的单独给药组使 TC 降低 19%,但化合物 1 的单独给药组对 TC 没有作用,因为在单独给药化合物 1 后测量的 TC 与对照的 TC 基本相同。另外,在组合给药匹伐他汀和化合物 1 后测量的 TC 基本上与单独给药匹伐他汀后测量的 TC 基本相同。

[0083] 下文中,研究了所述药物对主动脉斑块面积的比例的作用。结果示于表 2 中。

[0084] 表 2

[0085]

药物	主动脉斑块面积的比例	抑制率
	(%)	(%)
	平均值±标准偏差	
对照组	49.6±5.0	
匹伐他汀 (0.5 mg / kg) 给药组	47.1±6.6	5.0
化合物 1 (10 mg / kg) 给药组	43.7±4.1	11.9
匹伐他汀 (0.5 mg / kg) + 化合物 1 (10 mg / kg) 给药组	33.1±7.6	33.3

[0086] 尽管单独给药匹伐他汀和单独给药化合物 1 使主动脉斑块面积的比例分别降低了 5.0% 和 11.9%，但组合给药匹伐他汀和化合物 1 使主动脉斑块面积的比例显著降低了 33.3%。

[0087] 除了 TC 的评价外，从每只 WHHL 兔离体的主动脉也被组织病理学检验。在测量结束后，将每只 WHHL 兔的主动脉弓用 4% 多聚甲醛浸渍固定过夜，并且然后以常用的方式嵌入到石蜡中以制备石蜡切片。将该石蜡切片用 Azan 染色剂染色。将如此制备的制剂用显微镜观察，并且将所获得的图象用图象分析系统软件 (Win Roof, Ver5.0, MITANICORPORATION) 分析以通过计算确定由巨噬细胞占据的斑块面积的百分比和由胶原占据的斑块面积的百分比。图 1A 至 1D 为 WHHL 兔的 Azan 染色的主动脉弓的显微照片，并且图 2A 和 2B 为显示于图 1A 至 1D 的图象的分析结果的图。关于这方面，注意到图 1A 为没有给药的对照组的显微照片，图 1B 为单独给药匹伐他汀的组的显微照片，图 1C 为单独给药化合物 1 的组的显微照片，和图 1D 为组合给药匹伐他汀和化合物 1 的组的显微照片。

[0088] 在没有给药的对照组的情况下，从加厚的内膜病变的表面至病变的中部观察到得自巨噬细胞的泡沫细胞的聚集和少量的胶原（参见图 1A），并且由巨噬细胞占据的斑块面积的百分比为 29.5%。从所述病变的中部至底层以及在巨噬细胞周围观察到胶原（参见图 1A），并且由胶原占据的斑块面积的百分比为 26.5%。在单独给药匹伐他汀和单独给药化合物 1 的两种情况下，巨噬细胞泡沫细胞的形成与对照组相比是被抑制的（分别参见图 1B 和 1C），并且由巨噬细胞占据的斑块面积的百分比分别降低至 17.1% 和 14.9%。另外，单独给药匹伐他汀和单独给药化合物 1 的两种情况下，在斑块中胶原减少，并且被胶原占据的斑块面积的百分比分别为 34.7% 和 44.8%。在组合给药匹伐他汀和化合物 1 的情况下，与单独给药匹伐他汀或化合物 1 相比，巨噬细胞泡沫细胞的形成是被更加显著抑制的，并且被巨噬细胞占据的斑块面积的百分比仅为 5.3%。另外，被胶原占据的斑块面积的百分比显著增加至 56.1%。图 1D 的显微照片说明组合给药匹伐他汀和化合物 1 与单独给药匹伐他汀和化合物 1 相比更显著地稳定斑块。

[0089] 图 2A 和 2B 分别为显示在动脉粥样硬化病变中被巨噬细胞占据的面积百分比和在动脉粥样硬化病变中被胶原占据的面积百分比的图，所述百分比利用示于图 1A 至 1D 的图象的图象分析确定。在图 2A 和 2B 中，“对照”表示没有给药的对照组，“匹伐他汀 (0.5mg/kg)”表示单独给药匹伐他汀的组，“化合物 1 (10mg/kg)”表示单独给药化合物 1 的

组,和“匹伐他汀和化合物 1”表示组合给药匹伐他汀和化合物 1 的组。如在图 2A 和 2B 中所示,在这四个组中,对照组具有最高的在动脉粥样硬化病变中被巨噬细胞占据的面积百分比和最低的在动脉粥样硬化病变中被胶原占据的面积百分比。另外,单独给药匹伐他汀或化合物 1 具有与对照组相比降低在动脉粥样硬化病变中被巨噬细胞占据的面积百分比和增加在动脉粥样硬化病变中被胶原占据的面积百分比的趋势,即,单独给药匹伐他汀或化合物 1 具有将斑块稳定到一定程度的作用。另外,组合给药匹伐他汀和化合物 1 更显著降低在动脉粥样硬化病变中被巨噬细胞占据的面积百分比和增加在动脉粥样硬化病变中被胶原占据的面积百分比,即,组合给药匹伐他汀和化合物 1 具有显著稳定斑块的作用。

[0090] 如上所述,匹伐他汀不仅降低 WHHL 兔的 TC 水平并轻微减小其斑块,而且通过在所述斑块中降低巨噬细胞和增加胶原而稳定所述斑块。化合物 1 还具有减少斑块、减少巨噬细胞和增加胶原的作用。然而,从单独给药化合物 1 不降低 TC 的事实出发,可考虑到化合物 1 直接作用于在斑块中的巨噬细胞以抑制 ACAT,因此抑制了所述巨噬细胞泡沫细胞的形成。另外,组合给药匹伐他汀和化合物 1 与匹伐他汀或化合物 1 的单独给药组相比不仅更显著地减少斑块,而且更显著地降低在动脉粥样硬化病变中被巨噬细胞占据的面积百分比和增加在动脉粥样硬化病变中被胶原占据的面积百分比。这说明组合给药匹伐他汀和化合物 1 具有更显著的对增强斑块稳定的作用。

[0091] 如上所述,本发明涉及用于减少富含脂质的斑块的方法,用于稳定富含脂质的斑块的方法,和 / 或用于防止富含脂质的斑块破裂的方法。本发明的这些方法可单独使用或以两种或更多种的组合使用。由于富含脂质的斑块破裂经常通过稳定富含脂质的斑块而防止,因此优选将用于稳定富含脂质的斑块的方法和用于防止富含脂质的斑块破裂的方法合起来使用。在本说明书中,存在这样的情况,其中化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和他汀,如匹伐他汀的应用涉及本发明的这些方法被单独使用或以它们的两种或更多种的组合使用,例如涉及 (1) 用于减少富含脂质的斑块的方法, (2) 用于稳定富含脂质的斑块的方法, (3) 用于防止富含脂质的斑块破裂的方法, (4) 用于减少富含脂质的斑块和稳定富含脂质的斑块的方法, (5) 用于富含脂质的斑块的减少和富含脂质的斑块的防止破裂的方法, (6) 用于稳定富含脂质的斑块和防止富含脂质的斑块破裂的方法,或 (7) 用于减少富含脂质的斑块、稳定富含脂质的斑块和防止富含脂质的斑块破裂的方法,所述应用被简单称为减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂。

[0092] 明确地,本发明提供用于减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的方法,其包括将有效量的包含由一种或多种化合物 1,其优选可接受的盐和其水合物与匹伐他汀一起组成的活性组分的药物组合物向具有富含脂质的斑块的患者给药。另外,本发明还提供可增强减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用的药物组合物,其包括由一种或多种化合物 1,其药学可接受的盐和其水合物,匹伐他汀和药学可接受的载体组成的活性组分。

[0093] 组合给药本发明的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀与单独给药它们中的任一种相比,更显著地减少富含脂质的斑块,增加胶原,并降低被巨噬细胞占据的斑块面积的百分比,并因此能够增强富含脂质的斑块的稳定,防止富含脂质的斑块破裂,和增强防止血栓形成的作用。因此本发明还提供用于多种与血栓形成相关的疾病,如血栓形成、急性冠脉综合症、急性心肌梗塞、不稳定心绞痛和末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗试

剂,其药物组合物,利用所述预防和 / 或治疗试剂或药物组合物预防和 / 或治疗的方法,以及化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀用于制备所述预防和 / 或治疗试剂或药物组合物的应用。

[0094] 另外,由于他汀如匹伐他汀显著增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物对减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用,本发明还提供用于增强化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物对减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的药理学作用的试剂,其包括他汀,优选匹伐他汀。

[0095] 另外,由于化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物显著增强他汀,如匹伐他汀对减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用,本发明还提供用于增强他汀,优选匹伐他汀对减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的药理学作用的试剂,其包括化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物。

[0096] 待用于本发明的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀可通过例如下述方法被分别配制成不同的制剂,并且这些不同的药物制剂可同时,分别或顺序使用。或者,可将有效量的化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和有效量的匹伐他汀以适当的比例混合以将它们配制成单一剂型。这些制剂的例子包括口服试剂和非肠道试剂,如注射剂、栓剂、软膏剂和贴片。这些制剂可通过本领域技术人员公知的制剂方法利用药学可接受的载体作为根据剂型选择的组分而制备。在本发明中,也可使用化合物 1 的药学可接受的盐或化合物 1 的水合物或其药学可接受的盐,并且这些药学可接受的盐和水合物可以常规方式获得。本文中,用于形成药学可接受的盐的酸,例如酸加成盐的例子包括:无机酸如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸和氢碘酸;和有机酸,如乙酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、besylic 酸和甲苯磺酸。作为活性组分,本发明的化合物 1,其药学可接受的盐和其水合物可单独使用或以它们两种或更多种的组合使用。

[0097] 口服固体制剂,如片剂、包被的片剂、颗粒剂、散剂和胶囊剂可通过例如将赋形剂,和如果需要的粘合剂,崩解剂,润滑剂,着色剂,矫味剂或调味剂以常用方式加入到化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和 / 或匹伐他汀中而制备。作为这些添加剂,可使用常用于该领域中的那些。赋形剂的例子包括乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素和硅酸。粘合剂的例子包括水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、乙基纤维素、紫胶、磷酸钙和聚乙烯吡咯烷酮。崩解剂的例子包括干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、碳酸氢钠、碳酸钙、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、和乳糖。润滑剂的例子包括纯化的滑石、硬脂酸盐、硼砂、和聚乙烯醇。矫味剂的例子包括蔗糖、橘子皮、柠檬酸、和酒石酸。

[0098] 口服液体制剂,如用于内服的液体、糖浆、和酏剂可通过以常规方式向化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和 / 或匹伐他汀中例如加入,如果必要,矫味剂、缓冲剂、稳定剂或调味剂。在这种情况下,作为矫味剂,可使用如上所述相同的矫味剂。缓冲剂的例子包括柠檬酸钠。稳定剂的例子包括西黄蓍胶、阿拉伯树胶和明胶。

[0099] 注射剂,如皮下给药注射剂、肌肉给药注射剂和静脉内给药注射剂可通过例如将如果必要的 pH 调节剂、缓冲剂、稳定剂、渗透压剂或局部麻醉剂以常用的方式加入到化合物 1,其药学可接受的盐或其水合物和 / 或匹伐他汀中而制备。在这种情况下,pH 调节剂和缓冲剂的例子包括柠檬酸钠、乙酸钠和磷酸钠。稳定剂的例子包括焦亚硫酸钠、EDTA、硫代

羟基乙酸和硫代乳酸。局部麻醉剂的例子包括盐酸普鲁卡因和盐酸利多卡因。渗透压剂的例子包括氯化钠和葡萄糖。

[0100] 化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物和 / 或匹伐他汀根据公知方法可被配制成其它剂型。

[0101] 可将因此制备的不同的药物制剂分别包装。在这种情况下, 当给药时将每个药物制剂从包装种取出。或者, 这些不同的药物制剂可以以适合于在每一剂中组合给药的形式包装。

[0102] 本发明的药物组合物具有显著减少、稳定富含脂质的斑块和防止富含脂质的斑块破裂的作用, 该组合物可不仅有效用作在动脉粥样硬化病变中用于富含脂质的斑块的减少、稳定和防止破裂的预防和 / 或治疗药物, 而且用作用于防止由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的预防和 / 或治疗药物, 用于急性冠脉综合症的预防和 / 或治疗药物, 用于急性心肌梗塞的预防和 / 或治疗药物, 用于不稳定心绞痛的预防和 / 或治疗药物, 和用于末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗药物。

[0103] 尽管具有增强斑块稳定作用的本发明的药物组合物的剂量取决于例如患者的体重、年龄、性别和症状, 剂型, 以及服药数量而不同, 但化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物对于成人的日剂量通常为 0.01 至 1,000mg, 优选 0.1 至 100mg, 其优选以单一剂量或以几个分开的剂量口服给药或非肠道给药。匹伐他汀用于成人的日剂量通常为 0.01 至 16mg, 优选 0.05 至 4mg, 更优选 0.1 至 2mg, 其优选以单一剂量或以几个分开的剂量口服给药。在将化合物 1, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀被分别配制成不同制剂的情况下, 这些制剂被同时给药或在 15 分钟至 24 小时的间隔下给药。

[0104] 实施例

[0105] 下文中, 将参考下述实施例详细描述本发明, 但本发明并不限于此。

[0106] WHHL 兔被 Yoshio Watanabe 博士, 在 1973 年在 Kobe 大学的早期医药学教授发现, 并被建立为品系。所述 WHHL 兔为天然发展为血胆固醇过多症和动脉硬化的模型动物。利用这种 WHHL 兔, 所述药物对斑块稳定的作用可根据如下方法检验。

[0107] (1) 测试方法

[0108] 1. 测试动物

[0109] 雄性纯合 WHHL 兔 (Kitayama Labes, Nagano) 购自 Oriental Yeast (Tokyo), 并且将约为 4 月龄的 WHHL 兔用于试验。为了对照, 单独给药匹伐他汀, 单独给药化合物 1, 组合给药匹伐他汀和化合物 1, 分别使用 8 只 WHHL 兔, 7 只 WHHL 兔, 3 只 WHHL 兔和 4 只 WHHL 兔。

[0110] 2. 测试药物, 测试药物的制备和给药方法, 以及给药期间的长度

[0111] 匹伐他汀由 Nissan Chemical Industries, Ltd. (Tokyo) 合成并从那里提供。在给药匹伐他汀的情况下, 将溶解于 400mL (其为每只兔子一天饮用水的平均量) 饮用水中的 0.5mg/kg 的匹伐他汀对每只兔子给药。在给药化合物 1 的情况下, 将溶解于 400mL (其为每只兔子一天饮用水的平均量) 离子交换水中的 10mg/kg (根据游离碱) 的化合物 1 对每只兔子给药。将一种或两种药物给药 16 周。

[0112] 3. 观察和测试方法

[0113] A. 总血浆胆固醇 (TC) 水平

[0114] 在最后一次给药后的第二天早晨, 将每只兔子放置于限制盒中, 并将兔子的耳朵

用醇消毒。然后从耳静脉中用包含 EDTA (最终浓度, 0.1%) 的注射器采集约 1mL 血液。将采集的血液在 $4,200 \times g$ 下离心 5 分钟以分离血浆。利用胆固醇 E-test Wako (由胆固醇氧化酶 • DAOS 法) 测量 TC。

[0115] B. 主动脉斑块面积的比例的测量和病理学研究

[0116] 将兔子在 120mmH₂O 的灌注压力下用从心尖注射的生理盐水灌注约 5 分钟。另外, 将所述兔子用 4% 多聚甲醛以如上所述相同的方式灌注以固定主动脉。将主动脉从兔子上切离, 并将连附于主动脉的脂肪和连接组织分离。沿着所述动脉较小的曲率切开, 并且然后将所述动脉较大的曲率部分切开。将所述动脉以观察到所述动脉的内膜侧的方式夹在塑料膜之间, 并拍摄宏观图象 (CAMEDIA E-10, 由 Olympus Corporation 生产)。基于该图象, 通过图象分析器 (Win Roof Ver. 5.0, 由 MITANI CORPORATION 生产) 分析斑块面积 (即脂质沉积的面积) 和主动脉内膜表面积。每只兔子的主动脉斑块面积的比例利用下式获得:

[0117] $\text{斑块面积} / \text{主动脉表面积} \times 100$

[0118] 在完成测量后, 将每只兔子的主动脉弓浸渍在 4% 多聚甲醛中过夜以进行固定, 并然后以常规方式嵌入到石蜡中以制备石蜡切片。将该石蜡切片用 Azan 染色。将如此制备的制剂用显微镜观察, 并且将获得的图象用图象分析系统软件 (Win Roof Ver. 5.0, MITANI CORPORATION) 分析以确定被巨噬细胞占据的斑块面积的百分比和被胶原占据的斑块面积的百分比

[0119] 4. 统计学分析和数据处理方法

[0120] 将 TC 和主动脉斑块面积的比例的结果表示为平均值 $\pm$ 标准偏差。在对照组和给药组之间的显著性检验利用 Dunnett 氏检验进行检测。组织病理学结果根据被巨噬细胞占据的斑块面积的百分比和被胶原占据的斑块面积的百分比进行评价。

[0121] (2) 结果

[0122] A. TC 水平

[0123] 匹伐他汀和化合物 1 对 TC 的作用示于表 1 中。尽管匹伐他汀将 TC 降低 19.0%, 但化合物 1 对 TC 没有作用。在组合给药匹伐他汀和化合物 1 后测量的 TC 与单独给药匹伐他汀后的测量的 TC 基本上相同。

[0124] B. 主动脉斑块面积的比例

[0125] 匹伐他汀和化合物 1 对主动脉斑块面积的比例的作用示于表 2 中。匹伐他汀的单独给药组和化合物 1 的单独给药组使主动脉斑块面积分别降低 5.0% 和 11.9%。组合给药匹伐他汀和化合物 1 使主动脉斑块面积的比例显著降低 33.3%。

[0126] C. 组织病理学结果

[0127] 图 1A 至 1D 为 WHHL 兔的 Azan 染色的主动脉的显微照片, 并且图 2A 和 2B 为显示于图 1A 至 1D 中的图的分析结果的图。

[0128] 在对照组的情况下, 从增厚的内膜病变的表面至该病变的中部观察到得自巨噬细胞的泡沫细胞的聚集 (参见图 1A)。由巨噬细胞占据的斑块面积的百分比为 29.5%, 其为在四个组中最高的。从所述病变的中部至底层以及在巨噬细胞周围观察到胶原 (参见图 1A)。由胶原占据的斑块面积的百分比为 26.5%, 其为在四个组中最低的。在对照组中观察的斑块是不稳定的, 因为它们的纤维组分少并且得自巨噬细胞的泡沫细胞多。在单独给药匹伐他汀和单独给药化合物 1 的两种情况下, 巨噬细胞泡沫细胞与对照组相比被抑制 (分别参

见图 1B 和 1C), 并且被巨噬细胞占据的斑块面积的百分比分别降低至 17.1% 和 14.9%。另外, 在单独给药匹伐他汀和单独给药化合物 1 的两种情况下, 在斑块中胶原被增加了, 并且被胶原占据的斑块面积的百分比分别为 34.7% 和 44.8%., 这高于对照组中的百分比。在单独给药匹伐他汀或化合物 1 后观察的斑块是稳定的。在组合给药匹伐他汀和化合物 1 的情况下, 与单独给药匹伐他汀或化合物 1 相比巨噬细胞泡沫细胞的形成是被更加显著抑制的, 并且被巨噬细胞占据的斑块面积的百分比仅为 5.3%。另外, 被胶原占据的斑块面积的百分比显著增加至 56.1%, 其为在四个组中最高的。在组合给药匹伐他汀和化合物 1 后观察的斑块与单独给药匹伐他汀或化合物 1 相比被进一步稳定了。

[0129] 如上所述, 匹伐他汀不仅降低 WHHL 兔的 TC 水平和降低斑块面积, 而且通过在斑块中降低巨噬细胞和增加胶原而稳定斑块。所述化合物 1 还具有减少斑块面积, 降低巨噬细胞和增加胶原的作用。从单独给药化合物 1 不降低 TC 的事实出发, 可考虑到化合物 1 直接作用于在斑块中的巨噬细胞以抑制 ACAT, 因此抑制了所述巨噬细胞泡沫细胞的形成。另外, 组合给药匹伐他汀和化合物 1 与匹伐他汀或化合物 1 的单独给药组相比更显著地产生定性变化如巨噬细胞的减少和胶原的增加, 以及产生定量变化如斑块面积的减少。即, 组合给药匹伐他汀和化合物 1 具有更强的对增强斑块稳定的作用。

[0130] 工业实用性

[0131] 根据本发明, 可以提供用于在动脉粥样硬化病变中减少富含脂质的斑块、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的药物组合物, 用于预防和 / 或治疗由富含脂质的斑块破裂导致的血栓形成的试剂, 和用于急性冠脉综合症、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和 / 或末梢动脉阻塞的预防和 / 或治疗药物。明确地, 可以提供药物、药物制剂或药物组合物, 其通过由于组合给药 2-[4-[2-(苯并咪唑 -2- 基硫基) 乙基] 哌嗪 -1- 基]-N-[2,4- 双 (甲基硫基)-6- 甲基 -3- 吡啶基] 乙酰胺, 其药学可接受的盐或其水合物和匹伐他汀导致的减少在斑块病变中斑块面积、抑制巨噬细胞聚集和增加胶原而具有增强的对减少、稳定富含脂质的斑块和 / 或防止富含脂质的斑块破裂的作用, 或用于增强这种效果的药物、药物制剂或药物组合物。



图 1A

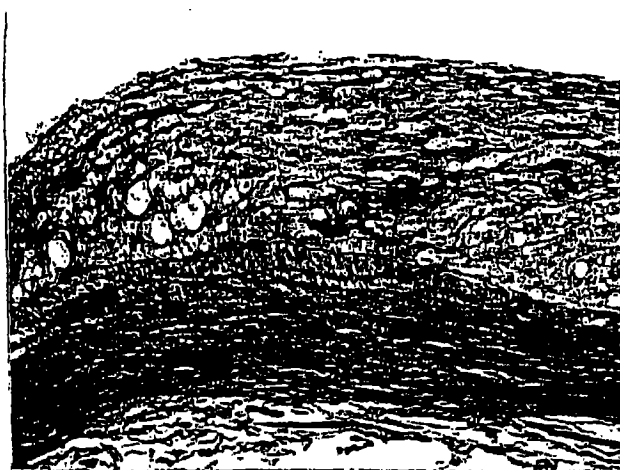


图 1B



图 1C



图 1D

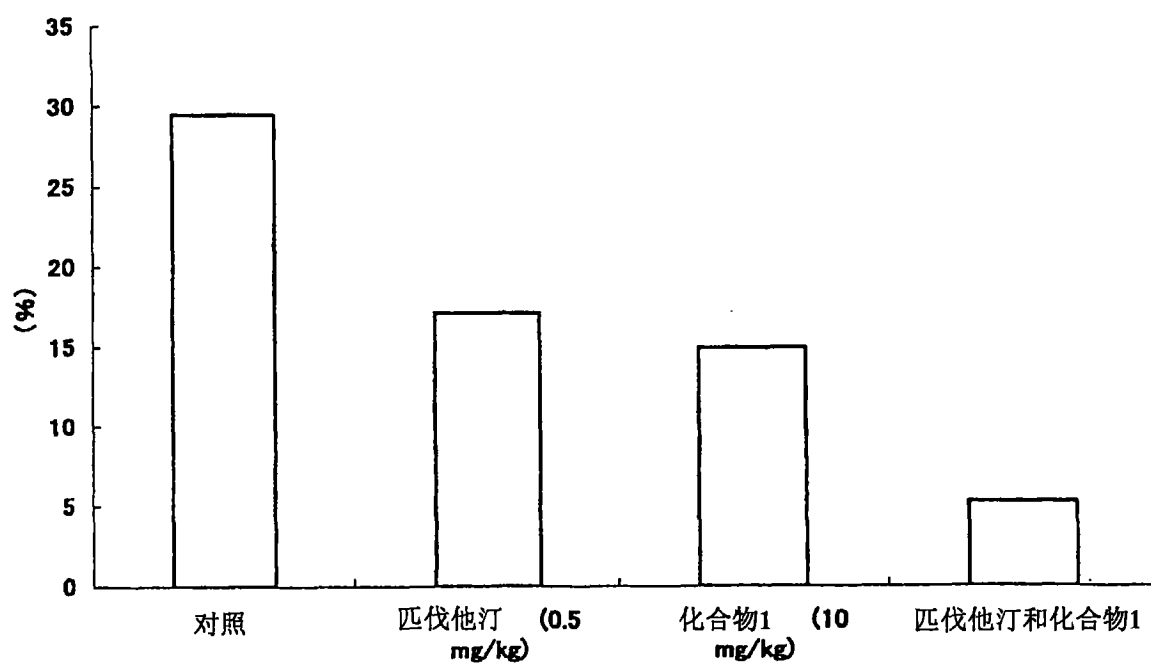


图 2A

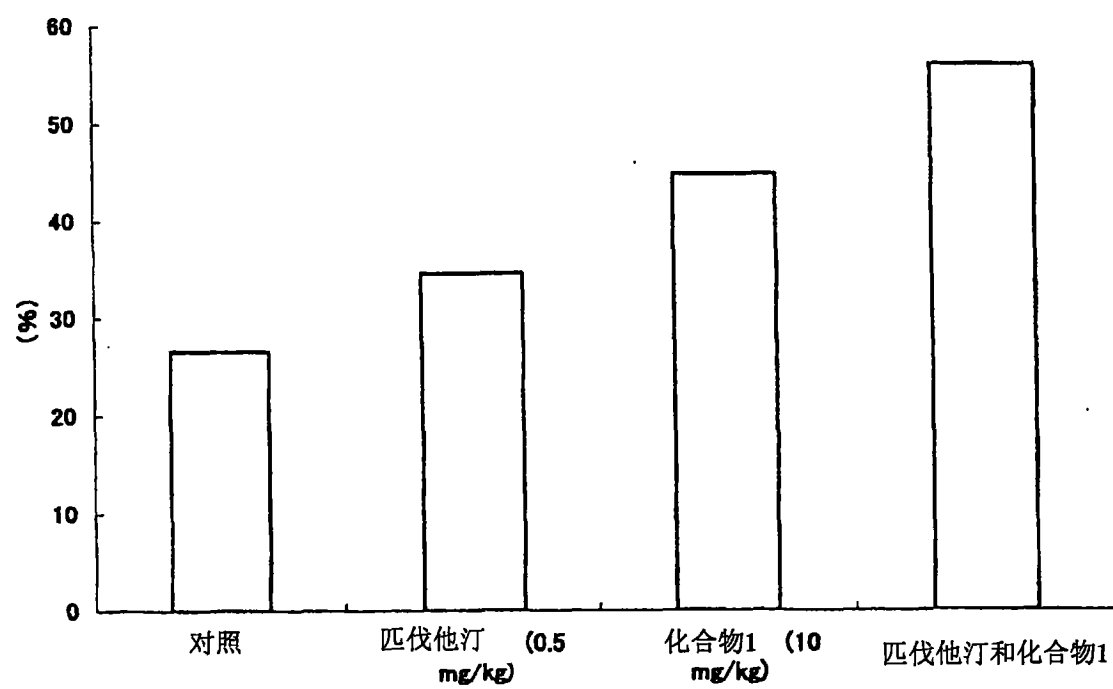


图 2B