

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
A61K 31/00
A61P 9/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00809906.5

[43] 公开日 2003 年 7 月 30 日

[11] 公开号 CN 1433302A

[22] 申请日 2000.7.3 [21] 申请号 00809906.5

[30] 优先权

[32] 1999. 7. 2 [33] US [31] 9915625.9

[86] 国际申请 PCT/GB00/02551 2000. 7. 3

[87] 国际公布 WO01/01971 英 2001. 1. 11

[85] 进入国家阶段日期 2002. 1. 4

[71] 申请人 科尔坦多有限公司

地址 瑞典西弗罗伦达

[72] 发明人 P·马林 S·索伦森

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 氢化可的松拮抗剂在治疗心力衰竭中的应用

[57] 摘要

本发明涉及氢化可的松拮抗剂在制备治疗心力衰竭的药物中的应用，也涉及治疗心力衰竭的方法，所述的方法包括给予氢化可的松拮抗剂，本发明还涉及一种产品，它含有(a)氢化可的松拮抗剂和(b)第二种药物作为合用制剂同时、分开或连续地用来治疗心力衰竭或改善心功能和减少运动不耐。

ISSN 1008-4274

1. 氢化可的松拮抗剂在制备治疗心力衰竭的药物中的应用。
2. 如权利要求 1 所述的应用，其中心力衰竭被分为充血性、舒张性、低
5 输出量性或右侧心力衰竭。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的应用，其中氢化可的松拮抗剂是氢化可的松合成抑制剂。
4. 根据权利要求 3 所述的应用，其中氢化可的松合成抑制剂是酮康唑或其衍生物。
- 10 5. 根据权利要求 4 所述的应用，其中氢化可的松合成抑制剂是酮康唑的顺-2S, 4R 和/或顺-2R, 4S 异构体。
6. 根据前述任一权利要求所述的应用，其中药物用来治疗心脏扩大或心肌纤维化。
7. 氢化可的松拮抗剂在制备治疗与心力衰竭有关的一种或多种症状的
15 药物中的应用，其中所述的症状选自下肢水肿、肺水肿、呼吸困难、肝脏肿大、心率增加、搏出体积减少、呼吸短促和运动不耐。
8. 根据权利要求 7 所述的应用，其中药物用于治疗肺水肿。
9. 根据前述任一权利要求所述的应用，其中给予被治病人的氢化可的松拮抗剂的每天剂量为 100-1200 毫克。
- 20 10. 一种治疗哺乳动物心力衰竭的方法，该方法包括对所述的哺乳动物给予药理学有效量的氢化可的松拮抗剂。
11. 一种治疗与哺乳动物心力衰竭有关的一种或多种症状的方法，所述的
25 症状选自下肢水肿、肺水肿、、呼吸困难、肝肿大、心率增加、搏出体积减少、呼吸短促和运动不耐，所述的方法包括对所述的哺乳动物给予药理学有效量的氢化可的松拮抗剂。
12. 一种产品，包含 (a) 氢化可的松拮抗剂和 (b) 第二种药物作为合用制剂，同时、分开或连续地用于治疗心力衰竭或改善心功能和减少运动不耐。

氢化可的松拮抗剂在治疗心力衰竭中的应用

5 本发明涉及心力衰竭，特别是涉及特定类别化合物在治疗心力衰竭中的应用。

心力衰竭一般的表征是损害的心功能和对运动的不耐性，它影响了全世界，特别是西方社会的许多人。心力衰竭和它的并发症会引起相当比例的患者提前死亡 (premature death)，并通常缩短了患者的工作寿命和所能从事的
10 工作活动范围，以及明显降低了生命的总体质量。在男女、年轻和老年人中都发现有心力衰竭，但在男性和老年人或中年人中尤为普遍。

心力衰竭由许多不同的心脏疾病引起。心脏疾病和其后果可能是引起心力衰竭 (包括瓣膜性心脏病、瓣狭窄、心肌疾病、心肌缺血或心肌梗塞、心肌炎以及心脏肌肉、心内膜或心外膜的浸润过程或炎症过程) 的一个因素。

15 由于心力衰竭是一个常见的严重疾病，医学界已致力于发展对心力衰竭的治疗。成功的治疗应当改进生存质量、预防或减缓心脏功能失调的进程并延长寿命。非药物治疗包括改变饮食以减少钠滞留，使体重减轻和制定锻炼计划，但是在改善心室功能的需求和改善不耐运动和稳定病情的需求之间有冲突，前者需要辅以卧床休息，而适度运动则利于后者。在一些病例中，心
20 力衰竭通过外科手术方法，包括全心移植来治疗。

许多药物可用来治疗心力衰竭，其中的大部分属于三类范畴，利尿剂、血管扩张剂和影响肌收缩力的药物。利尿剂治疗的目的是使血管内体积以最低的水平与最理想的心功能保持匹配。血管内体积减少的优点是通过将间隙液体再吸收入血管空间而减少间隙液体。速尿和/或甲苯噻唑酮已被用作利尿
25 剂来治疗心力衰竭，但使用这些和其它利尿剂会导致细胞内钾离子水平不利地地下落。需要监测钾浓度并补充钾。

血管扩张药由于减少了血管阻力而增加了搏动体积 (stroke volume)，由于增加静脉容量而减少了预先的负载 (preload)。应用血管扩张药的最佳治疗方法是常常需要同时给予动脉扩张药 (如肼苯哒嗪或敏乐定) 和静脉扩张药 (如
30 硝酸异山梨醇酯)。

可用影响肌收缩力的药物(如地高辛、多巴酚丁胺或 aminone)来补充利尿药和/或血管扩张药的治疗。

另外,患有心力衰竭的病人在某些情况下会被开具抗心率失常药物、 β -肾上腺受体阻断剂、抗凝血药、血管紧张素-转化酶(ACE)抑制剂或血管紧张素 II 拮抗剂的处方。

虽然医生可用许多药物来治疗心力衰竭,但不同的病人有不同的需求,成功的治疗需要给予一定范围的辅助药物。一些病人对特定药物的副反应和对药物的不耐性意味着治疗心力衰竭中一直需要使用新药,因为医生们对于每个患者致力于发现最好的药物或药物组合。此外,心脏疾病是如此普遍以至于公众和医生同样需要治疗的有效方法,以使较高生命的质量持续较长的时间。

业已令人惊奇地发现,给予氢化可的松拮抗剂能有效地治疗心力衰竭和与心力衰竭有关的症状。

因此,本发明的一个方面是提供氢化可的松拮抗剂在制备治疗心力衰竭药物中的应用。

“心力衰竭”在临床上被定义为伴随着运动能力减少的心室机能不良的综合征。典型的是有血液动力学、肾和神经反应。实际上,心力衰竭是心脏不能以合适的速率泵出血液以满足组织代谢的需求,或仅能在较高的充盈压下达到此要求。心力衰竭典型地会导致体液不能排出,这会引发腹水(腹腔内的体液),这常常在进展缓慢的(backward)的心力衰竭或肝脏肿大时可看到。在该一般的定义中,它涵盖了下列类型的心力衰竭,氢化可的松拮抗剂适合用来治疗所有这些病症:

急性充血性心力衰竭,快速发生的心输出不足,指征是静脉毛细血管充血、高血压和水肿,通常是肺水肿。

进展缓慢的心力衰竭,心力衰竭的概念表示由于一个心室机能不良使心室不平衡而引起此心室后压力升高,增高的压力进展缓慢的传输,结果使静脉压升高和静脉扩张。

充血性心力衰竭(CHF)是一个由于心脏病引起的临床综合征,其表征是气喘吁吁,异常的钠和水滞留,常常引起水肿。根据心力衰竭在右侧或是总体上的,充血会发生在肺部或外周循环或两处都发生。

舒张性心力衰竭是由于心脏舒张功能异常引起的心室充血不足导致的心

力衰竭。

进展缓慢的心力衰竭，强调心脏输出相对于身体需求不足的一种心力衰竭的概念；由于原发性钠和水在肾里的滞留引起水肿，静脉扩张被认为是继发性表征。

- 5 高输出心力衰竭是心输出量足够高到维持活跃的循环，使肢端温热，但不足以满足需求的心力衰竭；常常与甲状腺机能亢进、贫血、动静脉瘘、脚气病、骨炎变形或脓毒症有关。

- 10 左侧心力衰竭是左心室心力衰竭，尽管扩张压和末端舒张体积增加，但左心室不能给出合适的输出，具有呼吸困难、端坐呼吸和肺部充血以及水肿的其它症状和体征。

低输出心力衰竭中心输出减少，是大多数心脏病的形式，引起损伤的外周循环和外周血管舒张的临床症状(感冒、肢体发冷、苍白病、脉压狭窄)。

右侧心力衰竭是右心室衰竭，右心室正常功能的衰竭，引起静脉充血、肝肿大和皮下水肿；它常常伴有左侧心力衰竭。

- 15 收缩性心力衰竭是由于收缩功能异常引起的血液逐出不足导致的心力衰竭。

氢化可的松拮抗剂特别适合用于治疗充血性、舒张性、进展缓慢的、低输出和右侧心力衰竭。因此这些病情的治疗代表了本发明的优选方面。

- 20 根据纽约功能分类(New York Functional Classifications)(Ganiates, T.G., Browner, D.K., Dittrich, H.C., 美国心脏杂志(1998)135;5 Pt 1, 819-824)心力衰竭的严重程度可划分成如下四类：

第 I 类—不限制体力活动：普通的体力不会引起不适当的虚弱、呼吸短促或心悸；

- 25 第 II 类—稍微限制体力活动；这类病人在休息时是舒适的，普通的体力活动会引起虚弱、呼吸短促、心悸或绞痛；

第 III 类—明显地限制体力活动；虽然病人在休息时是舒适的，但少于普通的体力活动也会引起症状；

第 IV 类—不能很方便地进行任何体力活动：即使在休息时也存在充血性心力衰竭。体力活动会增加不舒服的程度。

- 30 氢化可的松拮抗剂适合用于治疗所有种类的心力衰竭，特别是第 II 到 IV 类的心力衰竭。

“氢化可的松拮抗剂”表示通过竞争性或非竞争性地，或用其它任何方式抑制氢化可的松(糖皮质激素)受体来减少氢化可的松的产生，或生物活性氢化可的松的循环水平，或限制氢化可的松的生物效应的任何化合物或药剂。该术语包括能干扰沿着所谓的下丘脑-垂体-肾上腺(HRA)轴的氢化可的松的合成调节的制剂。这样，“氢化可的松拮抗剂”可被认为能拮抗或抑制(即减少或预防)氢化可的松活性的化合物或制剂。

已知许多制剂可抑制糖皮质激素的产生或抑制其在人体中的受体结合：丙戊酸钠(Aggernaes, H.等, Acta Psychiatr. Scand. (1988)77 170-174); 脑啡肽和它们的合成类似物(Stubbs, W. A.等, The Lancet (1978)1225-1227); 鸦片类, 如氯苯哌酰胺(购自 Janssen Pharmaceutica N. V., 商品名 IMODIUM); 抗高血压药氯压定(Slowinska-Srzednicka, J.等, 欧洲临床药理学杂志(1988)35 115-121); 催产素(Legros, J. J.等, Endocrinologica(1987)114 345-349)和米非司酮(称为 RU 486 或 RU 38486, 购自 Roussel-Uclaf)。在受体水平运行的米非司酮和其它拮抗剂是用于本发明中优选的活性剂。

任何上述的制剂或本技术领域已知的任何氢化可的松合成抑制剂, 如益康唑(Squibb, 英国)、酮康唑和霉康唑(Janssen, 比利时)和它们的衍生物可用于本发明中的氢化可的松拮抗剂。对于益康唑和霉康唑, 这些特定化合物的衍生物是优选的。

“衍生物”涵盖结构上与最初化合物(如酮康唑)相关, 但功能上等同或更为优越的化合物。这样, 治疗活性可能稍逊的衍生物也是一个有用的物质, 因为其展示的毒性降低, 它更便于配制或给药等等。衍生物可包括盐或其它变体, 后者已被明显地修饰过, 同时保留了与最初化合物共同的官能性重要结构部分。对于益康唑和霉康唑, 就治疗活性和毒性来说, 这类衍生物会比初始化合物展示出更为优越的总体性质, 即疗效与毒性。

优选的氢化可的松拮抗剂包括通过减少产生任何形式的氢化可的松、或得到氢化可的松修饰形式(其生物活性低于天然、自然形成的氢化可的松)的氢化可的松, 从而抑制氢化可的松合成的化合物。优选的是, 氢化可的松合成抑制剂以不明显影响其它类固醇激素正常形成, 特别是不明显影响盐皮质激素如醛固酮的正常形成的方式, 作用于氢化可的松的合成途径。作用“明显”从体内生物效应来考虑。酮康唑和其衍生物能优选地用于本发明, 另外, 酮康唑的异构体是已知的, 可单独或组合地进行使用(Rotstein 等, J.

Med. Chem. (1992) 35, 2818-2825)。顺-2S, 4R 和顺-2R, 4S 异构体可特别优选地用于本发明。这些异构体可单独或组合使用, 如市售产品 Fungoral™ (Janssen-Cilag, 比利时)。

对于通过氢化可的松(糖皮质激素)受体作用的氢化可的松拮抗剂, 拮抗剂优选地对肾脏和/或心脏的受体有效应。拮抗剂对不同器官中受体的结合亲和力可能是不均一的, 用于本发明优选的拮抗剂对心脏和/或肾脏中糖皮质激素受体的结合亲和力相对较高。

用于本发明的氢化可的松拮抗剂对生物活性的氢化可的松的循环水平或对其生物效应有明显的负面效应, 使心力衰竭或与其相关的症状有可测定和显著的改善。不可期望所有的病例治疗都全部获得成功, 但本发明的“治疗”应当包括下列范畴中一个或多个的改进: 液体滞留, 包括下肢水肿和肺部的液体(肺水肿), 呼吸困难, 肝肿大, 心率, 搏动体积, 呼吸短促, 不耐运动和一般的身智健康。特别是改善了与液体滞留有关的症状(如肝肿大、外周水肿和肺水肿, 和腹水)。

有利的是, 根据本发明的应用和方法, 可得到下面一个或多个益处, 用本文实施例揭示的试验测定:

肝大小减少 10%或 10%以上,
心率减少 10%或 10%以上,
身体健康改善 15%或 15%以上。

伴随着心力衰竭可能发生的进一步症状(不论是何病因)是心脏的肿大和发生心肌纤维化。这些心力衰竭形态上的表征也可通过给予氢化可的松拮抗剂来成功地治疗。

当病人具有受损的心功能和对运动不耐时, 会诊断出心力衰竭。患有心力衰竭的所有病人(不论是新近诊断出来的还是更年久阶段)都可根据本发明进行治疗。用氢化可的松拮抗剂治疗可成功地用于诊断出心力衰竭引起的任何疾病。本发明得到的观察资料涉及心力衰竭本身和其症状的治疗, 不涉及可能引起心力衰竭的疾病和危险因素。诸如心血管疾病等多种病情可能或不可能引起心力衰竭, 而且对于未治疗的心力衰竭的并发症来说是很严重, 有了能特别治疗心力衰竭和其相关的症状的方法是有益处的。

因此, 本发明的再一个方面是提供治疗哺乳动物心力衰竭的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给予药物有效量的氢化可的松拮抗剂。

换个角度来看，根据本发明的方法，给予一定量的氢化可的松拮抗剂，它能有效地改善心力衰竭的一个或多个症状；这些改善的方面如上所述。

“药理学有效量”可参照本文所讨论的治疗可获得能测知的临床改善的各种情况，选择实施例和标准实践来决定剂量。

5 一般来说，需要这类治疗的病是通过本文给出的临床上定义或其它医学上通用的标准被诊断为心力衰竭病人。

以任何方便的形式(口服或静脉给药、肠内或非胃肠道途径)对病人给予氢化可的松拮抗剂类药物。优选的是，氢化可的松拮抗剂可通过口服途径给予。

10 另一方面，本发明提供了改善哺乳动物心功能和减少运动不耐性的方法，该方法包括对所述的哺乳动物给予药物有效量的氢化可的松拮抗剂。

同样，本发明提供了氢化可的松拮抗剂在制备用于改善心功能和减少运动不耐性的药物中的应用。

15 心功能的改善可包括心率减少和/或搏动体积增加。运动不耐性一般的标准是呼吸短促和其它的疲劳、抽筋等的症状，主要是由于患有心力衰竭的病人不能给肌肉和其它组织和器官提供足够的充氧的血。可用低于正常的身体运动试验来测量(Faggiano, P., D'Aloia, A., Gualeni, A. 和 Giordano, A. 美国心脏病学杂志(1998)15 81: 4, 437-42)。

包含如上定义的氢化可的松拮抗剂的组合物优选地在给药前配制。

20 本发明因此也提供了用于治疗心力衰竭的药物组合物，所述的组合物包含氢化可的松和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。这类组合物中的活性组分的含量占制剂的0.05-99%重量，优选的是0.1-1.0%重量。

“药学上可接受的”表示该组分与组合物中的其它组分是相容的，且为接受者生理学上可接受。

25 药物组合物可根据本技术领域已知和文献中广泛揭示的任何常规方法进行配制。这样，活性组分任选地与其它活性物质一起掺入一种或多种常规的载体、稀释剂和/或赋形剂中，产生常规的盖仑(galenic)制剂，如片剂、丸剂、散剂、锭剂、香粉、扁囊剂、酞剂、悬浮剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(作为固体，或在液体介质中)、膏剂、软明胶胶囊、硬明胶胶囊、栓剂、灭菌可注射溶液、灭菌包装的粉末剂之类。

30 合适载体、赋形剂和稀释剂的例子是乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘

药物(如治疗心力衰竭有效的第二制剂)作为合用制剂来同时、分开或连续使用来治疗心力衰竭或改善心功能和减少运动不耐性。

合适的“第二药物或制剂”包括如上所述的用于治疗心力衰竭的已知药物,如利尿剂、血管扩张剂、影响肌收缩力的药物、ACE抑制剂和血管紧张素II拮抗剂,以及如本文所述的第二种氢化可的松。

给予两种或多种活性制剂时,可同时给予病人,或者一天或治疗周期中交错给予。

本发明现参照下列非限定性实施例作进一步的阐述。

10 实施例 1

对象 1: 44 岁男性,有心力衰竭症状,包括体液滞留,表现为下肢中等水肿和肺部有体液。还有中等呼吸困难和心率增加,以及肝肿大(表面肝脏里有液体滞留)。曾用赖诺普利(Zestril®)治疗病人的心力衰竭。

治疗: 在每天晚上 10 点给予 400 毫克酮康唑的顺-2S, 4R 和顺-2R, 4S 异构体(Fungoral™片-Janssen-Cilag, 比利时),持续 3 个月。

观察资料: 体重减少 3.8 千克—主要是滞留液体减少。

心率从 72 跳/分钟下降到 62 跳/分钟。

肝脏大小减少 10%, 使肝脏的转氨酶下降

S-ASAT 从 0.44 减少到 0.30 μ Kat/L。

20 S-ALAT 从 1.0 减少到 0.39 μ Kat/L。

呼吸困难、下肢水肿和肺部体液都减少了。

通过低于正常的体力活动试验(Faggiano, P. 等, 同上)测得身体健康改善了 15%。

赖诺普利(Zestril®)的剂量可减少到原始剂量的一半。

25

实施例 2:

对象 2: 63 岁女性,具有与对象 1 相同症状的心力衰竭。病人用呋塞咪(40 毫克/天)治疗。

治疗: 与实施例 1 相同。

30 观察资料: 体重减少 4.2 千克。

心率从 74 跳/分钟下降到 60 跳/分钟。

肝脏大小减少 15%，使肝脏的转氨酶下降

S-ASAT 从 0.58 减少到 0.32 μ Kat/L。

S-ALAT 从 0.92 减少到 0.68 μ Kat/L。

呼吸困难、下肢水肿和肺部体液都减少了。

- 5 通过低于正常的体力活动试验 (Faggiano, P. 等, 同上) 测得身体健康改善了 20%。

呋塞咪可在用酮康唑开始治疗的 6 周里停止给予。