

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 03817829. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100502874C

[22] 申请日 2003.7.21 [21] 申请号 03817829. X

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 25 [33] EP [31] 02016602. 1

[86] 国际申请 PCT/EP2003/007929 2003. 7. 21

[87] 国际公布 WO2004/011006 英 2004. 2. 5

[85] 进入国家阶段日期 2005. 1. 25

[73] 专利权人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 布赖恩·古思 于尔根·戴姆根

伦道夫·塞德勒

[56] 参考文献

WO0178699A2 2001. 10. 25

US5175157A 1992. 12. 29

use dependent block of ih in mouse dorsal root ganglionneruons by sinus node inhibitors. A. ras-es g vander m goethals &P. Pvan bogaert. British journal of pharmacology, Vol. 125 . 1998

审查员 黄海波

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图 7 页

[54] 发明名称

特定环胺衍生物或其可药用盐制备治疗或预防心力衰竭的药物的用途

[57] 摘要

本发明提供了一种特定环胺衍生物或其可药用盐的药物组合物用于治疗或预防任何病因的心力衰竭的用途。

1. 西罗布拉啉或其可药用盐在制备用于通过降低心率预防或者治疗心力衰竭的药物组合物中的用途。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中该药物组合物的盖伦制剂为片剂、饮用溶液、胶囊、栓剂或注射剂。

特定环胺衍生物或其可药用盐制备治疗或预防心力衰竭的药物的用途

技术领域

本发明是关于一种环胺衍生物,即西罗布拉啉 (cilobradine)或其可药用盐在用于治疗或预防任何病因的心力衰竭上的新用途。

背景技术

心力衰竭是一种主要的世界性公共健康问题,且其是为唯一发病率愈来愈多的心脏疾病。仅在美国,就有 5 百万患者罹患心力衰竭,且每年新诊断出 50 万个患者。尽管治疗方法比过去十年进步,但是,在第一次诊断中,每年住院的人数已从 550,000 人增至 900,000 人,在第一次或第二次诊断中,每年住院的人数已从 1,700,000 人增至 2,600,000 人(J. Am. Pharm. Assoc., vol.41(5), pp.672-681, 2001)。除非经过治疗,否则心力衰竭会导致死亡。因此,亟待治疗或预防心力衰竭的新方法。

虽然该术语“心力衰竭”似乎是描述心脏疾病的一种最令人接受的术语,但是在科学、专利或医学文献中可以发现各种其它同义术语,例如,心脏衰竭(cardiac failure),心搏出量不足(insufficient cardiac output),心机能不全(cardiac insufficiency),心脏性虚脱(cardiac collapse),心脏性昏厥(cardiac syncope)。

而且,虽然心力衰竭必定是慢性心脏病,通常会潜伏性发病,但是心力衰竭可表现为急性发作或可经由急性恶化的发作而加强,故被称为“代偿失调性”心力衰竭。为了描述这些也与心力衰竭有关的情况,在科学、专利或医学文献中可以发现其它术语,例如,慢性心力衰竭、急性心力衰竭、心脏代偿机能障碍(heart decompensation)、心脏代偿机能障碍(cardiac decompensation)和心脏代偿机能障碍(cardial decompensation)。

最后,如前文所述,由于心力衰竭可以由心脏的机能障碍引起,其中心脏机能障碍通过各种临床表现反应并且有时产生其它的并发症,所以通常也可以在科学、专利或医学文献中发现与心力衰竭有关的其它术语,例如,心肌衰竭(myocardial failure)、心肌机能不全(myocardial insufficiency)、

心肌机能不全(heart muscle insufficiency)、心肌机能不全(cardiac muscle insufficiency)、心肌衰弱(heart muscle weakness)、心肌衰弱(cardiac muscle weakness)、收缩性或左心室心力衰竭、舒张性心力衰竭、左侧或右侧心力衰竭、两心室心力衰竭、充血性心力衰竭。

因此,可以分为收缩性(systolic)或舒张性(diastolic)机能障碍。通常,心力衰竭是心肌收缩机能进行性恶化的结果,称之为收缩性或左心室机能障碍。然而,舒张性机能障碍也正逐渐被视为心力衰竭的另一项重大病因。在舒张期(心脏松弛使心室充满血液的时期)当心室不能充分膨胀并导致心室内的血容量不足时,会发生舒张性机能障碍。不论心力衰竭的基础是收缩性和/或舒张性机能障碍,心搏出量皆减少。此外,当静脉系统内血被堵住时,在肺部内会产生充血现象(肺水肿)和/或在腹部或周边部位内会产生充血现象(周边水肿)。当两者同时发生时,通常使用术语充血性心力衰竭(congestive heart failure)。

在其它方面,对于左侧和右侧心力衰竭的区分可以用于反应其临床表现(也就是,肺水肿表示左侧心力衰竭,而右侧心力衰竭的主要症状为在周边部位内流体滞留)或表示其基本病因。虽然肺病(例如,慢性阻塞性肺病)、右心室疾病(例如,右心室梗塞)或脉管系统疾病(原发性或继发性肺动脉高血压,后者是由于例如肺栓塞所致)是导致右侧心力衰竭的主要原因,但是,由左侧心力衰竭造成的右侧心力衰竭是最常见的。

根据世界卫生组织于 2001 年 11 月 15 日发表的 International Classification of Functioning, Disability and Health(ISBN 914 1545429),并在第 54 届世界卫生会议(Resolution WHA 54.21)中为 191 个国家所采纳,心力衰竭会发生在以适合或所需量以及压力抽取血液流遍全身的心脏机能受损的情况下。

由于心搏出量通常为 5 升/分钟,虽然随着激烈运动其可增加 5 倍,但是实质上当心脏不能符合此种需求则会发生心力衰竭。

由于心力衰竭以各种方式出现,在应用本专利时,心力衰竭的治疗或预防包含典型药物治疗的组合。这些药物治疗是基于促进流体排泄以减少水肿及容量超载(例如,各种利尿剂)的原则,应用血管扩张药以减少前负荷(也就是心房压力)和/或后负荷(也就是使心脏搏动所需的压力),以及应用正性肌力药(inotropic drugs)以增加收缩性。

现在可买到的血管扩张药包括血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)以及硝酸盐静脉扩张剂。通常仅在急性病症中给予正性肌力药。虽然有时候开出具有影响收缩性质的强心配糖体,例如地高辛的处方,但是其在同时罹患心率失常的心力衰竭患者中使用的情形较为普遍。

因具有负面收缩影响性(收缩性降低)而曾经被认为并非治疗心力衰竭的适当药剂的 β -阻断剂,最近显示出在治疗心力衰竭中的有效性。随机取样的控制试验的巨量分析已证明,除了已建立的 ACE 抑制剂和具有或不具有地高辛的利尿剂的背景疗法以外,可藉由 β -阻断剂,例如卡维地洛(carvedilol)、美托普洛(metoprolol)或比索普洛(bisoprolol)减少各种病因的死亡率及心血管发病率(Brophy J.M.等, Ann. Intern. Med. 2001, Vol. 134, pp. 550-560; Lechat P.等, Circ. 1998, pp. 1184-1191; Heidenreich P.A.等, J. Am. Coll. Cardiol., 1997, Vol. 30, pp. 27-34)。

随着心力衰竭的进展,心力衰竭治疗也通常不限于一种单一疗法。因此,例如在 WO 96/24348 内公开了使用卡维地洛以降低罹患充血性心力衰竭患者的死亡率的辅助疗法。WO 96/40258 公开了一种用以治疗高血压、充血性心脏病、肝硬化以及腹水的合并疗法,其包含血管紧张素 II 拮抗剂及一种醛固酮受体拮抗剂安体舒通(spironolactone)。WO 00/02543 公开了一种用以治疗几种心脏病,其中包括急性及慢性充血性心脏病的合并疗法,该合并疗法包含血管紧张素 II 拮抗剂(缬沙坦(valsartan))以及钙通道阻断剂(氨氯地平(amlodipine)或维拉帕米(verapamil))。

然而,如同所有疗法的情况一样,其用法受到限制。例如, β -阻断剂并不适用于伴随有气喘,周边血管疾病和代谢失调性心力衰竭的患者。由于不受欢迎的副作用,例如,使用 ACE 抑制剂产生的咳嗽,与 β -阻断剂有关的疲劳、头晕或阳萎,使用利尿剂产生的血钠过低,可能不能耐受某些药物种类。而且,如同 β -阻断剂一样,一旦开始使用药物时需要缓慢并小心的滴定,若未能适当进行,对于心脏抽出作用的初始负面影响(减弱收缩力)会导致在心力衰竭状态中的药物不耐受性及恶化。

因此,为了反映本节开始时所陈述的声明,尽管现在已建立的治疗方法有所进步,但是仍然需要减少心力衰竭不能接受的负担,并且应该找出可治疗并预防疾病进展的新的其他方法。

在寻找治疗心力衰竭的新方法时，需要仔细考虑失效心脏的潜在性病理生理学。长久以来已注意到，失效心脏的心率及收缩力起先会增加以维持心脏性能。长期而言，此种反应最终会造成损害。例如，已知增加的心率是死亡率及发病率的危险因素，其对于血管机能，动脉粥样硬化发生，心肌局部缺血，心肌能量及左心室机能不利影响。慢性心率失常是人类可逆性心肌病变的病因，且建立了快速心前房节律作为心肌病变的动物模型。在慢性心力衰竭中，过量肾上腺素刺激经由 β_1 , β_2 及 α_2 受体发生逆生物信号(包括增加心率)。

在失效心脏中，试图维持适当的心室收缩，但是必需依赖心肌的氧及能量消耗才能发生。心率影响此种能量需求，心率增加需要消耗较多的能量。因此，若降低心力衰竭患者的心率，则很可能使能量效率增加。

因此，可以减少心率的药物可能有益于心力衰竭的治疗或预防。就治疗另一个表示心力衰竭的词汇心机能不全而言，EP 0 471 388(及其同族专利 US 5,516,773 号)建议使用衍生自苯并氮杂䓬(benzazepine)碱性化学结构的特定化合物种类，更详细地是称为扎替雷定(zatebradine)[1-(7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂䓬-2-酮-3-基)-3-[N-甲基-N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)-丙烷]的化合物。

这些苯并氮杂䓬衍生物及其通过直接作用在窦房结上以减少心率的能力(心动过缓作用)，以及减少心脏的氧需求能力首先在欧洲专利 EP 0 065 229 中被描述。

从 WO 01/78699 也得知扎替雷定可用以治疗及诱导自发性肥大心肌病变(HCM)、局部缺血性心肌病变及瓣膜性肥大心脏病的消退。

已在少数罹患心力衰竭的患者，以及没接受治疗或心前房节律以诱发心动过速的患者身上(Shinke 等, Jpn. Circ. Journal, 1999, Vol. 63, pp. 957-964)进行心动过缓剂扎替雷定作用的研究，或与 β -阻断剂普萘洛尔(propranolol)进行比较(Shinke 等, Abstract Circ., 1997, Vol. 96, 1-644)。

在上述研究中，作者推论通过扎替雷定的治疗导致心动过缓的省氧作用将有益于心力衰竭的治疗。在最近的研究中，与预治疗比较使用扎替雷定及 β -阻断剂观察到的类似心率减少具有较佳作用。然而，应该注意的是，使用 β -阻断剂治疗可保持总心脏效率，因为由心率减少节省的能量可改善观察到的对于收缩性的负作用。作者建议这可以被解释为，在心力衰竭上 β -

阻断剂的良好耐受性和可能有的治疗效力。然而，扎替雷定治疗可改良性心脏效率，因为其会使心率减少，而且不会连带地对于收缩性产生不利影响。

应该注意这两项研究的规模很小，并且并未试图评估长期服用扎替雷定对于心力衰竭血液动力学或临床症状的益处。而且，心力衰竭中的心率降低、左心室机能及预后之间的关系很复杂。然而，一项科学基本理论认为重要性次于心率的改进的心脏能量学，在起因于收缩性和/或舒张性机能障碍的心衰进展的治疗及预防上是一项重要概念(Laperche 等, Heart 1999, Vol. 81, pp. 336-341)。

已证明衍生自碱性环胺化学结构的另外特定化合物种类具有重要药理性的心动过缓性质。这些化合物，其制法及包含其的药学组合物在 EP 0 224 794 及其 US 副本 US Patent 5,175,157 号中有描述。

在 WO 01/78699 中也公开了这些环胺衍生物的一种，3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)-哌啶-3-基)-甲基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂蒽-2-酮，更具体地，其 S-(+)对映异构体 [(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂蒽-2-酮] 称之为西罗布拉啉，可用于治疗及诱发自发性肥大心肌病变(HCM)，局部缺血性心肌病变及瓣膜性肥大心脏病的消退。

然而，尚未建议这些环胺衍生物，更明确地说，西罗布拉啉用于治疗或预防心力衰竭。

使用扎替雷定及西罗布拉啉以测定这些心动过缓物质作用机制的科学研究已显示出，扎替雷定及西罗布拉啉皆可选择性阻断心脏传导组织中的超极化作用活化的 cAMP 调节的阳离子电流通道(HCN)，穿透膜电流的通道称之为 I_f 。通过这种电流阻断，扎替雷定及西罗布拉啉呈现其特定的心动过缓作用。

然而，HCN 通道广泛分布在神经系统内，并且在眼睛内其可调节的电流称为 I_h 。扎替雷定及西罗布拉啉对于 I_h 通道的影响也已经被研究 (Neuroscience, Vol. 59(2), pp. 363-373, 1994 for zatebradine, and British Journal of Pharmacology, Vol. 125, pp. 741-750, 1998 for cilobradine)。该研究结果表明虽然 I_h 也可以由这些化合物阻断，就这两种组织而言，其与通道的相互作用有些不同。由于 I_h 在视觉信号处理系统的不同神经元中已有描述，对于 I_h 电流的影响已被认为是对于在用 I_f 阻断剂治疗的患者身上所发现的副作

用(视觉障碍)的解释。

在正常条件下并给予扎替雷定后,应用猫眼记录的视网膜电图(ERG)反应进行深入研究,并对于人类志愿者进行精神物理性测定(Archives Italiennes de Biologie, vol. 137, pp. 299-309, 1999, and Vision Research, vol. 39, pp. 1767-1774, 1999)。这些研究的结果表明,扎替雷定可减少对于频率超过1Hz的刺激的反应振幅,如该ERG记录所示。而且,通过在对照条件中以及静脉注射或口服扎替雷定后,以刺激的时间频率为变数对反应振幅及相所作的图所完成第一谐波的衰减及相特性的测定已表明,该 I_h 阻断剂扎替雷定的主要作用是通过在约2赫兹的带通处导入截止点,以减少对于2至15赫兹频率范围内刺激的反应振幅。

为了确认这些假定,已经通过在可适应黑暗的未损伤猫眼视网膜中使用视网膜内及 vitreal 视网膜电图(ERG)记录而进行新的研究(Visual Neuroscience, vol. 18(3), pp. 353-363, 2001)。在向视网膜内注射已知可阻断视网膜两极和水平细胞反应的物质或已知可阻断 I_h 的物质后,这些研究比较了在由曝光于漫散白色光的亮闪光诱发的a-波和b-波后回复期的变化。该研究的作者总结出 I_h 阻断剂可减少由曝光诱发的a-波后的回复期。

发明内容

从在上述章节中讨论的对于心动过缓物质作用机制的最近公布的科学研究结果(其)可知,在心脏疾病,例如心力衰竭的治疗上,并不能期待西罗布拉啉优于扎替雷定。

然而,如下所述,已经令人惊讶地发现西罗布拉啉优于扎替雷定的原因不仅在其作用和剂量效力的药理性持续时间较长,而且更重要的是其心脏选择性更强,由此导致当与扎替雷定的治疗剂量比较时其视觉副作用减少或可以忽略。

因此,本发明第一个目的是,西罗布拉啉具有与扎替雷定本质上不同的药理性质,其可产生完全的心脏离子通道阻断,并且没有视网膜副作用或减少的副作用。在心脏疾病,例如心力衰竭的治疗上,令人意外的心脏选择性使西罗布拉啉明显优于例如扎替雷定。

本发明另一个目的是,西罗布拉啉能有效治疗或预防任何病因的心力衰竭,因此,其可降低与任何病因的心力衰竭有关的致死率及发病率。

因此,本发明是关于西罗布拉啉或其可药用盐用于治疗或预防任何病因的心力衰竭的用途。

本发明也是一种治疗或预防任何病因的心力衰竭的方法,该方法通过对需要该治疗的患者给予一种药物组合物,其包含西罗布拉啉或其可药用盐以及可药用载体。

优选实施方案

根据一项实施方案,本发明是提供环胺衍生物(+)-3-[(N-(2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基)-哌啶-3-(S)-基)-甲基]-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂蒽-2-酮(称之为西罗布拉啉),或其可药用盐的新用途。

就制备西罗布拉啉或其可药用盐而言,可参考 EP0 224 794 及其同族专利 US 5,175,157,其描述了这些化合物的化学合成法。

根据本发明另一项实施方案,在 EP0 224 794 及其同族专利 US5,175,157 描述的西罗布拉啉可药用盐中,优选西罗布拉啉的盐酸盐和溴酸盐。

更详细地说,本发明是应用西罗布拉啉或其可药用盐来制备用于治疗或预防任何病因的心力衰竭的药物组合物。

根据另一项实施方案,本发明是关于应用西罗布拉啉或其可药用盐来制备用于预防任何病因的心力衰竭的药物组合物。

根据本发明另一项实施方案,通过本发明中化合物或药物组合物的效力评估心力衰竭的治疗或预防,以减少任何病因的心力衰竭有关的致死率及发病率。

根据本发明另一项实施方案,心力衰竭的治疗或预防还包括治疗或预防心脏机能不全(cardiac insufficiency)、心脏衰竭、心脏机能不全(heart insufficiency)、心肌衰竭、心肌机能不全(myocardial insufficiency)、心肌机能不全(heart muscle insufficiency)、心肌机能不全(cardiac muscle insufficiency)、心搏出量不足、心肌衰弱(heart muscle weakness)、心肌衰弱(cardiac muscle weakness)、心脏性虚脱、心脏性昏厥、慢性心力衰竭、急性心力衰竭、心脏代偿机能障碍(heart decompensation)、心脏代偿机能障碍(cardiac decompensation)、心脏代偿机能障碍(cardial decompensation)、舒张期心力衰竭、右侧心力衰竭、收缩期心力衰竭、左心室心力衰竭、左侧心力衰竭、两心室心力衰竭和充血性心力衰竭。

根据本发明另一项实施方案，任何病因的心力衰竭是指由于任何其它病症（condition）、疾病（disease）或障碍（disorder）或其并发症所诊断出来的心力衰竭，这些其它病症、疾病或障碍例如，收缩期机能障碍，舒张期机能障碍，缺血性心脏病，其包括心肌梗塞、右心室梗塞及慢性局部缺血，冠状动脉心脏病，高血压，原发性肺部高血压，续发性肺部高血压，肺栓塞，肺动脉狭窄，慢性阻塞性肺病，限制性心肌病变，由于感染性、毒性、代谢性、家族性或未知的原因所引起的扩张性心肌病变，心肌炎，先天性异常，心动过速，严重性次于遗传性或瓣膜性病症的心室肥大症，例如三尖瓣闭锁不全、二尖瓣和/或主动脉瓣病症，心肌梗塞，甲状腺疾病和贫血症。

根据另一项实施方案，为治疗或预防心力衰竭，组合中的西罗布拉啉或其可药用盐以及存在于相同药物组合物的其它物质，例如利尿剂、强心苷、ACE(血管紧张素转化酶)抑制剂、ARB(血管紧张素受体阻断剂)、血管扩张剂、 β -阻断剂和心脏输出增强剂，或其它治疗物质(separate therapy)(所谓辅助治疗药物)的均属于本发明范围。

根据本发明另一项实施方案，可以按照任何医学可接受的方式，对患者给予在本发明中使用的药物组合物，该组合物可以仅包含西罗布拉啉或其可药用盐，或者还包含其它心力衰竭治疗剂，包括ACE抑制剂、ARB、利尿剂或强心苷。

根据本发明另一项实施方案，可以将本发明使用的包含西罗布拉啉或其可药用盐的药物组合物调制成适于口服或非肠道给药的液体制剂或冻干粉末（lyophilised powder）。在使用前，可以通过添加适合的稀释剂或其它可药用载体以重组(reconstitute)粉末。该液体制剂通常为水溶液。这些制剂特别适于口服，但是也可用于非肠道给药或包含有计量吸入器或雾化器的吹入给药。可望向该组合物中添加赋形剂，例如聚乙烯基吡咯烷酮或羟纤维素。

根据本发明另一项实施方案，可以直接经口给予液体制剂或将其装入软胶囊内。

或者，可以将成分封入胶囊内，制成片剂或制成适于口服用的糖浆。可以添加可药用固体或液体载体以增强或稳定组合物，或方便组合物的制备。载体也可以包括持续释放的物质。

根据本发明另一项实施方案，为制备药物组合物，可遵照常规的药学方法，包括研磨、混合、粒化以及就片剂剂型而言必要时的压缩，就胶囊剂型而言，可进行研磨、混合、装填。

为制备包含西罗布拉啉或其可药用盐的药物组合物，特别可以参考 EP 0 224 794 及其同族专利 US 5,175,157 与 WO 01/78699，其描述了西罗布拉啉或其可药用盐的可注射或口服液体、片剂、胶囊和栓剂制剂的例子。

根据本发明另一项实施方案，虽然本发明范围也包括活性物质西罗布拉啉或其可药用盐的胶囊、栓剂及注射剂，但是优选的盖伦制剂(galenical formulation)为片剂或液体饮用溶液。

根据本发明另一项实施方案，包含活性化合物西罗布拉啉或其可药用盐的药物组合物可使用于动物和人类。

根据本发明另一项实施方案，优选按照每天一次或多次的给药方案给予包含活性化合物西罗布拉啉或其可药用盐的药物组合物。

根据本发明另一项实施方案，当为了治疗或预防心力衰竭而用药时，优选使用剂量为 0.01 至 20 毫克/公斤体重的活性物质西罗布拉啉或其可药用盐，而且每日一次或多次给药。在这个范围内，以下剂量范围更为优选：0.05 毫克至 5 毫克/公斤体重，0.1 至 2.5 毫克/公斤体重，0.1 至 1 毫克/公斤体重，以及 0.1 至 0.75 毫克/公斤体重。

参考以下实验更详细说明本发明。

如上所述，先前研究(公布在 Archives Italiennes de Biologie, vol.137, pp.299-309, 1999 及 Vision Research, vol.39, pp.1767-1774, 1999)已建立了评估由心动过缓剂，例如扎替雷定治疗的患者所发现的副作用(视觉障碍)的实验动物模型。这些参考资料的内容，更准确地说其所描述的实验部分按照引用方式收入本文内。

这些研究是基于在正常条件下和给予扎替雷定后，从猫眼记录视网膜图(ERG)反应的测定方法。

在以下实验中，使用西罗布拉啉进行相同实验，并且与使用扎替雷定所得到的结果相比较。

为了比较在这些实验例如降低心率中药物在药理上最有效的条件下两种化合物的视觉副作用，西罗布拉啉的剂量选择为 0.75 毫克/公斤体重，扎替雷定的剂量选择为 2.5 毫克/公斤体重。剂量的选择是根据图 1 所示的结

果, 其中降低的心率对药物(空心圆: 扎替雷定; 实心圆: 西罗布拉啉) 的应用剂量作图。从图 1 可以看到, 在 2.5 毫克/公斤体重的剂量时, 使用扎替雷定可以降低约 44 % 该心率(最大作用), 在 0.75 毫克/公斤体重的剂量时, 使用西罗布拉啉可以降低约 75 % 该心率(也为最大作用)。因此, 通过选择这些剂量可以断定西罗布拉啉对于心率的药理作用优于扎替雷定的药理作用。

在与由 Gargini 等人进行的实验(公布在 Vision Research, vol.39, pp.1767-1774, 1999) 类似的一项实验中, 通过以光线刺激的时间频率为变数绘出光线刺激反应振幅的图, 评估正弦性调变发光强度时 ERG 的衰减及相位特征。该实验结果如图 2 所示, 其中空心圆为对照物反应(未注射活性物质), 实心圆为经扎替雷定剂量为 2.5 毫克/公斤体重处理(也就是, 注射) 15 分钟后的反应, 三角形为注射扎替雷定 5 小时后测得的反应。

结果证实由 Gargini 等人已经公布的结果(Vision Research, vol.39, pp.1767-1774, 1999), 正如 ERG 记录所示, 在该剂量下, 扎替雷定可减少对于 1 Hz 以上频率刺激的反应振幅, 并转移相应的相位滞后。5 小时后进行的测定确认了 5 小时后视觉反应可回复正常, 并且确认实验对于该系统不具破坏性。

图 3 表示于相同条件下, 注射 0.75 毫克/公斤体重的西罗布拉啉后进行相同实验的结果。由实验结果可清楚得知, 当以充分的降低心率有效量注射西罗布拉啉时, 可检测到并没有视觉影响。

我们可以由这些结果断定对心率可产生饱和影响的西罗布拉啉剂量对于视觉反应的影响很低。这证明了西罗布拉啉优于扎替雷定, 西罗布拉啉可产生副作用很小的药理作用, 因此在心力衰竭的治疗上西罗布拉啉很具有优越性。

在药物在减少心率上具药理有效性的条件下, 进行另一项类似实验以比较西罗布拉啉和扎替雷定的视觉副作用。该实验的目的为在另一种实验动物模型, 即大鼠的视网膜系统中比较这两种药物的视觉副作用。而且, 该实验的目的也在于, 在急性和慢性(超过两个星期)药物治疗条件中, 比较这两种药物的视觉副作用。

该实验的原则再次与由 Gargini 等人进行的实验原则相同, 其公布在 Vision Research, vol.39, pp.1767-1774, 1999。

因此, 该实验基于麻醉着色大鼠的电视网膜图(ERG)反应与所用振荡光刺激的时间频率的函数进行的测量。可通过以应用的刺激频率(高发光强度的振荡光刺激和对比的振荡光刺激)为变数对 ERG 的傅里叶变换(Fourier transform)第一振幅的测定值作图, 表示实验结果。

下述的图 4 至 7 表示于不同治疗条件下的实验结果。

图 4 表示在对照条件下(正方形和圆形)和使用 3 种不同剂量的西罗布拉啉(三角形: 0.3 毫克西罗布拉啉/公斤体重; 倒三角形: 1 毫克西罗布拉啉/公斤体重; 菱形: 3 毫克西罗布拉啉/公斤体重)的急性治疗条件下的实验结果。在注射药物 30 分钟后进行 ERG 测定。所测得的心率频率为:

对照物	每分钟 400 次脉动
西罗布拉啉治疗 0.3 毫克/公斤	每分钟 364 次脉动
西罗布拉啉治疗 1 毫克/公斤	每分钟 316 次脉动
西罗布拉啉治疗 3 毫克/公斤	每分钟 270 次脉动

图 5 表示于对照物条件下(正方形和圆形)和在使用 3 毫克/公斤体重单一剂量扎替雷定的急性治疗条件(圆形)下的实验结果。在注射该药物 30 分钟后进行 ERG 测定。所测得的心率频率为:

对照物	每分钟 428 次脉动
扎替雷定治疗 3 毫克/公斤	每分钟 333 次脉动

图 6 表示于对照物条件下(正方形)和在 2 周内每天给予 1 毫克/公斤体重单一剂量西罗布拉啉的慢性治疗条件(圆形)下的实验结果。在治疗 2 周后进行 ERG 测定。所测得的心率频率为:

对照物	每分钟 400 次脉动
西罗布拉啉治疗 1 毫克/公斤	每分钟 260 次脉动

图 7 表示于对照物条件下(圆形)和在 2 周内每天给予 3 毫克/公斤体重双剂量扎特布拉啉的慢性治疗条件(正方形)下的实验结果。治疗 2 周后进行 ERG 测定。所测定的心率频率为:

对照物	每分钟 350 次脉动
西罗布拉啉治疗 1 毫克/公斤	每分钟 285 次脉动

从实验可以断定, 在两种药物皆能有效减少心率的剂量下(可通过测定的心率频率值确认), 在急性治疗方法中(图 4 和 5 的结果), 使用西罗布拉

啉可以测定出对于ERG并没有影响,然而使用扎替雷定时,发现其对于1 Hz以上的频率刺激的反应振幅减少,并且对应的相位后移。

而且,当比较图6和7的结果可知,从应用超过两星期的慢性治疗方法得到的结果可以获得相同的结论。

以大鼠进行的实验证实了先前在猫身上所发现的结果,也就是,能有效降低心率剂量的西罗布拉啉对于视觉反应的影响可以忽略。这也再次证明了优于扎替雷定,可以在产生很小副作用时发挥其药理作用,因此在治疗心力衰竭上,西罗布拉啉具有很好的优越性。

该实验进一步证明西罗布拉啉可以有效降低心率,且不会产生视觉副作用,因此,其很适合用于急性和慢性治疗心力衰竭。

现在参考以下药物剂量配制的例子更详细说明本发明。

因此,已制备适用于人类的药物制剂,其含介于0.10与5毫克之间的活性物质。更明确地说,如以下膜包衣片剂的制剂实例所述,已制备可以以单一或多剂量型式使用的在每日给药计划中的口服片剂制剂,其含0.25毫克、0.5毫克、1毫克或2毫克的活性物质。

	实例 1	实例 2	实例 3	实例 4
	0.25 毫克剂量 毫克/膜包衣片 剂	0.5 毫克剂量 毫克/膜包衣 片剂	1 毫克剂量 毫克/膜包衣 片剂	2 毫克剂量 毫克/膜包衣 片剂
片心:				
西罗布拉啉	0.27	0.54	1.08	2.16
乳糖单水合物 (Tabletose)	56.42	56.15	82.28	164.56
微结晶状纤维素 101 型	27.45	27.45	40.38	80.76
羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	0.43	0.43	0.63	1.26
硬脂酸镁, (植物性来源)	0.43	0.43	0.63	1.26
片剂片心重量:	85.00	85.00	125.00	250.00
包衣:				
Hypromellose(Methocel 1 E5 Premium)	1.50	1.50	2.00	3.00
Macrogol 400	0.15	0.15	0.20	0.30
二氧化钛	0.75	0.75	1.00	1.50
Talkum	0.60	0.60	0.80	1.20
膜包衣片剂的重量	88.00	88.00	129.00	256.00

这些片剂可用于治疗或预防如本发明定义的心力衰竭。

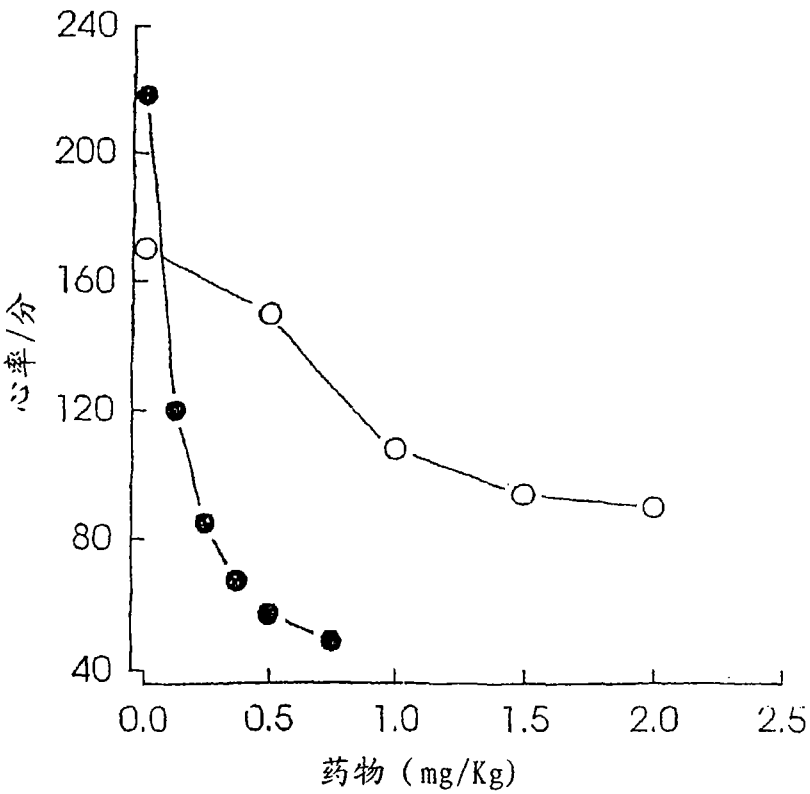


图 1

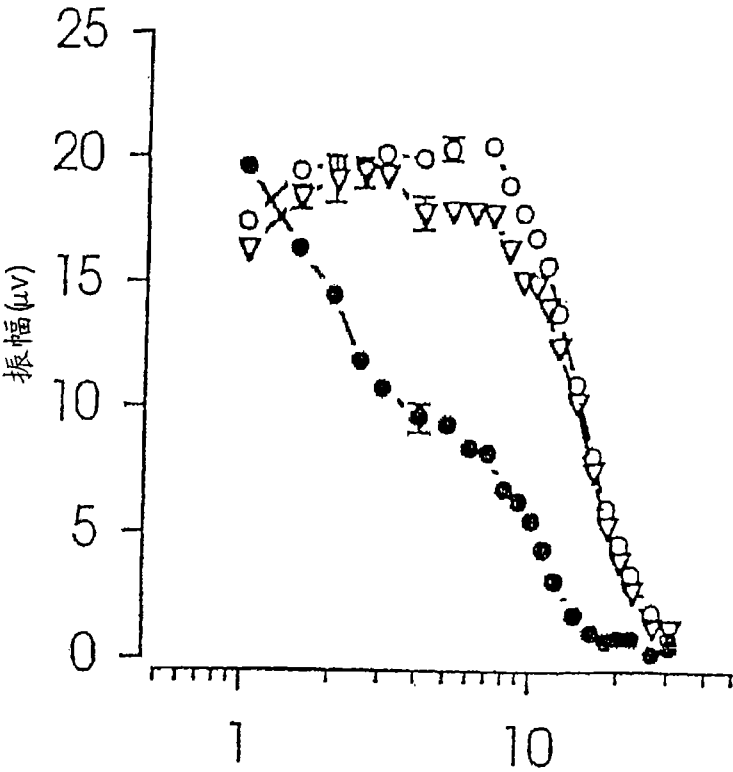


图 2

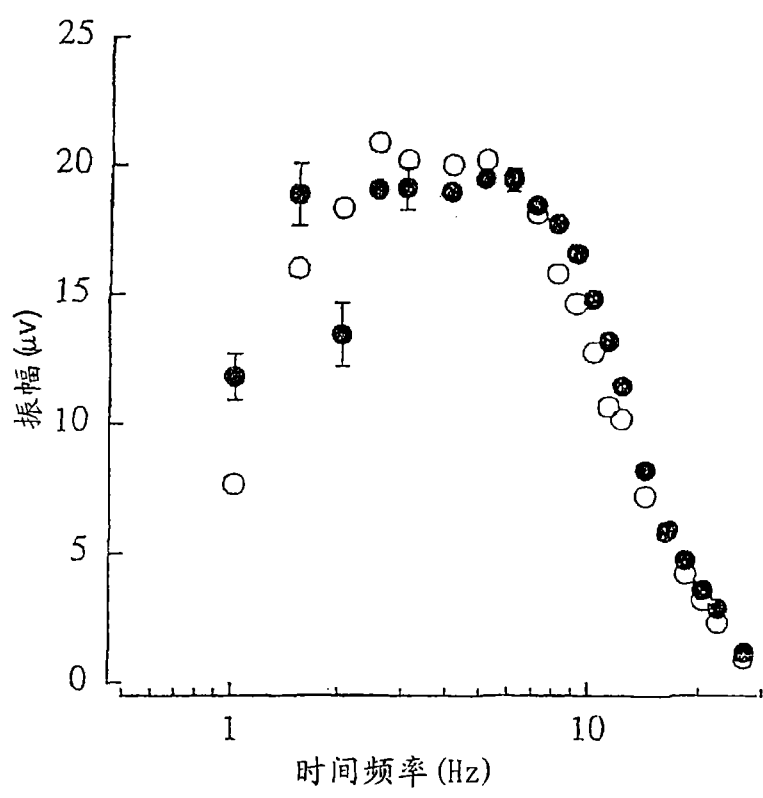


图 3

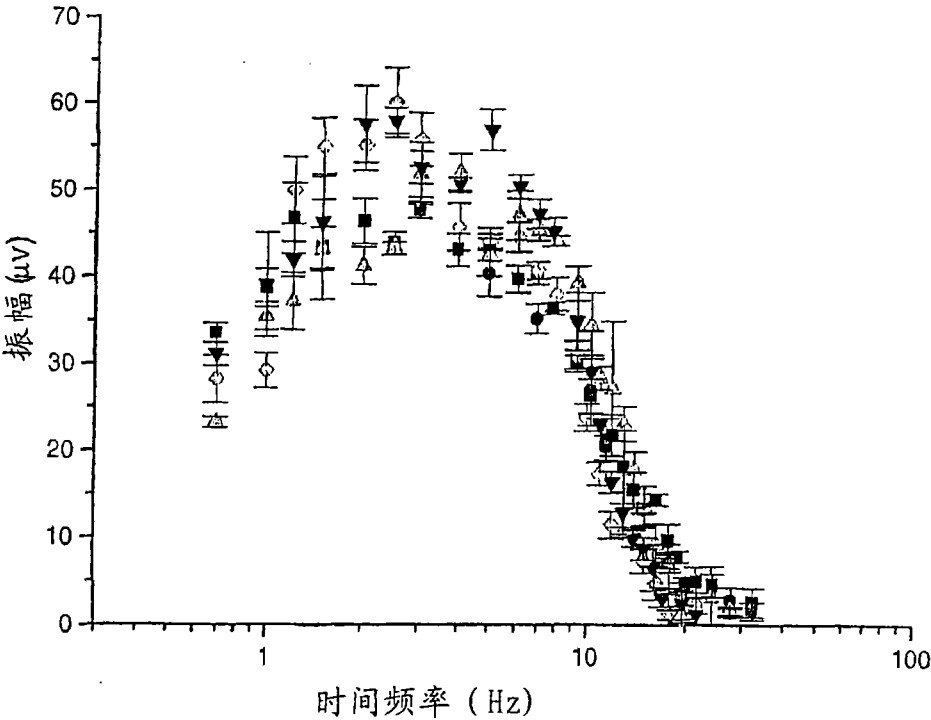


图 4

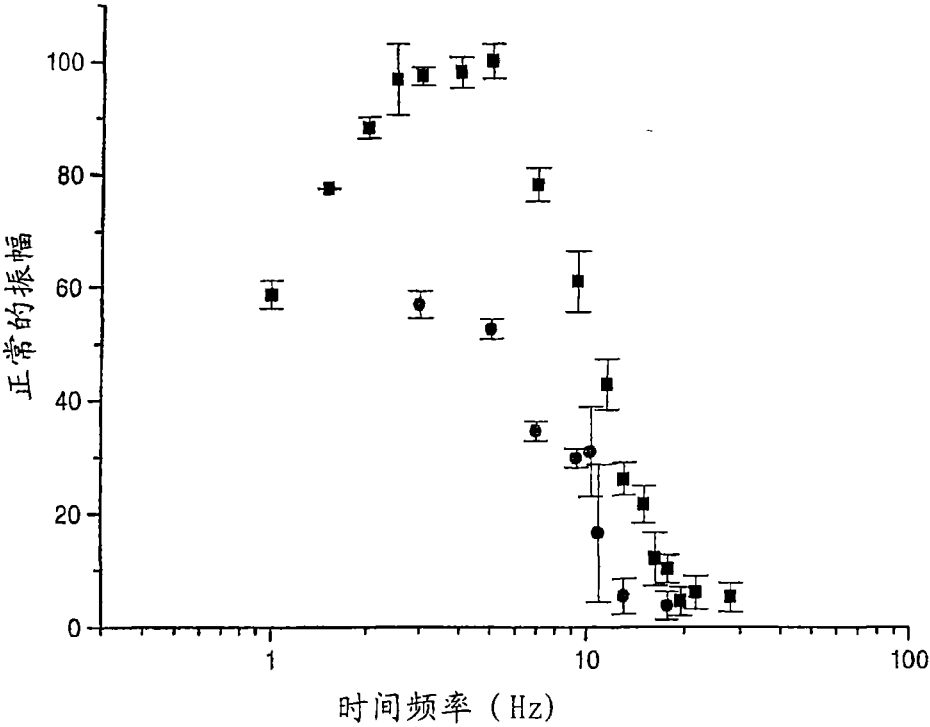


图 5

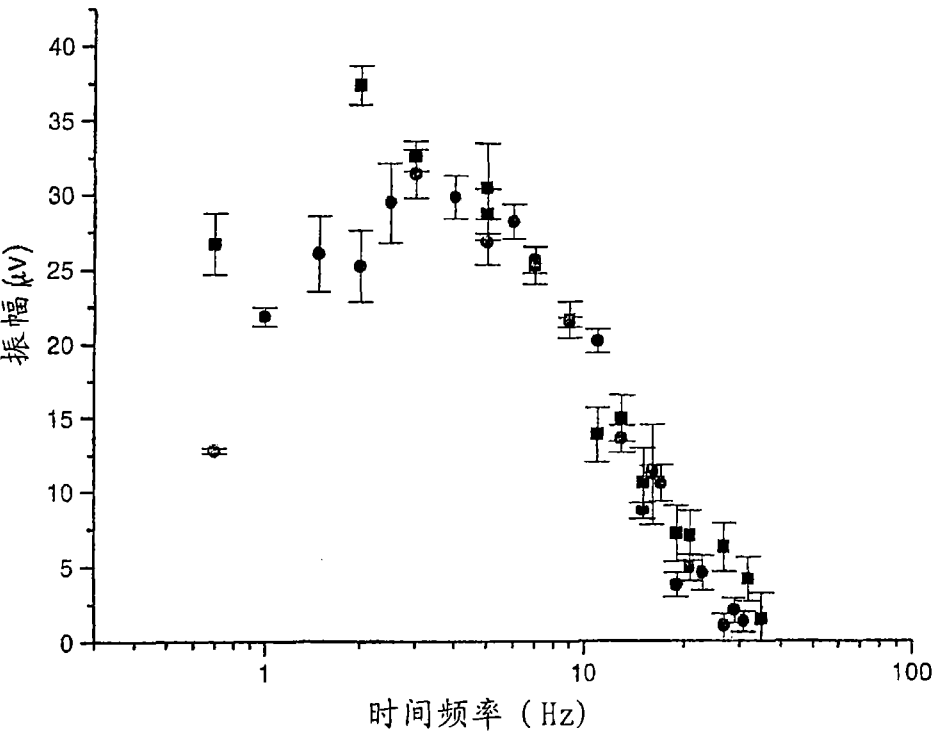


图 6

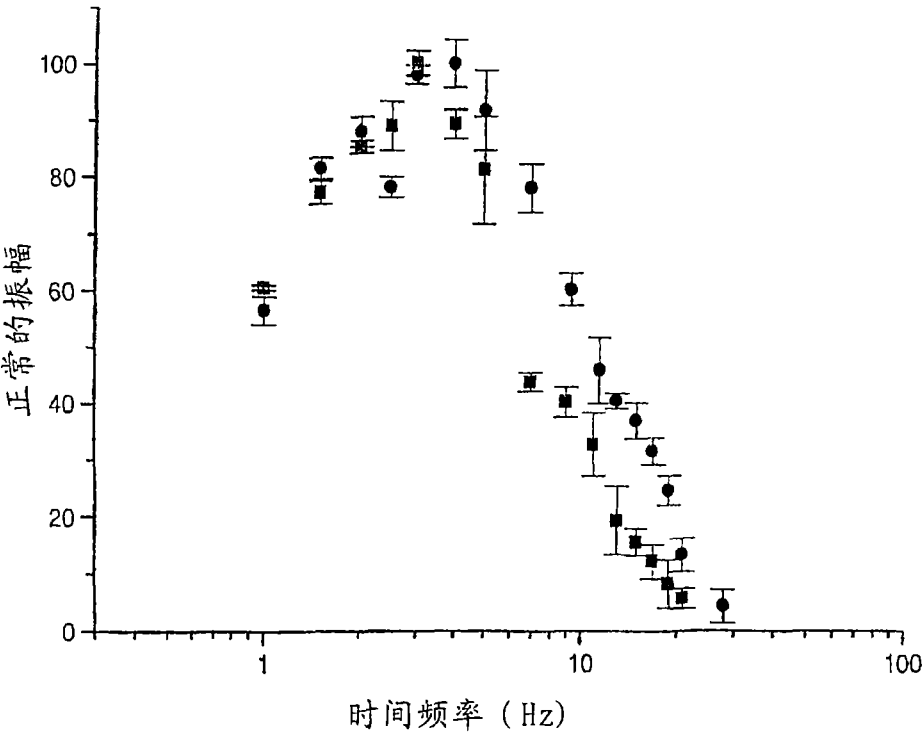


图 7