(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101102755 B
(45)授权公告日 2013.01.02

(21)申请号 200580034039.4

(22)申请日 2005.10.06

(30)优先权数据
60/617,202 2004.10.08 US
60/667,899 2005.04.01 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.04.05

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2005/035914 2005.10.06

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/041974 EN 2006.04.20

(73)专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 D·L·费尔德曼 F·C·卢福特
D·N·穆勒 R·L·韦布

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 隋晓平

(51)Int.Cl.
A61K 31/00(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)
A61K 31/451(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/401(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)　（续）

(56)对比文件

US 6716875 B1,2004.04.06,第1纵栏第15－34行,第2纵栏第54行至第3纵栏第18行,第4纵栏第1－8行、第49－65行.

WO 02/40007 A1,2002.05.23,说明书第1页化学式I以及第二段.

WO 2004/002549 A1,2004.01.08,说明书第1页第1段,第6页第3段至第8页第1段,第8页最后一段至第9页第5段,第10页第3、5段.

WO 2002/043807 A1,2002.06.06,说明书第1页第2段,第4页第2段至第5页第4段,第6页最后一段至第7页第1段,第7页第4段.

Peter F. Mento, William F. Holt, William R. Murphy, and BarryM. Wilkes. Combined Renin and Converting Enzyme Inhibition in Rats.Hypertensionvol.13 no. 6.1989,vol.13(no. 6),第714页.

Alice Stanton, Chris Jensen, Juerg Nussberger, Eoin OBrien.Blood Pressure Lowering in Essential Hypertension With anOral Renin Inhibitor, Aliskiren. Hypertensionvol.42 no. 6.2003,vol.42(no. 6),第1141页右纵栏最后一段.

Sean W. Murphy.Diastolic Dysfunction. Current treatment options in cardiovascular medicinevol. 6 no.1.2004,vol. 6(no.1),第61页右栏最后一段.

Zhang Q. et al..Comparative effects of three sites of renin-angiotensinblockade on the regression of left ventricular hypertrophy inspontaneously hypertensive rats.American Journal of Therapeuticsvol. 4 no. 5-6.1997,vol. 4(no. 5-6),全文.

Maibaum J. et al..Renin inhibitors as novel treatments for cardiovasculardisease.Expert opinion on therapeutic patentsvol. 13 no. 5.2003,vol. 13(no. 5),第594页左纵栏第4段,第599页左纵栏第1、2段.

审查员 肖西祥

权利要求书 2 页　说明书 21 页　附图 2 页

(54)发明名称

肾素抑制剂在制备预防或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的药物中的用途

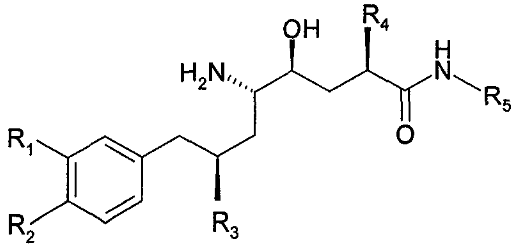
(57)摘要

本发明涉及治疗有效量的肾素抑制剂或其可药用盐单独或与(i)ACE抑制剂或其可药用盐,或者(ii)血管紧张素II受体阻断剂或其可药用盐组合在制备用于预防、明显延迟进程或治疗温血动物舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的药物中的用途。

[转续页]

[接上页]
(51)Int.Cl.
A61P 9/00(2006.01)

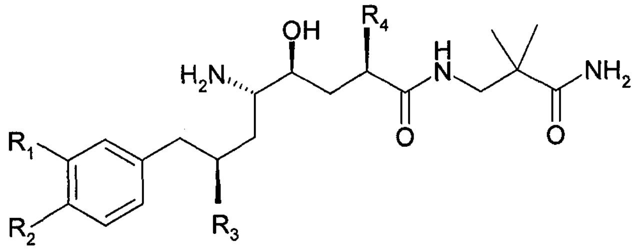
1. 肾素抑制剂或其可药用盐在制备用于预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的药物中的用途，其中肾素抑制剂选自式 (III) 化合物，或其可药用盐，所述式 (III) 化合物结构如下 :



(III)

其中 R_1 是 3- 甲氧基丙基氧基 ;R_2 是甲氧基 ;R_3 和 R_4 独立地是异丙基 ；并且 R_5 是 $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ 烷基。

2. 权利要求 1 的用途，其中肾素抑制剂为具有式 (IV) 的式 (III) 化合物或其可药用盐 :

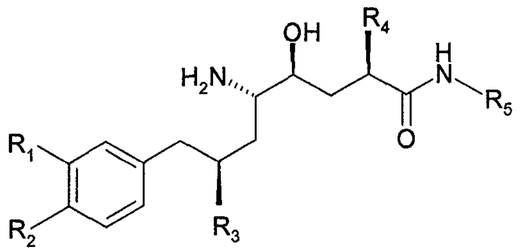


(IV)

其中 R_1 是 3- 甲氧基丙基氧基 ;R_2 是甲氧基 ;并且 R_3 和 R_4 是异丙基。

3. 权利要求 2 的用途，其中式 (IV) 化合物是其半富马酸盐形式。

4. 肾素抑制剂或其可药用盐与 (I) 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂或其可药用盐、或者 (II) 血管紧张素 II 受体阻断剂或其可药用盐的组合在制备用于预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的药物中的用途，其中肾素抑制剂选自式 (III) 化合物，或其可药用盐，其中所述式 (III) 化合物结构如下 :

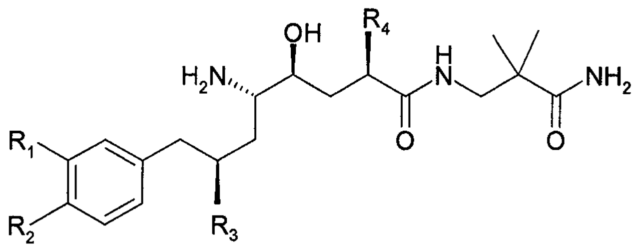


(III)

其中 R_1 是 3- 甲氧基丙基氧基 ;R_2 是甲氧基 ;R_3 和 R_4 独立地是异丙基 ;

并且 R_5 是 $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ 烷基。

5. 权利要求 4 的用途，其中肾素抑制剂为具有式 (IV) 的式 (III) 化合物或其可药用盐 :



(IV)

其中 R_1 是 3- 甲氧基丙基氧基 ;R_2 是甲氧基 ;并且 R_3 和 R_4 是异丙基。

6. 权利要求 5 的用途,其中式 (IV) 化合物是其半富马酸盐形式。

7. 权利要求 4 至 6 中任意一项的用途,其中 ACE 抑制剂选自贝那普利和依那普利。

8. 权利要求 4 至 6 中任意一项的用途,其中血管紧张素 II 受体阻断剂是缬沙坦或其可药用盐。

肾素抑制剂在制备预防或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的药物中的用途

[0001] 天然酶肾素从肾进入血液，在血液中影响血管紧张素原的裂解，释放的十肽血管紧张素 I，随后，该十肽血管紧张素 I 在肺、肾和其它器官中被裂解以形成八肽血管紧张素原 II。八肽直接通过动脉血管收缩和间接通过从肾上腺释放钠离子保持激素醛固酮来升高血压，该过程中伴有细胞外液量的增加。该血压升高可以归因于血管紧张素 II 的作用。肾素的酶活性抑制剂引起血管紧张素 I 形成的减少。因此，产生了更少量的血管紧张素 II。活性肽激素的浓度降低是例如肾素抑制剂的低血压作用的直接原因。

[0002] 进一步的评价表明肾素抑制剂可以用于更广泛的临床适应证。

[0003] 现在令人惊奇地发现肾素抑制剂通过控制血压和血量可以用于治疗舒张功能障碍和舒张性心力衰竭。更令人惊奇的是，发现肾素抑制剂延迟左心室肥大的发作或者甚至逆转其进程，并且通过抑制促纤维化的血管紧张素 II 的水平抑制心脏纤维化增加。

[0004] 因此，本发明涉及预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的方法，该方法包括给温血动物施用治疗有效量的肾素抑制剂或其可药用盐。

[0005] 本文中所称的舒张功能障碍指的是心脏肌肉（心肌）的异常机械性能并且包括异常的 LV 舒张扩张性、充盈损伤 (impaired filling) 和舒张期减慢和延迟（不管射血分数 (ejection fraction) 是正常还是降低以及患者无症状还是有症状）。无症状的舒张功能障碍指的是具有正常射血分数和异常的 LV 充盈的回声多普勒图的无症状患者（其在例如患有高血压性心脏病的患者中常见）。

[0006] 因此，具有高血压性左心室肥大以及超声心动图显示正常射血分数和异常左心室充盈的无症状患者可以被认为是患有舒张功能障碍。

[0007] 如果该患者表现出努力耐受不良 (effort intolerance) 和呼吸困难，特别是如果有静脉性充血和肺水肿的迹象，该病将更适合应用术语舒张性心力 衰竭描述。该术语类似于在患有 LV 收缩功能障碍的无症状或有症状的患者中使用的术语，并且其促进了病理生理学、诊断和治疗方案的应用，其中包括患有 LV 功能障碍的所有患者（不管是否具有症 状）(William H.Gaasch 和 Michael R.Zile，Annu.Rev.Med.2004,55 :373-94 ;Gerard P.Aurigemma，William H.Gaasch，N.Engl.J.Med.2004,351 :1097-105)。

[0008] 另外，为了心脏有效泵血，LV 必须能够接受血液（来自左心房）进入其腔以便接下来泵入主动脉。容纳来自左心房的血液部分取决于对于血液的流入 LV 能舒张和膨胀的程度。有时 LV 不能膨胀到足以容纳来自左心房的血量，而引起 LV 的充盈（血液）损伤。这种情况的发生归因于心肌的机械功能障碍。其引起异常的（低的）射血分数，即 LV 中实际泵出的血液分数。

[0009] 在引起舒张功能障碍和舒张性心力衰竭的因素中，未受控制的高血压和液体潴留是突出的因素。已知肾素抑制剂至少能和血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断剂 (ARB，也称为 AT_1 受体拮抗剂）一样有效地降低血压，因此表明舒张功能障碍发展的发作延迟归因于它们的抗高血压作用。此外，因为肾素抑制剂有效地调节血管紧张素 II 的生成，预期醛固酮水平也会降低并且因此肾素抑制剂也可以限制液体潴留。基于肾素

血管紧张素系统（RAS）阻断剂、特别是肾素抑制剂的抗纤维化特性，该物质可以抑制 LV 肥大的发展并且可以通过抑制促纤维化的血管紧张素 II 的水平来抑制心脏纤维化增加。

[0010] 另外，已经显示肾素抑制剂和（i）ACE 抑制剂或（ii）血管紧张素 II 受体阻断剂的组合与每个单一治疗组分单独应用相比具有增加的或协同的治疗作用。

[0011] 因此，本发明进一步涉及预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的方法，该方法包括给温血动物施用治疗有效量的肾素抑制剂或其可药用盐与下列物质的组合：

[0012] （i）ACE 抑制剂或其可药用盐；或

[0013] （ii）血管紧张素 II 受体阻断剂或其可药用盐。

[0014] 通过下面的描述和所附的权利要求，本发明的其它目标、特征、优点和方面对于本领域的技术人员将是显而易见的。应该理解的是，尽管指明 了本发明的优选实施方案，但是下面的描述、所附的权利要求和特定的实施例仅用来说明本发明。通过阅读下面的内容，在公开的本发明的宗旨和范围内的各种改变和修饰对于本领域的技术人员将是显而易见的。缩略语为本领域众所周知的。

[0015] 下面列出的是本文中用于描述本发明某些方面的多种术语的定义。但是，本文中使用的定义和缩略语是本领域众所周知的并且除非在特定的情况下另有限制，否则这些术语适用于整个说明书。

[0016] 术语“预防”指的是预防性施用于健康患者以防止本文中所述的病症的发展。另外，术语“预防”意思为预防性施用于处于待治疗病症的前期的患者。

[0017] 本文中使用的术语“明显延迟进程”指的是施用于处于待治疗疾病的前期的患者，其中患者被诊断为处于相应病症的前形式。

[0018] 术语“治疗”理解为以抵抗疾病、病症或障碍为目的的对患者的处理和照顾。

[0019] 术语“治疗有效量”指的是研究人员或临床医生探索的将引起组织、系统或动物（包括人类）的需要的生物或医学响应的药物或治疗剂的量。

[0020] 本文中使用的术语“协同的”指的是应用本发明的方法、组合和药物组合物所获得的作用大于由分别应用单独的方法和包含本发明活性成分的组合物所产生的作用的和。

[0021] 术语“温血动物或患者”在本文中可以交换使用并且包括但是不限于人、狗、猫、马、猪、牛、猴、兔、小鼠和实验动物。优选的哺乳动物是人。

[0022] 术语“可药用盐”指的是可以根据本领域中众所周知的方法制备的药物工业中经常使用的无毒的盐。

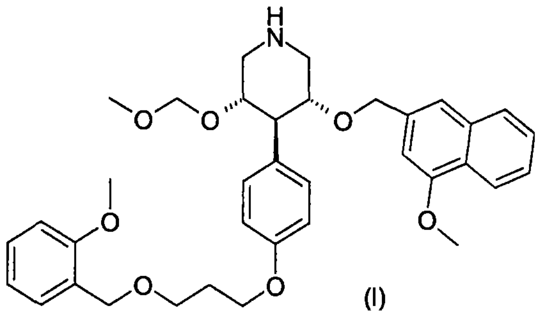
[0023] 术语肾素抑制剂、特别是阿利吉仑与 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂或它们各自的可药用盐的“组合”指的是组分可以作为药物组合物一起施用或作为相同、单位剂量形式的部分施用。组合也包括分别施用肾素抑制剂（特别是阿利吉仑）或其可药用盐以及 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂或它们各自的可药用盐，但是其作为同一治疗方案的部分。 如果分别施用组分，尽管如果需要也可以在基本相同的时间施用，但是并不必须如此。因此，组合也指例如作为分剂量或剂量形式施用肾素抑制剂（特别是阿利吉仑）或其可药用盐以及 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂或它们各自的可药用盐，但是要同时施用。组合也包括在不同时间并以任何顺序分别施用。

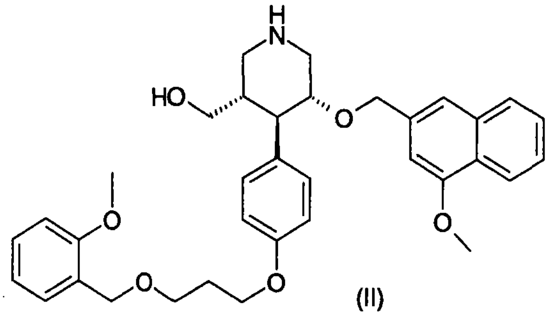
[0024] 本发明使用的肾素抑制剂是在体内具有肾素抑制活性的任何肾素抑制剂并且

因此可作为药物应用,例如作为预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的治疗剂。特别的是,本发明涉及在美国专利 No.5,559,111、No.6,197,959 和 No.6,376,672 中公开的肾素抑制剂,其全部内容并入本文作为参考。

[0025] 肾素抑制剂包括具有不同结构特征的化合物。如,应该提及的化合物选自地特吉仑(化学名:[1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-脯氨酰基-L-苯丙氨酰基-N-[2-羟基-5-甲基-1-(2-甲基丙基)-4-[[[2-甲基-1-[[(2-吡啶基甲基)氨基]羰基]丁基]氨基]羰基]己基]-N-α-甲基-L-组氨酰胺;特拉吉仑(化学名:[R-(R*,S*)]-N-(4-吗啉基羰基)-L-苯丙氨酰基-N-[1-(环己基甲基)-2-羟基-3-(1-甲基乙氧基)-3-氧代丙基]-S-甲基-L-半胱氨酰胺和占吉仑(化学名:[1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(环己基甲基)-2,3-二羟基-5-甲基己基]-α-[[2-[[(4-甲基-1-哌嗪基)磺酰基]甲基]-1-氧代-3-苯基丙基]-氨基]-噻唑丙酰胺,优选它们各自的盐酸盐。

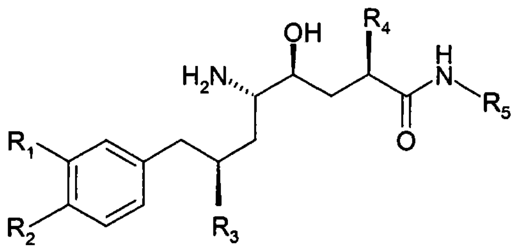
[0026] 本发明优选的肾素抑制剂包括式(I)的RO66-1132和式(II)的RO66-1168,或它们各自的可药用盐

[0027]  (I) 和

 (II)

[0028] 特别的是,本发明涉及肾素抑制剂,其为式(III)的δ-氨基-γ-羟基-ω-芳基-链烷酸酰胺衍生物或其可药用盐

[0029]



(III)

[0030] 其中 R_1 是卤素、C_{1-6} 卤烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基氧基或 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基;R_2 是卤素、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;R_3 和 R_4 独立地是支链 C_{3-6} 烷基;并且 R_5 是环烷基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 羟基烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰氧基-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氨基烷基、C_{1-6} 烷

基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 二烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 烷酰基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基、HO(O)C-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基 -O-(O)C-C_{1-6} 烷基、H_2N-C(O)-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基 -HN-C(O)-C_{1-6} 烷基或 (C_{1-6} 烷基 $)_2$N-C(O)-C_{1-6} 烷基。

[0031] 作为烷基，R_1 可以是直链或支链的并且优选包含 1 至 6 个碳原子，特别是 1 或 4 个碳原子。实例为甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、戊基以及己基。

[0032] 作为卤烷基，R_1 可以是直链或支链的并且优选包含 1 至 4 个碳原子，特别是 1 或 2 个碳原子。实例为氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2- 氯乙基以及 2,2,2- 三氟乙基。

[0033] 作为烷氧基，R_1 和 R_2 可以是直链或支链的并且优选包含 1 至 4 个碳原子。实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基、戊氧基以及己氧基。

[0034] 作为烷氧基烷基，R_1 可以是直链或支链的。烷氧基优选包含 1 至 4 个碳原子并且特别是 1 或 2 个碳原子，并且烷基优选为包含 1 至 4 个碳原子。实例为甲氧基甲基、2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基、4- 甲氧基丁基、5- 甲氧基戊基、6- 甲氧基己基、乙氧基甲基、2- 乙氧基乙基、3- 乙氧基丙基、4- 乙氧基丁基、5- 乙氧基戊基、6- 乙氧基己基、丙氧基甲基、丁氧基甲基、2- 丙氧基乙基以及 2- 丁氧基乙基。

[0035] 作为 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基氧基，R_1 可以是直链或支链的。烷氧基优选包含 1 至 4 个碳原子并且特别是 1 或 2 个碳原子，并且烷基氧基优选包含 1 至 4 个碳原子。实例为甲氧基甲基氧基、2- 甲氧基乙基氧基、3- 甲氧基丙 基氧基、4- 甲氧基丁基氧基、5- 甲氧基戊基氧基、6- 甲氧基己基氧基、乙氧基乙基氧基、3- 乙氧基丙基氧基、4- 乙氧基丁基氧基、5- 乙氧基戊基氧基、6- 乙氧基己基氧基、丙氧基甲基氧基、丁氧基甲基氧基、2- 丙氧基乙基氧基和 2- 丁氧基乙基氧基。

[0036] 在优选的实施方案中，R_1 是甲氧基 $-C_{1-4}$ 烷基氧基或乙氧基 $-C_{1-4}$ 烷基氧基，并且 R_2 优选为甲氧基或乙氧基。特别优选的是式 (III) 化合物，其中 R_1 是 3- 甲氧基丙基氧基并且 R_2 是甲氧基。

[0037] 作为支链烷基，R_3 和 R_4 优选包含 3 至 6 个碳原子。实例为异丙基、异丁基和叔丁基以及戊基和己基的支链异构体。在优选的实施方案中，式 (III) 化合物中的 R_3 和 R_4 分别为异丙基。

[0038] 作为环烷基，R_5 可以优选包含 3 至 8 个环碳原子，特别优选 3 或 5 个。一些实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代，该取代基例如烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、杂环基等。

[0039] 作为烷基，R_5 可以是直链或支链的烷基形式并且优选包含 1 至 6 个碳原子。烷基的实例在上文中列出。优选的是甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0040] 作为 C_{1-6} 羟基烷基，R_5 可以是直链或支链的并且优选包含 2 至 6 个碳原子。一些实例为 2- 羟基乙基、2- 羟基丙基、3- 羟基丙基、2-、3- 或 4- 羟基丁基、羟基戊基和羟基己基。

[0041] 作为 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基，R_5 可以是直链或支链的。烷氧基优选包含 1 至 4 个碳原子并且烷基优选 2 至 4 个碳原子。一些实例为 2- 甲氧基乙基、2- 甲氧基丙基、3- 甲氧基

丙基、2-、3- 或 4- 甲氧基丁基、2- 乙氧基乙基、2- 乙氧基丙基、3- 乙氧基丙基以及 2-、3- 或 4- 乙氧基丁基。

[0042] 作为 C_{1-6} 烷酰氧基 -C_{1-6} 烷基，R_5 可以是直链或支链的。烷酰氧基优选包含 1 至 4 个碳原子并且烷基优选 2 至 4 个碳原子。一些实例为甲酰氧基甲基、甲酰氧基乙基、乙酰氧基乙基、丙酰氧基乙基和丁酰氧基乙基。

[0043] 作为 C_{1-6} 氨基烷基，R_5 可以是直链或支链的并且优选包含 2 至 4 个 C 原子。一些实例为 2- 氨基乙基、2- 或 3- 氨基丙基和 2-、3- 或 4- 氨基丁基。

[0044] 作为 C_{1-6} 烷基氨基 -C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 二烷基氨基 -C_{1-6} 烷基，R_5 可以是直链或支链的。烷基氨基优选包含 C_{1-4} 烷基并且烷基优选具有 2 至 4 个碳原子。一些实例为 2- 甲基氨基乙基、2- 二甲基氨基乙基、2- 乙基氨基乙基、2- 乙基氨基乙基、3- 甲基氨基丙基、3- 二甲基氨基丙基、4- 甲基氨基丁基和 4- 二甲基氨基丁基。

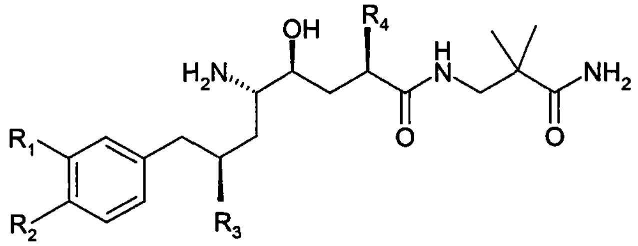
[0045] 作为HO(O)C-C_{1-6}烷基，R_5可以是直链或支链的并且烷基优选包含2至4个碳原子。一些实例为羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基和羧基丁基。

[0046] 作为 C_{1-6} 烷基 -O-(O)C-C_{1-6} 烷基，R_5 可以是直链或支链的并且烷基优选互相独立地包含 1 至 4 个碳原子。一些实例为甲氧基羰基甲基、2- 甲氧基羰基乙基、3- 甲氧基羰基丙基、4- 甲氧基羰基丁基、乙氧基羰基甲基、2- 乙氧基羰基乙基、3- 乙氧基羰基丙基和 4- 乙氧基羰基丁基。

[0047] 作为 H_2N-C(O)-C_{1-6} 烷基，R_5 可以是直链或支链的并且烷基优选包含 2 至 6 个碳原子。一些实例为脲基甲基、2- 脲基乙基、2- 脲基 -2,2- 二甲基乙基、2- 或 3- 脲基丙基、2-、3- 或 4- 脲基丁基、3- 脲基 -2- 甲基丙基、3- 脲基 -1,2- 二甲基丙基、3- 脲基 -3- 乙基丙基、3- 脲基 -2,2- 二甲基丙基、2-、3-、4- 或 5- 脲基戊基、4- 脲基 -3,3- 或 -2,2- 二甲基丁基。

[0048] 因此，优选式 (III) 的 δ - 氨基 - γ - 羟基 - ω - 芳基 - 链烷酸酰胺衍生物或其可药用盐，其具有下式：

[0049]



(IV)

[0050] 其中，R_1 是 3- 甲氧基丙基氧基；R_2 是甲氧基；且 R_3 和 R_4 是异丙基；化学定义为 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3- 氨基 -2,2- 二甲基 -3- 氧代丙基)-2,7- 二 (1- 甲基乙基)-4- 羟基 -5- 氨基 -8-[4- 甲氧基 -3-(3- 甲氧基 - 丙氧基) 苯基] 辛酰胺，也称为阿利吉仑。

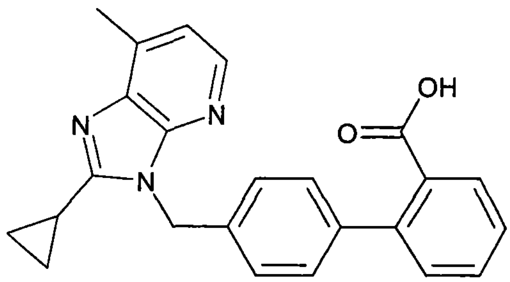
[0051] 术语“阿利吉仑”，如果不特别定义，应当理解为其游离碱和盐，特别为其可药用盐，最优选其半富马酸盐。

[0052] 血管紧张素 II 受体阻断剂被理解为是那些可以与血管紧张素 II 受体的 AT_1- 受体亚型结合但不引起受体活化的活性剂。由于 AT_1 受体的阻断，这些拮抗剂可以例如用作抗高血压剂。

[0053] 可以用于本发明的组合中的适合的血管紧张素 II 受体阻断剂包括具有不同结构

特征的 AT_1 受体拮抗剂，优选具有非肽类结构的 AT_1 受体拮抗剂。例如，应该提及的化合物选自缬沙坦 (EP 443983)、氯沙坦 (EP 253310)、坎地沙坦 (EP 459136)、依普罗沙坦 (EP 403159)、厄贝沙坦 (EP 454511)、奥美沙坦 (EP 503785)、他索沙坦 (EP 539086)、替米沙坦 (EP 522314)、具有名称 E-4177 的下式化合物

[0054]

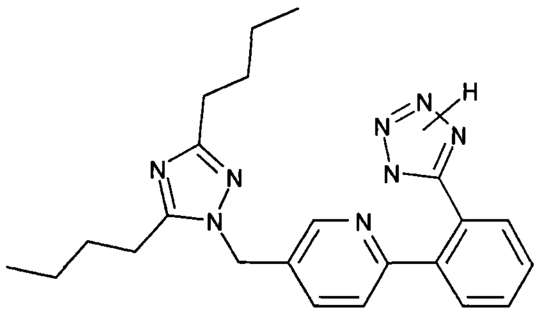


(V)

、

[0055] 具有名称 SC-52458 的下式化合物

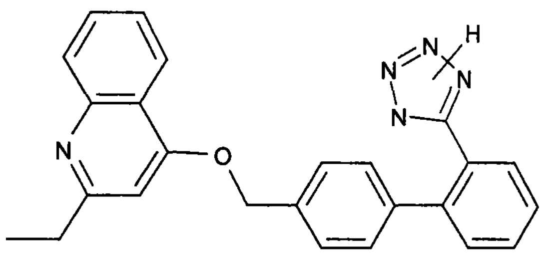
[0056]



(VI)

[0057] 以及具有名称 ZD-8731 的下式化合物

[0058]



(VII)

[0059] 或它们各自的可药用盐。

[0060] 优选的 AT_1 受体拮抗剂为那些已经上市的试剂，最优选的是缬沙坦，或其可药用盐。

[0061] ACE 抑制剂对血管紧张素 I 酶降解为血管紧张素 II 的中断是调节血压的成功的变通方案并且因此也为高血压的治疗提供了治疗方法。

[0062] 适合应用于本发明的组合中的 ACE 抑制剂是例如选自下列的化合物：阿拉普利、贝那普利、贝那普利拉、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫维普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利和群多普利，或它们各自的可药用盐。

[0063] 优选的 ACE 抑制剂为那些上市的试剂，最优选的是贝那普利和依那普利。

[0064] 本发明的组合优选包括肾素抑制剂，例如阿利吉仑，特别是其半富马酸盐形式，以及 ACE 抑制剂，例如贝那普利或依那普利，或血管紧张素 II 受体阻断剂，例如缬沙坦，或它

们各自的可药用盐。

[0065] 本发明的组合最优选包含阿利吉仑，特别是其半富马酸盐形式以及缬沙坦或其可药用盐。

[0066] 如上所述，组合的化合物可以作为其可药用盐存在。如果这些化合物具有例如至少一个碱性中心，例如氨基，那么它们可以形成其酸加成盐。类似的，具有至少一个酸性基团（例如 COOH）的化合物可以和碱形成盐。

[0067] 如果化合物包含例如羰基和氨基，其可以进一步形成相应的内盐。

[0068] 相应的活性成分或可药用盐也可以以溶剂化物的形式使用，例如水合物或包含如在其结晶过程中使用的其它溶剂的溶剂化物。

[0069] 另外，本发明提供了用于预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的包含肾素抑制剂或其可药用盐，优选半富马酸盐形式的阿利吉仑以及可药用载体的药物组合物。

[0070] 另一方面，本发明进一步提供了用于预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的包含肾素抑制剂或其可药用盐（优选半富马酸盐形式的阿利吉仑），与

[0071] (I)ACE 抑制剂（优选贝那普利或依那普利）或它们各自的可药用盐；或

[0072] (II) 血管紧张素 II 受体阻断剂（优选缬沙坦）或其可药用盐；以及可药用载体组合的药物组合物。

[0073] 如上所公开的，肾素抑制剂（特别是阿利吉仑，优选为以其半富马酸盐形式）单独或与 ACE 抑制剂（例如贝那普利或依那普利）或血管紧张素 II 受体阻断剂（例如缬沙坦）或它们各自的可药用盐组合可以作为药物组合物联合施用。这些组分可以以任何常规的剂量形式一起施用，也经常与可药用载体或稀释剂一起施用。

[0074] 本发明的药物组合物是那些适合给哺乳动物（包括人）肠道施用（例如口服或直肠施用）、经皮施用和非肠道施用的药物组合物。对于口服施用，药物组合物包含肾素抑制剂（特别是阿利吉仑，优选为以其半富马酸盐形式）单独或与 ACE 抑制剂（例如贝那普利或依那普利）或血管紧张素 II 受体阻断剂（例如缬沙坦）或它们各自的可药用盐组合的药物组合物可以为下列形式：溶液剂、混悬剂、片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、微乳剂、单位剂量包装等。优选包含活性成分和以下物质的片剂和明胶胶囊：a) 稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和／或甘氨酸；b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或钙盐和／或聚乙二醇；对片剂而言也包括 c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和／或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要，还包括 d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物；和／或 e) 吸附剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。注射组合物优选含水等渗溶液剂或混悬剂，并且栓剂方便地从脂肪乳剂或混悬剂制备。

[0075] 所述组合物可以是灭菌的和／或包含添加剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和／或缓冲剂。另外，也包含其它在治疗上有价值的物质。所述组合物分别通过常规的混合、制粒或包衣方法制备，并且包含约 0.1-90％、优选为约 1-80％的活性成分。

[0076] 活性成分的剂量取决于多种因素，例如施用方式、恒温动物的种属、年龄和／或个体情况。

[0077] 本发明的药物组合物的活性成分的剂量优选为治疗有效量，特别是可商购的剂

量。

[0078] 通常，在口服施用的情况下，例如对于体重约 75kg 的患者，估计每日大约的剂量为约 1mg 至约 360mg。

[0079] 例如，给体重约 75kg 的温血动物（包括人类）施用阿利吉仑的剂量，特别是在例如降低血压中能有效抑制肾素活性的剂量是约 3mg 至约 3g，优选约 10mg 至约 1g，例如 20 至约 200mg/ 人 / 天，优选分为 1 至 4 个单剂量，该单剂量可以例如是相同大小的。通常，儿童的剂量是成人的一半。每个个体需要的剂量可以例如通过测定活性成分的血清浓度来监控并且调整至最佳水平。单剂量包含例如每个成年患者 75mg、150mg 或 300mg。

[0080] 在 ACE 抑制剂的情况中，ACE 抑制剂优选的剂量单位形式是例如包含以下物质的片剂或胶囊剂：约 5mg 至约 20mg，优选 5mg、10mg、20mg 或 40mg 的贝那普利；约 6.5mg 至约 100mg，优选 6.25mg、12.5mg、25mg、50mg、75mg 或 100mg 的卡托普利；约 2.5mg 至约 20mg，优选 2.5mg、5mg、10mg 或 20mg 依那普利；约 10mg 至约 20mg，优选 10mg 或 20mg 的福辛普利；约 2.5mg 至约 4mg，优选 2mg 或 4mg 的培哚普利；约 5mg 至约 20mg，优选 5mg、10mg 或 20mg 的奎那普利；约 1.25mg 至约 5mg，优选 1.25mg、2.5mg 或 5mg 的雷米普利。优选每天施用三次。

[0081] 血管紧张素 II 受体阻断剂，例如缬沙坦是以适合的剂量单位形式，例如胶囊剂或片剂应用的，并且包含治疗有效量的血管紧张素 II 受体阻断剂，例如约 20mg 至约 320mg 的缬沙坦，其可以应用于患者。活性成分的应用可以每天至多三次，开始时，如日剂量为 20mg 或 40mg 血管紧张素 II 受体阻断剂，例如缬沙坦，然后增加至每天 80mg 并且进一步增加至每天 160mg，最后至多每天 320mg。优选血管紧张素 II 受体阻断剂，例如缬沙坦每天应用一次或两次，其剂量分别为 80mg 或 160mg。可以例如在早晨、中午或晚上施用相应的剂量。

[0082] 以上剂量包括治疗有效量的本发明活性成分。

[0083] 因此本发明涉及可以分别施用化合物的组合以预防、明显延迟进程或治疗的方法，本发明也涉及将单独的药物组合物组合成药盒的形式。药盒可以包含例如两个单独的药物组合物：(1) 包含肾素抑制剂（特别是阿利吉仑）或其可药用盐以及可药用载体或稀释剂的组合物；以及 (2) 包含 ACE 抑制剂（例如贝那普利或依那普利）或血管紧张素 II 受体阻断剂（例如缬沙坦）或 它们各自的可药用盐，以及可药用载体或稀释剂的组合物。(1) 和 (2) 的量是当分别联合施用时获得有益的治疗作用的量。该药盒包含用于容纳分开的组合物的容器例如分开的瓶子或分开的铝箔包装，其中每一容器包含含有例如 (1) 或 (2) 的多种剂型（例如片剂）。或者，不用将含有活性分成的剂型分开，该药盒可以包含分开的容器，每个容器中包含完整的包装，该包装包含分开的剂型。该类型的药盒的实例是泡罩包装，其中每个单独的泡罩包含两种（或多种）片剂、包含药物组合物 (1) 的一种（或多种）片剂以及包含药物组合物 (2) 的第二种（或多种）片剂。典型的药盒包含施用分开的组分的说明书。当分开的组分优选以不同剂型施用（例如口服和非肠道施用），在不同的剂量间隔施用或处方医师要求滴定组合中的单一成分时，药盒形式特别有优势。因此，在本发明的情况中药盒包括：

[0084] (1) 治疗有效量的包含肾素抑制剂（特别是阿利吉仑，优选为其半 - 富马酸盐的形式）以及可药用载体或稀释剂的组合物，其为第一种剂型；

[0085] (2) 包含例如施用后获得有益治疗作用的剂量的 ACE 抑制剂（例如贝那普利或依

那普利）或血管紧张素 II 受体阻断剂（例如缬沙坦）或它们各自的可药用盐以及可药用载体或稀释剂的组合物，其为第二种剂型；以及

[0086] (3) 容纳所述第一种和第二种剂型的容器。

[0087] 肾素抑制剂（例如阿利吉仑）的作用可以通过体外试验的方法进行试验证明，血管紧张素 I 的降低在多种系统（人血浆、纯化的人肾素以及合成的或天然的肾素底物）中测定。

[0088] 由于肾素抑制剂表现为底物的种属特异性，因此不能在常规的体外动物模型中对人类肾素抑制剂进行有效的试验。为了避开这个问题，发展了引入人肾素或人血管紧张素原基因的转基因大鼠。人肾素不能有效地裂解大鼠的血管紧张素原，同样，大鼠的肾素也不能裂解人血管紧张素原。因此，单转基因鼠（即转入人血管紧张素原或肾素的）血压正常。但是，当交配后，双转基因 (dTGR) 的后代患有例如高血压和舒张功能障碍并且活不过第七或第八周。

[0089] 肾素抑制剂（例如阿利吉仑）或其可药用盐单独或与 ACE 抑制剂（例如贝那普利或依那普利）或血管紧张素 II 受体阻断剂（例如缬沙坦）或它们各自 的可药用盐的组合可以通过多种施用途径施用。每个药物可以在宽剂量范围内试验以确定每个治疗剂单独或在其特定的组合中的优选药物水平，从而得出最大反应。对于这些研究，优选应用每组包含至少六只动物的治疗组。每个研究最好以下面的方式进行：其中组合治疗组的作用是通过在相同的时间评价单独的组分确定的。尽管药物的作用可以通过急性施用观察到，但是优选在慢性调整中观察反应。足够持续期的长期研究使补偿反应完全发展，因此，观察到的作用将几乎能描述代表持久或持续作用的试验系统的实际反应。

[0090] 因此，可以在表达人肾素和人血管紧张素原 (dTGR) 的双重转基因大鼠中试验肾素抑制剂或其可药用盐，单独或与 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂，或它们各自的可药用盐组合对舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的抑制作用。例如，可以在舒张功能障碍发展前（预防方案）或舒张功能障碍发展后（治疗方案）用阿利吉仑 (1mg/kg/ 天 -30mg/kg/ 天）处理动物。可以使用体内大鼠心脏的组织 - 多普勒成像进行心功能的测定。

[0091] 类似的，可以在表达鼠 ren-2（肾素）基因的 Ren-2 转基因大鼠中试验肾素抑制剂或其可药用盐，单独或与 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂，或它们各自的可药用盐组合对舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的抑制作用。通过注射链脲霉素使大鼠患有糖尿病并且可以通过将冠状动脉结扎（打结）诱导心肌梗塞来产生舒张功能障碍。约一个月后产生了心脏纤维化和舒张功能障碍。例如，可以在舒张功能障碍发展前（预防方案）或舒张功能障碍发展后（治疗方案）用阿利吉仑 (1mg/kg/ 天 -60mg/kg/ 天）处理动物。可以使用体内大鼠心脏的组织 - 多普勒成像进行心功能的测定。

[0092] 例如，使年龄为四周的雄性 dTGR 形成高血压并且在年龄为 5.5 周时置于代谢笼中。如 Muller 等人，Am J Pathol. 2002，161：1679-93 和 Muller 等人，Am J Pathol. 2004，164：521-32 中的描述测定收缩期血压（尾 - 套）和 24 小时的白蛋白排泄 (ELISA，CellTrend，Germany)。在 6 周时，根据 24 小时白蛋白排泄来分配 dTGR 并且将其分入五个组中（每组 19 只大鼠）。当大鼠的年龄为 6 周时开始治疗。大鼠接受溶媒治疗，阿利吉仑 0.3mg/kg/ 天和 3mg/kg/ 天（通过皮下微泵给药），缬沙坦 1mg/kg/ 天以及缬沙坦 10 mg/kg/ 天（在食物中给予）。选择低剂量的缬沙坦作为阈治疗以降低死亡率，尽管仅最低限度

的影响血压和器官损伤。从前面的研究中了解到溶媒治疗的动物存活的年龄不超过 8 周，因此低剂量缬沙坦组将在第 9 周作为对照组。在异氟烷麻醉下用 15MHz 相控阵传感器进行超声心动图技术（在短轴的 M- 模式追踪和组织 - 多普勒 - 成像；在 7 和 9 周每组 n ＝ 5-6)(Mazak 等人 .Circulation.2004；109：2792-800)。确定每个心脏的三次测量，将其平均并且进行统计分析。在 LV 短轴中进行 M- 模式并且通过前缘方法测定该模式。总壁厚被计算为隔膜 + 左心室后壁的和。

[0093] 组织多普勒在基部膜测定了纵向心脏运动的速率，使舒张充盈组织多普勒测定的评价在四腔视野的基部膜的样品量中进行。优化了速率范围、放大并过滤设置以检测低速率，脉冲波多普勒波谱以 200mm/s 显示。测得的值代表早期 (Ea) 和晚期 (Aa) 舒张膨胀速率的峰速率。Ea/Aa 的比值作为舒张功能的指标。

[0094] 在大鼠年龄为 9 周时将其处死。取出肾和心并且用冰冷的生理盐水洗涤、吸干并称重。按照前面 Muller 等人，Am J Pathol.2002，161：1679-93 中的描述进行组织制备和免疫组织学技术。将切片与抗大鼠单核细胞 / 巨噬细胞 (ED-1，Serotec，Germany)、MHC II+，CD4+ 和 CD86+ 细胞（均获自 BD Pharmingen，Germany）的初级抗体孵育。用程序 KS300 3.0(Zeiss，Germany) 对渗入的细胞进行评分。对每个肾（所有组中的 n ＝ 5) 的 15 个不同区域进行分析。计算每个动物的平均分数并且用于推导组的平均分数。不用特定治疗的知识就可以进行分析。

[0095] 对于 RT-PCR，用 TRIZOL(Gibco Life Technology) 分离 LV mRNA。α - 肌球蛋白重链（α -MHC) 和 β -MHC 以及心钠素 (ANP) 的 RT-PCR 是在含有 0.3 或 0.9mol/L 引物和 1μL 逆转录反应剂的 25μL SybrGreen PCRMaster Mix(Applied Biosystems，Germany) 中在 5700 序列测定仪 (AppliedBiosystems) 上进行的。热循环条件包括 95℃进行 10 分钟的起始变性步骤，然后在 95℃进行 15 秒并且在 65℃进行 1 分钟，进行 40 个循环。将 mRNA 表达标准化至次黄嘌呤磷酸核糖转移酶基因作为持家基因（索取得到的引物序列）。

[0096] 处死后，在缬沙坦 10mg/kg/ 天、阿利吉仑 0.3mg/kg/ 天和阿利吉仑 3mg/kg/ 天的组中心肥大指标分数降低 ($p<0.05$)。但是，用阿利吉仑 3mg/kg/ 天处理的 dTGR 的心肥大指标明显低于用缬沙坦 10mg/kg/ 天处理的 dTGR 的心肥大指标。超声心动图显示缬沙坦 1mg/kg/ 天的动物具有向心性肥大。发现壁厚约为 3.4mm（正常左心室舒张后直径）。用阿利吉仑 (3mg/kg/ 天）或缬沙坦 10mg/kg/ 天的治疗分别将壁厚减少至约 2.2mm 和约 2.7mm。组织多普勒测定显示在缬沙坦 1mg/kg/ 天组中 Ea/Aa 的比值约为 0.68，而缬沙坦 10mg/kg/ 天将 Ea/Aa 的比值改善至约 1.0。高和低剂量的阿利吉仑分别将 Ea/Aa 的比值提高至约 1.4 和约 1.5，这表明其改善了舒张充盈。在第 7 周，未处理的 dTGR 仅在死前显示 LV 厚度已经增加（约 3.5mm) 且 Ea/Aa 的比值约为 0.48，其表明舒张功能障碍。

[0097] 用 RT-PCR 在左心室检测 α -MHC mRNA 和 β -MHC 的表达。缬沙坦 10mg/kg/ 天以及两种阿利吉仑的治疗均阻止了从 α -MHC 表达向胎儿 β -MHC 同种型的转移。阿利吉仑 3mg/kg/ 天是最有效的 ($p<0.05$)。与缬沙坦 1mg/kg/ 天治疗的 dTGR 相比，两种阿利吉仑的治疗都降低了 LV ANPmRNA 表达。缬沙坦 10mg/kg/ 天降低了该基因的表达，但是没有到显著的程度。

[0098] 数据显示缬沙坦 1mg/kg/ 天动物具有伴有显著的舒张功能障碍（舒张性心力衰竭）的严重左心室肥大。使用缬沙坦 10mg/kg/ 天和阿利吉仑的两个剂量显著改善了 LV 肥

大。但是，尽管心肥大消退了，但是在接受高剂量缬沙坦的 dTGR 中舒张功能障碍依然存在。阿利吉仑的两个剂量均显著改善了舒张功能障碍，其中阿利吉仑 3mg/kg/ 天引起最低的壁厚值和最佳的舒张充盈。另外，阿利吉仑对左心室 α-MHC 和 β-MHC 同种型以及心钠素的基因表达的作用与其使用肾素抑制剂观察到的心保护作用是一致的。结果表明了肾素抑制对心肌的分子作用。

[0099] 图 1：表示年龄为 9 周时 LV 隔膜和 dTGR 后壁的 M- 模式超声心动图。图 A 表示缬沙坦 (Val)1mg/kg/ 天大鼠具有严重的隔膜和后壁肥大。Val10mg/kg/ 天显著降低了隔膜和后壁肥大。阿利吉仑 (Alisk)0.3mg/kg/ 天和 Alisk3mg/kg/ 天也降低了左心室肥大并且剂量为 3mg/kg/ 天使 LV 大小正 常。图 B 表示 LV 壁厚的定量。结果是平均数 ±SEM。(n ＝ 10-14；* P<0.05Val1mg/kg/ 天组与其它组比较，Alisk3mg/kg/ 天与其它组比较)。

[0100] 图 2：表示年龄为 9 周时在 dTGR 中舒张充盈的组织多普勒评价：同一动物的 Ea 波 (早期舒张充盈) 和 Aa 波 (心房收缩) 是在同一时间点测定的。Val1mg/kg/ 天显示 Aa 波深于 Ea 波，说明严重的舒张功能障碍 (Ea/Aa ＝ 0.66)。Val10mg/kg/ 天显示 Aa 波和 Ea 波相似的深度，说明舒张功能障碍 (Ea/Aa1.0)。Alisk0.3mg/kg/ 天和 Alisk3mg/kg/ 天显示 Ea 波深于 Aa 波，说明适当的舒张充盈 (Ea/Aa1.5)。

[0101] 图 3：表示年龄为 9 周时在 dTGR 中心肥大标记的治疗作用。图 A 表示在各自治疗中 α-MHC mRNA 表达的剂量相关的增加，伴随着 β-MHC(图 B)mRNA 表达的降低。图 C 表示在各自治疗中 LV ANF mRNA 表达的剂量相关的降低。结果为平均数 ±SEM(每组 n ＝ 6)。

[0102] 另外，已经发现肾素抑制剂 (例如阿利吉仑，特别是其半富马酸盐形式) 以及 ACE 抑制剂 (例如贝那普利或依那普利)，或血管紧张素 II 受体阻断剂 (例如缬沙坦)，或它们各自的可药用盐的组合比单独施用肾素抑制剂达到了更好的治疗作用。延长的作用时间证明具有更好的疗效。可以用下一个剂量前返回基线的时间或曲线下面积 (AUC) 来监测作用时间。

[0103] 另外的益处是可以应用较低的根据本发明用于组合的单个药物的剂量以降低剂量 (例如不仅需要的剂量更少而且使用频率也更低)，或用于减少副作用的发生。肾素抑制剂或其可药用盐，以及 ACE 抑制剂 (例如贝那普利或依那普利)，或血管紧张素 II 受体阻断剂 (例如缬沙坦)，或它们各自的可药用盐的组合施用，在很大比例的被治疗的患者中产生了显著的反应，即更高的反应率。

[0104] 显示肾素抑制剂 (例如阿利吉仑，特别是其半 - 富马酸盐)，以及 ACE 抑制剂 (例如贝那普利或依那普利)，或血管紧张素 II 受体阻断剂 (如缬沙坦)，或它们各自的可药用盐的组合治疗在预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍和舒张性心力衰竭中引起了更有效的治疗。特别的是，更令人惊奇的是实验发现本发明的组合不仅引起有益的、特别是协同的治疗作用而且也在组合治疗中得到了益处，例如令人惊奇的疗效的延长。

[0105] 本发明进一步涉及肾素抑制剂 (例如阿利吉仑)，单独或与 ACE 抑制剂 (例如贝那普利或依那普利)，或血管紧张素 II 受体阻断剂 (例如缬沙坦)，或它们各自的可药用盐组合在制备用于预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的药物中的用途。

[0106] 因此，本发明的另一个实施方案涉及肾素抑制剂 (例如阿利吉仑)，单独或与 ACE 抑制剂 (例如贝那普利或依那普利)，或血管紧张素 II 受体阻断剂 (例如缬沙坦)，或它们

各自的可药用盐组合在制备用于预防、明显延迟进程或治疗舒张功能障碍或舒张性心力衰竭的药物中的用途。

[0107] 上述描述充分公开了本发明，包括其优选的实施方案。对本文中特别公开的实施方案的修饰和改进也在权利要求范围内。不需要进行进一步的详述，相信本领域的技术人员利用前面的描述可以最大程度地应用本发明。因此，本文的实施例仅被解释为对本发明某些方面的说明而且不以任何方式限制本发明的范围。

[0108] 实施例 1：

[0109] 阿利吉仑 150mg（游离碱）的组合物，未包衣片剂，以 mg/ 单位计算。

[0110]

	滚压片剂	剂型 1	剂型 2	剂型 3
成分				
阿利吉仑半富马酸盐	165.750	165.750	165.750	165.750
微晶纤维素	220.650	84.750	72.250	107.250
聚乙烯吡咯烷酮 K30	-	-	12.000	12.000
交联聚维酮	84.000	45.000	44.000	48.200
微粉硅胶 200	4.800	1.500	1.500	1.800
硬脂酸镁	4.800	3.000	4.500	5.000
总重量	480.000	300.000	300.000	340.000

[0111] 阿利吉仑 150mg（游离碱）的组合物，未包衣片剂，以重量%计算。

[0112]

	滚压片剂	剂型 1	剂型 2	剂型 3
成分				
阿利吉仑半富马酸盐	34.53	55.25	55.25	48.75

[0113]

微晶纤维素	45.97	28.25	24.08	31.545
聚乙烯吡咯烷酮 K30	-	-	4	3.53
交联聚维酮	17.5	15	14.67	14.175
微粉硅胶 200	1	0.5	0.5	0.53
硬脂酸镁	1	1	1.5	1.47
总计%	100.00	100.00	100.00	100.00

[0114] 阿利吉仑 150mg（游离碱）的组合物，未包衣片剂，以 mg/ 单位计算（分为内 / 外

相）。

[0115]

		滚压片剂	剂型 1	剂型 2	剂型 3
	成分				
内相	阿利吉仑半富马酸盐	165.75	165.75	165.75	165.75
	微晶纤维素	220.65	84.75	72.25	90.25
	聚乙烯吡咯烷酮 K30	-	-	12.00	12.00
	交联聚维酮	36.00	-	-	14.20
	微粉硅胶 200	-	-	-	-
	硬脂酸镁	2.40	-	-	-
外相	交联聚维酮	48.00	45.00	44.00	34.00
	微晶纤维素	-	-	-	17.00
	微粉硅胶 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	硬脂酸镁	2.40	3.00	4.50	5.00
	总重量	480.00	300.00	300.00	340.00

[0116] 阿利吉仑 150mg（游离碱）的组合物，未包衣片剂，以重量%计算（分为内/外相）。

[0117]

		滚压片剂	剂型 1	剂型 2	剂型 3
	成分				
内相	阿利吉仑半富马酸盐	34.53	55.25	55.25	48.75
	微晶纤维素	45.97	28.25	24.08	26.545

[0118]

	聚乙烯吡咯烷酮 K30	-	-	4	3.530
	交联聚维酮	7.5	-	-	4.175
	微粉硅胶 200	-	-	-	-
	硬脂酸镁	0.5	-	-	-
外相	交联聚维酮	10	15	14.67	10
	微晶纤维素	-	-	-	5
	微粉硅胶 200	1	0.5	0.5	0.53
	硬脂酸镁	0.5	1	1.5	1.47
	总计 %	100.00	100.00	100.00	100.00

[0119] 实施例 2：

[0120] 阿利吉仑（剂型 3）的组合物，膜衣片，以 mg/ 单位计算。

[0121]

剂型 3/强度	75 mg(游离碱)	150mg(游离碱)	300 mg(游离碱)
成分			
阿利吉仑半富马酸盐	82.875	165.750	331.500
微晶纤维素	53.625	107.250	214.500
聚乙烯吡咯烷酮 K30	6.000	12.000	24.000
交联聚维酮	24.100	48.200	96.400
微粉硅胶 200	0.900	1.800	3.600
硬脂酸镁	2.500	5.000	10.000
总片重	170.000	340.000	680.000
欧巴代预混和白	9.946	16.711	23.9616
欧巴代预混和红	0.024	0.238	1.8382
欧巴代预混和黑	0.030	0.051	0.2002
膜衣片总重	180.000	357.000	706.000

[0122] 可以通过如下步骤制备剂型 1、2 和 3：

[0123] 1) 将活性成分和添加剂混合并且用制粒液体将所述成分制粒；

[0124] 2) 将产生的颗粒干燥；

[0125] 3) 将干燥的颗粒与外相赋形剂混合；

[0126] 4) 将产生的混合物压制以形成作为片芯的固体口服剂型 ;以及

[0127] 5) 任选将产生的片芯包衣以得到膜衣片。

[0128] 制粒液体可以是乙醇，乙醇和水的混合物，乙醇、水和异丙醇的混合物，或以上提及的混合物中的聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 溶液。乙醇和水混合物的优选范围为约 50/50 至约 99/1(% w/w)，最优选为约 94/6(% w/w)。乙醇、水和异丙醇混合物的优选范围为约 45/45/5 至约 98/1/1(% w/w/w)，最优选为约 88.5/5.5/6.0 至约 91.5/4.5/4.0(% w/w/w)。在以上提及的混合物中优选的 PVP 浓度范围为约 5%至约 30%（重量），优选为约 15%至约 25%，更优选为约 16%至约 22%。

[0129] 注意本领域中应用的多种已知的制粒、干燥和混合的方法，例如在流化床中喷雾制粒、在高剪切混和器中湿法制粒、熔融制粒、在流化床干燥器中干燥、在自由下落或翻转混合机中混合，在单冲或旋转压片机中压制成片剂。

[0130] 颗粒的制备可以在适合有机制粒过程的标准设备上进行。最后的混合和片剂的压制的制备也可以在标准设备上进行。

[0131] 例如步骤 (1) 可以通过高剪切制粒机、例如 Collette Gral 进行 ;步骤 (2) 可以在流化床干燥器中进行 ;步骤 (3) 可以通过自由下落混合机（例如容器混合机、翻转混合机）进行 ;并且步骤 (4) 应用干燥压制方法、例如旋转压片法进行。

[0132] <u>实施例 3</u>（膜衣片）

[0133]

成分	每单位组合物　(mg)	标准
颗粒		
缬沙坦[=活性成分]	80.00	
微晶纤维素/Avicel PH102	54.00	NF、Ph.Eur
交联聚维酮	20.00	NF、Ph.Eur
胶态无水二氧化硅/胶态二氧化硅/微粉硅胶200	0.75	Ph.Eur/NF

[0134]　[0134]

硬脂酸镁	2.5	NF、Ph.Eur

混合剂		
胶态无水二氧化硅 / 胶态二氧化硅 / 微粉硅胶 200	0.75	Ph.Eur/NF
硬脂酸镁	2.00	NF、Ph.Eur
包衣剂		
纯化水*)	-	
DIOLACK 浅红 00F34899	7.00	
总片重	167.00	

[0135] *) 在制备过程中除去。

[0136] 可以通过如下方法制备膜衣片：

[0137] 将缬沙坦、微晶纤维素、交联聚维酮、部分胶态无水二氧化硅 / 胶态二氧化硅 / 微粉硅胶 200、二氧化硅和硬脂酸镁在扩散混合器中预混合，然后通过筛分磨进行筛分。将产生的混合物再次在扩散混合器中预混合，在干式造粒机中造粒，然后通过筛分磨筛分。向产生的混合物中加入剩余的胶态无水二氧化硅 / 胶态二氧化硅 / 微粉硅胶 200 并且在扩散混合器中进行最后的混合。将全部混合物在旋转压片机中进行压制且在多孔盘中用 Diolack 淡红进行薄膜包衣。

[0138] <u>实施例 4</u>（薄膜包衣片剂）

[0139]

成分	每单位组合物 (mg)	标准
颗粒		
缬沙坦[=活性成分]	160.00	
微晶纤维素/Avicel PH102	108.00	NF、Ph. Eur
交联聚维酮	40.00	NF、Ph. Eur
胶态无水二氧化硅/胶态二氧化硅/微粉硅胶 200	1.50	Ph. Eur/NF
硬脂酸镁	5.00	NF、Ph. Eur

[0140] [0140]

混合剂		

胶态无水二氧化硅、 胶态二氧化硅 / 微粉硅胶 200	1.50	Ph.Eur/NF
硬脂酸镁	4.00	NF、Ph.Eur
包衣剂		
欧巴代浅棕色 00F33172	10.00	
总片重	330.00	

[0141] 如实施例 3 中描述的方法制备膜衣片。

[0142] 实施例 5(薄膜包衣片剂)

[0143]

成分	每单位组合物 (mg)	标准
片芯：内相		
缬沙坦[=活性成分]	40.00	
胶态无水二氧化硅 (胶态二氧化硅) [=助流剂]	1.00	Ph.Eur、USP/NF
硬脂酸镁 [润滑剂]	2.00	USP/NF
交联聚维酮 [崩解剂]	20.00	Ph.Eur
微晶纤维素 [=粘合剂]	124.00	USP/NF
外相		
胶态无水二氧化硅 (胶态二氧化硅) [=助流剂]	1.00	Ph.Eur、USP/NF
硬脂酸镁 [润滑剂]	2.00	USP/NF

[0144]

膜包衣剂		
Opadry®棕色 OOF 16711*)	9.40	
纯化水**)	-	
总片重	199.44	

[0145] *)**Opadry®**棕色 00F16711 着色剂的组合物如下表所列。

[0146] **) 在制备过程中除去。

[0147] **Opadry®**组合物：

[0148]

成分	大约%组合物
氧化铁，黑色 (C.I.No.77499，E172)	0.50
氧化铁，棕色 (C.I.No.77499，E172)	0.50
氧化铁，红色 (C.I.No.77491，E172)	0.50
氧化铁，黄色 (C.I.No.77492，E172)	0.50
聚乙二醇 (Ph.Eur)	4.00
二氧化钛 (C.I.No.77891，E171)	14.00
羟丙甲纤维素 (Ph.Eur)	80.00

[0149] 如实施例 3 中描述的方法制备膜衣片。

[0150] 实施例 6（胶囊剂）

[0151]

成分	每单位组合物 (mg)
缬沙坦 [＝活性成分]	80.00
微晶纤维素	25.10
交联聚维酮	13.00
聚维酮	12.50
硬脂酸镁	1.30
十二烷基硫酸钠	0.60
胶囊壳	
氧化铁，红色 (C.I.No.77491，EC No.E172)	0.123
氧化铁，黄色	0.123

[0152] [0152]

(C.I.No.77492，EC No.E172)	
氧化铁，黑色 (C.I.No.77499，EC No.E172)	0.245
二氧化钛	1.540
明胶	74.969
总重	209.50

[0153] 可以通过如下方法制备胶囊剂：

[0154] 制粒 / 干燥：

[0155] 将缬沙坦和微晶纤维素用溶于纯化水的包含聚维酮和十二烷基硫酸钠的制粒溶液在流化床制粒机中喷雾制粒。将获得的颗粒在流化床干燥器中干燥。

[0156] 研磨 / 混合：

[0157] 将干燥的颗粒与交联聚维酮和硬脂酸镁一起研磨。将混合物在圆锥形螺旋型混合器中混合约 10 分钟。

[0158] 包囊：

[0159] 在控制的温度和湿度条件下，用混合的大量颗粒填充空的硬明胶胶囊。装满的胶囊需要除尘、目检、验重并检疫直至质量保证部门检验合格。

[0160] 实施例 7（胶囊剂）

[0161]

成分	每单位组合物 (mg)
缬沙坦 [＝活性成分]	160.00
微晶纤维素	50.20
交联聚维酮	26.00

聚维酮	25.00
硬脂酸镁	2.60
十二烷基硫酸钠	1.20
胶囊壳	
氧化铁，红色 (C.I.No.77491，EC No.E172)	0.123

[0162] [0162]

氧化铁，黄色 (C.I.No.77492，EC No.E172)	0.123
氧化铁，黑色 (C.I.No.77499，EC No.E172)	0.245
二氧化钛	1.540
明胶	74.969
总重	342.00

[0163] 如实施例 6 中描述的方法制备胶囊剂。

[0164] 实施例 8（硬明胶胶囊剂）

[0165]

成分	每单位组合物 (mg)
缬沙坦［＝活性成分］	80.00
十二烷基硫酸钠	0.60
硬脂酸镁	1.30
聚维酮	12.50
交联聚维酮	13.00
微晶纤维素	21.10
总重	130.00

[0166] 实施例 9（硬明胶胶囊剂）

[0167]

成分	每单位组合物 (mg)
缬沙坦［＝活性成分］	80.00
微晶纤维素	110.00
聚维酮 K30	45.20
十二烷基硫酸钠	1.20
硬脂酸镁	2.60
交联聚维酮	26.00
总重	265.00

[0168] 将成分 (1) 和 (2) 用成分 (3) 和 (4) 的水溶液制粒。将成分 (5) 和 (6) 加入到干颗粒中并且将混合物填充至 1 号硬明胶胶囊中。

[0169] 本文中提及的所有出版物和专利的全部内容并入本文作为参考，如同它们在此全部公开一样。

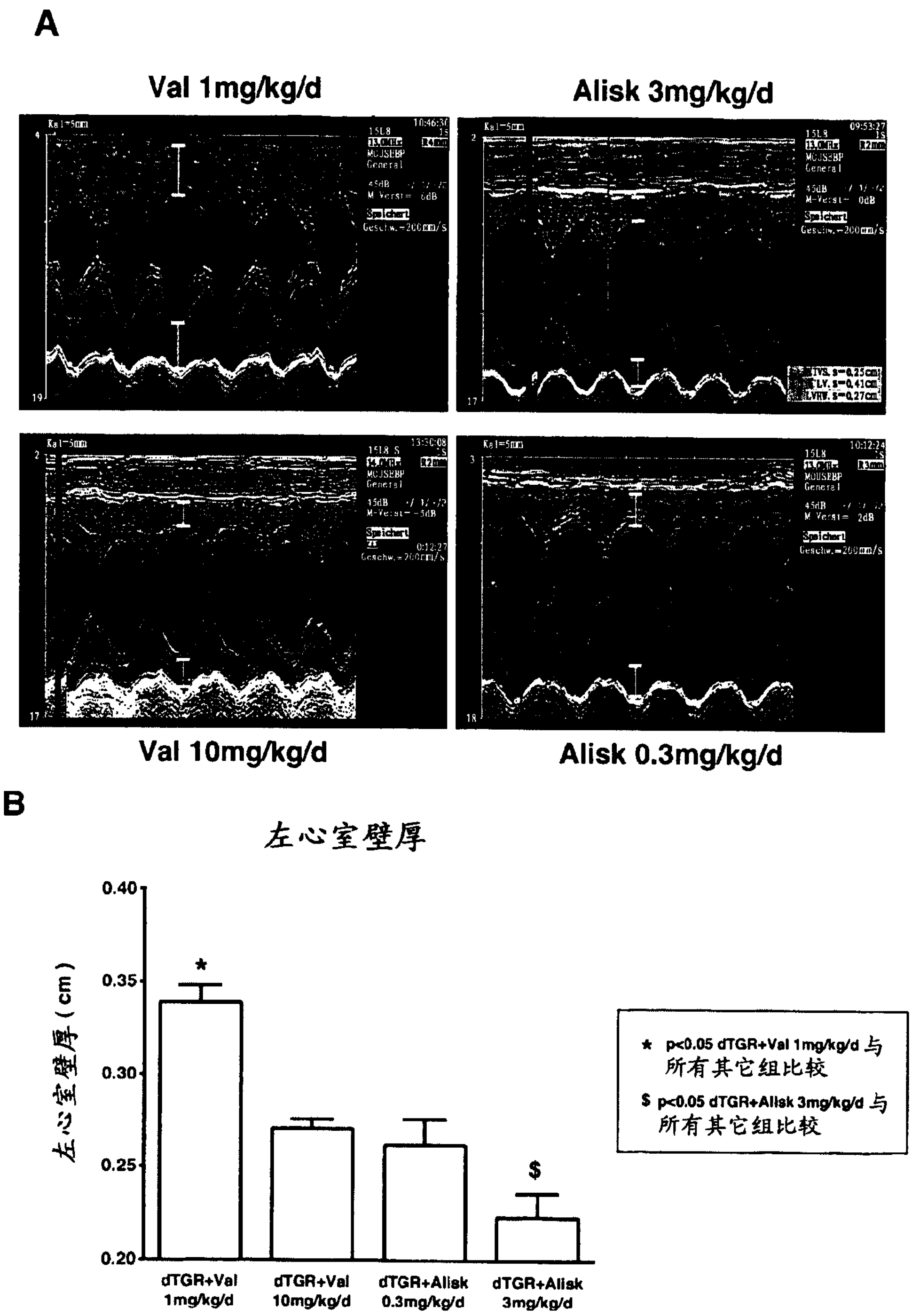

A
Val 1mg/kg/d
Alisk 3mg/kg/d
Val 10mg/kg/d
Alisk 0.3mg/kg/d
B
左心室壁厚
左心室壁厚(cm)
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
*
$
dTGR+Val 1mg/kg/d
dTGR+Val 10mg/kg/d
dTGR+Alisk 0.3mg/kg/d
dTGR+Alisk 3mg/kg/d
* p<0.05 dTGR+Val 1mg/kg/d 与所有其它组比较
$ p<0.05 dTGR+Alisk 3mg/kg/d 与所有其它组比较

图 1

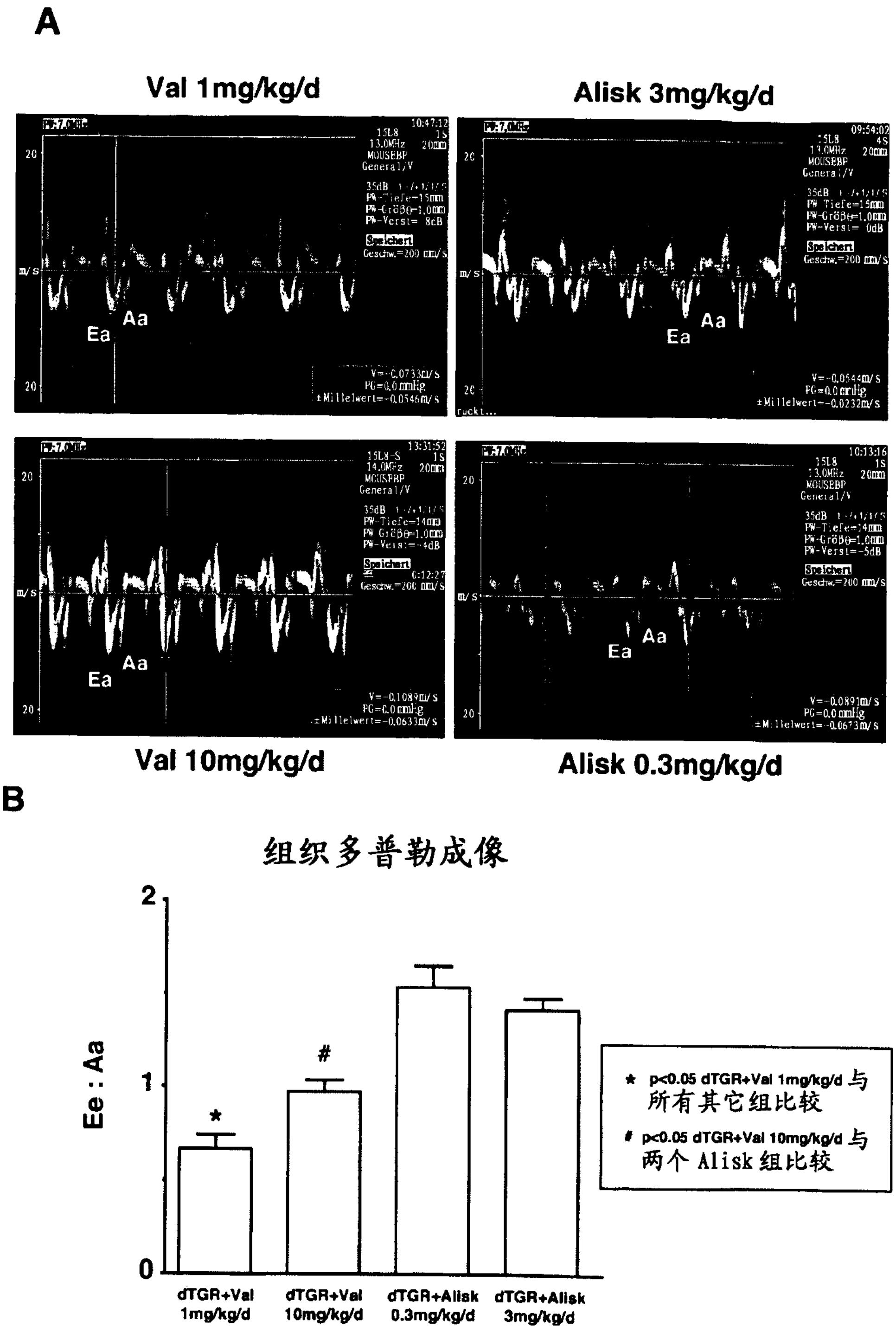

A
Val 1mg/kg/d
Alisk 3mg/kg/d
Ea
Aa
Val 10mg/kg/d
Alisk 0.3mg/kg/d
B
组织多普勒成像
Ee : Aa
2
1
0
*
#
dTGR+Val 1mg/kg/d
dTGR+Val 10mg/kg/d
dTGR+Alisk 0.3mg/kg/d
dTGR+Alisk 3mg/kg/d
* p<0.05 dTGR+Val 1mg/kg/d 与所有其它组比较
# p<0.05 dTGR+Val 10mg/kg/d 与两个 Alisk 组比较

图 2