



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114173777 A

(43) 申请公布日 2022.03.11

(21) 申请号 202080049799.7

B·N·费雷拉德莫拉洛伦索

(22) 申请日 2020.04.30

K·E·克里维 S·A·布朗

(30) 优先权数据

62/871,749 2019.07.09 US

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 左路 区斌

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.07

(51) Int.Cl.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/030581 2020.04.30

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/006942 EN 2021.01.14

A61P 9/12 (2006.01)

(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

权利要求书2页 说明书12页 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗狗的高血压的替米沙坦

(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高血压的药剂,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高血压的方法, 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, 其中该高血压与全身性慢性肾脏病 (CKD)、升高的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平及/或甲状腺机能亢进症相关。

3. 如权利要求1或2的替米沙坦, 其中该医药上可接受的盐是替米沙坦的钠或钾盐。

4. 如权利要求1-3中任一项的替米沙坦, 其中该高血压是特发性高血压。

5. 如权利要求1-4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10.0mg/kg体重的范围内。

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。

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。

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。

9. 如权利要求1-8中任一项的替米沙坦, 其中根据对该狗收缩压 (SBP) 值的测量, 替米沙坦的每日剂量在该第二时间段之后减少。

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, 当测量该狗的收缩压 (SBP) 值相对于该第一时间段之前所测量该狗的基线SBP值降低至少10mmHg或至少20mmHg, 或10至150mmHg、10至100mmHg、10至80mmHg、10至50mmHg、10至30mmHg、10至20mmHg、20至150mmHg、20至100mmHg、20至80mmHg、20至50mmHg或20至30mmHg时, 减少替米沙坦的每日剂量。

11. 如权利要求1-10中任一项的替米沙坦, 其中该药剂与至少一种另一药物一起施用需要此治疗的狗。

12. 如权利要求11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. 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高血压的药剂。

14. 一种用于治疗需要该治疗的狗的高血压的方法, 其中该方法包含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。

15. 如权利要求14的方法, 其中该高血压与全身性慢性肾脏病 (CKD)、升高的尿蛋白与肌酸酐比率 (UPC) 水平及/或甲状腺机能亢进症相关。

16. 如权利要求14的方法, 其还包括施用有效量的替米沙坦的钠或钾盐。

17. 如权利要求14的方法, 其中该高血压是特发性高血压。

18. 如权利要求14的方法, 其中替米沙坦的每日治疗有效量是在1.0至10.0mg/kg体重的范围内。

19. 如权利要求14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。

20. 如权利要求19的方法, 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4.0mg/kg体重。

21. 如权利要求14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。

22. 如权利要求14的方法, 其中根据对该狗收缩压 (SBP) 值的测量, 替米沙坦的每日剂量在该第二时间段之后减少。

23. 如权利要求22的方法, 其中在该第二时间段之后, 当测量该狗的收缩压 (SBP) 值相对于该第一时间段之前所测量该狗的基线SBP值降低至少10mmHg或至少20mmHg, 或10至150mmHg、10至100mmHg、10至80mmHg、10至50mmHg、10至30mmHg、10至20mmHg、20至150mmHg、20至100mmHg、20至80mmHg、20至50mmHg或20至30mmHg时, 减少替米沙坦的每日剂量。

24. 如权利要求14的方法, 其中所述方法还包括给需要此治疗的狗施用至少一种另一药物。

25. 如权利要求24的方法, 其中该另一药物选自由以下组成的组: 钙通道阻断剂、强心-钙敏化剂和ACE抑制剂。

26. 如权利要求25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。

27. 用于治疗狗的对于用ACE抑制剂的治疗为非难治性的高血压的方法, 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。

用于治疗狗的高血压的替米沙坦

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,其用于治疗需要该治疗的狗的高血压的方法中,其中该方法包含将治疗有效量的替米沙坦施用给该狗,其中该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。

[0002] 先前技术

[0003] 全身性高血压(SHT)阐述为超过140mmHg的持续性动脉收缩压(SBP),尽管已描述狗的品种间杂种血压差异[1-4]。

[0004] SHT识别近年来有所提高,从而改良对不同疾病的管理。SHT造成组织损伤,此导致肾脏损害,从而导致蛋白尿、视网膜病及高血压性脑病。所述称为靶器官损害(TOD)。高血压的患病率未完全确定且在狗中在1%至10%变化[3]。

[0005] 原发性或特发性SHT由于仅极少数病例诊断出而没有可鉴别的病因的事实被认为是狗中的罕见疾病[4],但继发性SHT则相对常见并与不同病症(例如原发性醛固酮过多症、肾上腺皮质机能亢进症、嗜铬细胞瘤、慢性肾脏病(CKD)及甲状腺机能亢进)以及一些药物(例如糖皮质激素、盐皮质激素、促红血球形成素、非甾体类抗炎药及酪氨酸激酶抑制剂)相关[3,5-9]。

[0006] 特发性SHT本身被认为是健康危险因子。当SBP超过180mmHg时,所述SHT的严重结果是视网膜病、眼内出血及高血压性脑病,而在猫及大多数品种的狗中,认为组织损伤的临界值是160mmHg[4,10]。其他病况(包括左心室肥大[11]、蛋白尿及功能性肾组织的进一步丧失[12])可是SHT的病因或结果。此外,认为继发性SHT是潜在疾病的另外进展因子。

[0007] ACVIM共识声明(ACVIM共识声明)指南提出管控狗及猫的高血压的不同策略,包括ACEI、钙通道阻断剂(CCB)、 β 阻断剂及利尿剂。单一疗法及每日剂量施用是控制SHT的首选,但一些患者是难治性的且需要不同药物的组合一达成SBP的良好控制[3]。

[0008] 由于肾素-血管收缩素-醛固酮系统(RAAS)在其发展中的作用,ACEI广泛用作狗的SHT的一线治疗,但其提供血管收缩素II产生的不完全阻断,此可导致SHT的控制不良。此现象(称为“醛固酮(aldosterone)突破”)是由于与ACE所控制的部位相比,其他部位释放血管紧张素II,且与所施用的ACEI剂量无关[14]。

[0009] 当狗是ACEI难治性的时,通过换药(switching)或作为附加疗法的氨氯地平(Amlodipine)(一种CCB)是替代治疗[6,15];然而,氨氯地平与ACEI的组合治疗亦可发生醛固酮突破[16]。

[0010] 尽管利尿剂经常施用给高血压人群,但所述药剂并非家畜患者的首选药物,主要是在CKD中,脱水及容量损耗可证明是有问题的,但可用于容量超负载明显的高血压动物(例如具有水肿的那些)[3]。

[0011] 若选择的抗高血压剂不完全有效,则通常方法是增加剂量或添加另外药物[13,17]。然而,必须谨慎或避免使用某些诸如ACEI及血管紧张素II受体阻断剂(ARB)的组合,此乃因关于人类的最新出版物显示所述病例中肾衰竭的风险较高[13,18,19]。

[0012] 替米沙坦(一种ARB)是用于兽医的新药物以减少猫中与CKD相关的蛋白尿[20]。

[0013] 在狗中,已阐述每日口服剂量的替米沙坦产生血管舒张、利尿及尿钠排泄而不影响钾或肌酐排泄,并通过以剂量依赖性方式抑制醛固酮的释放防止钾缺乏[21,22]。管控狗的蛋白尿的标准推荐剂量是1mg/kg[13]。亦已报告,以1mg/kg每日剂量对狗的血压有影响[23]。

[0014] 此外,已在狗中使用每日剂量为1.0mg/kg体重的替米沙坦与氨氯地平的组合,以控制对标准高血压疗法难治性的全身性高血压[24]。

[0015] 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[25]。

[0016] 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。

[0017] 因此,对于患有全身性高血压的犬患者,迫切需要另外抗高血压且可持续的选择。

发明内容

[0018] 现已发现,可通过施用治疗有效量的替米沙坦来治疗狗的高血压、尤其全身性高血压(SHT),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。

[0019] 因此,本发明的一个目标在于提供用于治疗狗的全身性高血压的新治疗途径。

[0020] 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高血压的方法中,其中该方法包含将治疗有效量的替米沙坦施用给该狗,其中该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。

[0021] 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对于利用ACE抑制剂的治疗非难治性的狗的高血压。

[0022] 在本发明的另一实施方案中,提供治疗需要该治疗的狗的高血压的方法,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。

[0023] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗利用ACE抑制剂治疗非难治性的狗的高血压的方法,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。

[0024] 此外,本发明是关于用于治疗需要该治疗的狗的高血压的医药组合物,其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。

[0025] 图式简单说明

[0026] 图1是在第0天未接受氨氯地平的患有高血压的狗自第30天至第120天自基线的平均SBP变化的图表;在第90天,除施用的初始药物外,所述狗亦接受依那普利(enalapril)或

替米沙坦。

[0027] 图2是在第0天未接受氨氯地平的患有高血压的狗自第30天至第120天自基线的平均SBP百分比变化的图表；在第90天，除施用的初始药物外，所述狗亦接受依那普利(…●…E)或替米沙坦(-●-T)。

[0028] 图3绘示在第0天接受氨氯地平的患有高血压的狗自第30天至第90天自基线的平均SBP变化。

[0029] 图4绘示在第0天未接受氨氯地平的患有高血压的狗自第0天至第90天的平均SBP(以mmHg计)。

具体实施方式

[0030] 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。

[0031] 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。

[0032] 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。

[0033] 根据本发明，本文阐述用于治疗需要该治疗的狗的高血压的方法，其中所述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。

[0034] 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-dialkylethanolamine)、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。

[0035] 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。

[0036] 如本文所用,术语“高血压”是指在心脏收缩及排空自身血液期间以及在心脏放松并充满血液期间血液对动脉壁的升高压力。该术语包括全身性高血压及特发性高血压。

[0037] 术语“全身性高血压”适用于持续升高的收缩压 (SBP>140mmHg), 且通常可分为以下3种类型中的一者: (i) 其可能是由环境或情境性压力源引起, (ii) 其发生可能与使BP增加的其他疾病过程 (即,继发性高血压) 相关,或 (iii) 其可能在没有其他潜在诱发疾病过程的情况下发生 (即,特发性高血压)。

[0038] 狗的“全身性高血压”是基于靶器官损害 (TOD) 的风险根据ACVIM共识声明 (ACVIM consensus statement) [26] 如下分类:

[0039] 如本文所用,术语“对于用ACE抑制剂的治疗为非难治性”是指患有高血压的狗可用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抑制剂难治的狗的持续性动脉收缩压 (SBP) 的高值。

[0040] 在狗的非难治性亚群体中,用ACE抑制剂治疗的功效在降低其SBP值方面较替米沙坦的效能低10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、超过50%、超过60%或超过70%。

[0041] 在一个优选实施例中,根据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,根据本发明的施用方案可有利地施用两个亚群体,即非难治性及难治性狗。

[0042] 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。视品种或杂种的大小,其可能在任何年龄、但更通常在5岁或以上、优选7至18岁、特别10至16岁患高血压。通常,小型品种将在比大型品种稍晚的年龄、优选12至18岁患此疾病,大型品种可能在10至16岁罹患。

[0043] 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) 亦是本发明的一个实施例。

[0044] 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。

[0045] 本发明的调配物包括适用于经口、非经肠 (包括皮下 (例如通过注射或通过储积锭剂)、皮内、鞘内、肌肉 (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的形式者。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。

[0046] 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体相结合的步骤。一般而言,调配物是通过使活性成分与液体载体或微细固体载体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时,每一者可通过不同方式施用。

[0047] 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。

[0048] 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,其在使用前利用水或另一适宜媒剂进行构成。所述液体制剂可含有习用添加剂,例如悬浮剂(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,例如杏仁油、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)。

[0049] 另外,经口调配物可含有一或多种调味剂,其增强欲治疗的狗对咀嚼及吞咽医药的顺从性。

[0050] 最佳地,替米沙坦是以可咀嚼锭剂的形式或作为含有苯扎氯铵(benzalkonium chloride)的水溶液(如在产品 **Semintra®** 中一样,其是自Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim Germany市售购得)经口施用。

[0051] 具体而言,本文揭示以下项目:

[0052] 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的高血压的方法中,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。

[0053] b) 根据项目a)的替米沙坦,其中高血压是与升高的尿蛋白对肌酸酐浓度(UPC)水平相关。

[0054] c) 根据项目a)或b)的替米沙坦,其是其钠或钾盐。

[0055] d) 根据项目a)至c)中任一者的替米沙坦,其用于治疗对于利用ACE抑制剂的治疗非难治性的狗。

[0056] e) 根据项目a)至c)中任一者的替米沙坦,其用于治疗利用ACE抑制剂难治的狗。

[0057] f) 根据项目a)至e)中任一者的替米沙坦,其中其每日治疗有效量在1.0至10.0mg/kg、优选1.0至4.0mg/kg、特别地1.0至3.5mg/kg、最优选1.0至3.0mg/kg体重的范围内。

[0058] g) 根据项目a)至f)中任一者的替米沙坦,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。

[0059] h) 根据项目a)至g)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。

[0060] i) 根据项目a)至h)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。

[0061] j) 根据项目a)至i)中任一者的替米沙坦,其中根据对该狗收缩压(SBP)值的测量,替米沙坦的每日剂量在该第二时间段之后减少。

[0062] k) 根据项目a)至j)中任一者的替米沙坦,其中在该第二时间段之后,当经测量狗的收缩压(SBP)值相对于在该第一时间段之前所测量该狗的基线SBP值降低至少10mmHg或至少20mmHg或10至150mmHg、10至100mmHg、10至80mmHg、10至50mmHg、10至30mmHg、10至20mmHg、20至150mmHg、20至100mmHg、20至80mmHg、20至50mmHg或20至30mmHg时,减少替米沙坦的该每日剂量。

[0063] l) 根据项目a)至k)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此一治疗的狗。

[0064] m) 根据项目l)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(pimobendan)或左西孟旦(levosimendan);ACE抑制剂,优选雷米普利(ramipril)、贝那普利(benazepril)或依那普利(enalapril)、特定地依那普利。

[0065] n) 根据项目a)至m)中任一者的替米沙坦,其中经治疗狗的SBP经一段时期内降低至少50%、或至少40%、30%或20%。优选地,该时间段是以天测量的时期,例如10天、20天、30天、60天、90天、120天或多于120天直至SBP值始终远低于高血压的临限值的时间点。

[0066] 显著较高比例的替米沙坦治疗的狗显示在第30天SBP降低达几乎20%,而依那普利治疗的狗的SBP甚至增加多于10%,如图2中所示。

[0067] 如图1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天的SBP的平均降低更大。此外,自第90天至第120天的替米沙坦与依那普利的组合在自第0天至第90天利用替米沙坦治疗的狗中达成多于40mmHg的平均SBP降低。

[0068] o) 一种治疗需要该治疗的狗的高血压的方法,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。

[0069] p) 根据项目o)的方法,其中高血压是与升高的尿蛋白对肌酸酐浓度(UPC)水平相关。

[0070] q) 根据项目o)或p)的方法,其包含施用有效量的替米沙坦的钠或钾盐。

[0071] r) 根据项目o)至q)中任一者的方法,其用于治疗利用ACE抑制剂治疗非难治性或难治性的狗。

[0072] s) 根据项目o)至r)中任一者的方法,其中替米沙坦的该每日治疗有效量在1.0至10.0mg/kg、优选1.0至4.0mg/kg、特别地1.0至3.5mg/kg、更优选地1.0至3.0mg/kg体重的范围内。

[0073] t) 根据项目o)至s)中任一者的方法,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。

[0074] u) 根据项目o)至t)中任一者的方法,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。

[0075] v) 根据项目o)至u)中任一者的方法,其中在该第二时间段之后,当经测量该狗的SBP值相对于在该第一时间段之前所测量该狗的基线SBP值降低至少20%时,减少替米沙坦的该每日剂量。

[0076] w) 根据项目o)至v)中任一者的方法,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治疗的狗。

[0077] x) 根据项目o)至w)中任一者的方法,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。

[0078] y) 根据项目o)至x)中任一者的方法,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,特别是依那普利。

[0079] z) 根据项目o)至y)中任一者的方法,其中经治疗狗的SBP经一段时期内降低至少50%、或至少40%、30%或20%。优选地,该时间段是以天测量的时期,例如10天、20天、30天、60天、90天、120天或多于120天直至SBP值始终远低于高血压的临限值的时间点。

[0080] 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,所述实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。

[0081] 实施例

[0082] 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。

[0083] 实施例1

[0084] 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。

[0085] 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。

[0086] 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,则纳入所述狗。

[0087] 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(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:

[0088] 1.AZ (IRIS 2-4级), IRIS AP1-3亚级 3.non-AZ (IRIS 1级), IRIS AP1-3亚级

[0089] 2.AZ (IRIS 2-4级), IRIS AP0亚级 4.non-AZ (IRIS 1级), IRIS AP0亚级

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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。

[0093] 抗高血压/其他疗法.对于分类为AP3的狗($SBP \geq 180\text{mmHg}$;视觉型狩猎犬(sighthounds) $\geq 200\text{mmHg}$),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。

[0094] 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 $K > 6.5\text{mmol/L}$)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。

[0095] 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。

[0096] 目标终点.I期的目标终点是SBP降低及UPC的百分比变化(ΔUPC)。

[0097] 结论.与依那普利治疗的狗相比,替米沙坦治疗的狗的SBP的平均变化是在第30天降低至少30mmHg,如图2中所示。

[0098] 实施例2

[0099] 具体目标#2及#3(II及III期;中期阶段)

[0100] 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所述药物的效能,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。在所述组中,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。

[0101] ARB/ACEi疗法。

[0102] 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 q24h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。

[0103] 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。

[0104] 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。肌酸酐增加>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。

[0105] 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。

[0106] 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。

[0107] 目标终点.II期的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的患者百分比以及自基线约20%的SBP平均降低。III期的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)及自基线至少40%的SBP平均降低。

[0108] 结论.如图1及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天的SBP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。

[0109] 此外,自第90天至第120天的替米沙坦与依那普利的组合使平均SBP降低多于70mmHg并在利用替米沙坦治疗的狗群组中达成>40%的平均SBP降低,如下表I及II中所示。

[0110] 表I SBP变化的平均值

活性成分	SBP变化 [mmHg] 第30天	SBP变化 [mmHg] 第60天	SBP变化 [mmHg] 第90天	SBP变化 [mmHg] 第120天
依那普利	+20.00	+1.00	+3.00	-32.00 ¹
替米沙坦	-31.50	-31.00	-37.00	-76.00 ²

[0111] 1在第90天SBP量测之后施用另外替米沙坦

[0112] 2在第90天SBP量测之后施用另外依那普利

[0113] 表II SBP%变化的平均值

[0115]	活性成分	SBP变化 [%] 第30天	SBP变化 [%] 第60天	SBP变化 [%] 第90天	SBP变化 [%] 第120天
	依那普利	+12.90	+0.65	+1.94	-20.65 ¹
	替米沙坦	-18.88	-18.42	-22.58	-42.70 ²

[0116] 1在第90天SBP量测之后施用另外替米沙坦

[0117] 2在第90天SBP量测之后施用另外依那普利

[0118] 如图3中所示,与依那普利治疗的狗相比,在替米沙坦治疗的狗中,在第0天SBP为至少150mmHg的高血压且接受氨氯地平及另外药物的狗在第30天、第60天及第90天的自基线的平均SBP变化较大。

[0119] 而且,接受替米沙坦的狗的绝对平均SBP远低于利用依那普利治疗的那些狗,如图4中所示。然而,利用依那普利治疗的狗的SBP在第30天自163mmHg降至153mmHg,但在第60天及第90天再次增加,利用替米沙坦治疗的狗的平均SBP值在治疗时段期间自初始163mmHg持续降低至第90天的132mmHg,如表III中所示。

[0120] 表III SBP的平均值

[0121]	活性成分	SBP [mmHg] 第 0天	SBP [mmHg] 第 30天	SBP [mmHg] 第 60天	SBP [mmHg] 第 90天
	依那普利	163.17	153.80	153.00	158.00
	替米沙坦	163.57	140.86	138.60	132.33

[0122] 参考文献

[0123] 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。

[0124] [1]Bodey AR、Michell AR.Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs.J Small Anim Pract 1996;37:116-25。

[0125] [2]Brown S.Pathophysiology of systemic hypertension.于:Ettinger SJ, Feldman EC,eds.Textbook of veterinary internal medicine.Diseases of the dog and cat,vol.I.6th edn.St.Louis(MO):Elsevier Saunders,2005:472-6中。

[0126] [3]Brown S、Atkins C、Bagley R等人.Guidelines for the identification, evaluation,and management of systemic hypertension in dogs and cats.J Vet Intern Med 2007;21:542-58。

[0127] [4]Reusch CE、Schellenberg S、Wenger M.Endocrine hypertension in small animals.Vet Clin North Am Small Anim Pract 2010;40:335-52。

[0128] [5]Cortadellas O、del Palacio MJ、Bayón A等人.Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis:prevalence and clinical consequences.J Vet Intern Med 2006;20:941-7。

[0129] [6]Geigy CA、Schweighauser A、Doherr M等人.Occurrence of systemic hypertension in dogs with acute kidney injury and treatment with amlodipine besylate.J Small Anim Pract 2011;52:340-6。

[0130] [7]Herring IP、Panciera DL、Werre SR.Longitudinal prevalence of hypertension,proteinuria,and retinopathy in dogs with spontaneous diabetes mellitus.J Vet Intern Med 2014;28:488-95。

- [0131] [8]Hanzlicek AS、Baumwart RD、Payton ME.Systolic arterial blood pressure estimated by mitral regurgitation velocity,high definition oscillometry,and Doppler ultrasonography dogs with naturally occurring degenerative mitral valve disease.J Vet Cardiol 2016;18:22 6-33。
- [0132] [9]Tjostheim SS、Stepien RL、Markovic LE等人.Effects of Toceranib Phosphate on Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Dogs.J Vet Intern Med 2016;30:951-7。
- [0133] [10]Leblanc NL、Stepien RL、Bentley E.Ocular lesions associated with systemic hypertension in dogs:65cases(2005-2007) .J Am Vet Med Assoc 2011;238:915-21。
- [0134] [11]Takano H、Kokubu A、Sugimoto K等人.Left ventricular structural and functional abnormalities in dogs with hyperadrenocorticism.J Vet Cardiol 2015;17:173-81。
- [0135] [12]Wehner A、Hartmann K、Hirschberger J.Associations between proteinuria,systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases.Vet Rec 2008;162:141-7。
- [0136] [13]Brown S、Elliot J、Francey T等人.IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup,Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs.J Vet Intern Med2013;27:S27-43。
- [0137] [14]Ames MK、Atkins CE、Lee S等人.Effects of high doses of enalapril and benazepril on the pharmacologically activated renin-angiotensin-aldosterone system in clinically normal dogs.Am J Vet Res2015;76:1041-50。
- [0138] [15]Jepson RE、Elliott J、Brodgelt D等人.Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension.J Vet Intern Med 2007;21:402-9。
- [0139] [16]Ames MK、Atkins CE、Lantis AC等人.Evaluation of subacute change in RAAS activity(as indicated by urinary aldosterone:creatinine,after pharmacologic provocation)and the response to ACE inhibition.J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2016;17:1-12。
- [0140] [17]Schmieder RE、Volpe M、Waeber B等人.A guide for easy-and difficult-to-treat hypertension.Int J Cardiol 2014;172:17-22。
- [0141] [18]St Peter WL、Odum LE、Whaley-Connell AT.To RAS or not to RAS?The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease.Pharmacotherapy 2013;33:496-514。
- [0142] [19]European Medicines Agency.PRAC recommends against combined use of medicines affecting the renin-angiotensin(RAS) system,2014.EMA EMA/196502/2014。
- [0143] [20]Sent U、Gössl R、Elliott J等人.Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney

Disease.J Vet Intern Med 2015;29:1479-87。

[0144] [21]Wienen W、Entzeroth M、Meel JCA等人.A Review on Telmisartan:A Novel,Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist.Cardiovasc Drug Rev 2000;18:127-54。

[0145] [22]Schierok H、Pairet M、Hauel N等人.Effects of telmisartan on renal excretory function in conscious dogs.J Int Med Res 2001;29:131-9。

[0146] [23]Coleman AE、Schmiedt CW、Handsford CG等人.Attenuation Of The Pressor Response To Exogenous Angiotensin By Angiotensin Receptor Blockers In Normal Dogs.J Vet Intern Med 2014;28。

[0147] [24]Caro-Vadillo A、Daza-González MA、Gonzalez-Alonso-Alegre E等人 .Effect of a combination of telmisartan and amlodipine in hypertensive dogs.Vet Rec Case Rep 2018;6:e000471。

[0148] [25]Kwon Y-J、Suh G-H、Kang S-S、Kim H-J,Can Vet J 2018;59:759-762。

[0149] [26]Guidelines for the identification,evaluation,and management of systemic hypertension in dogs and cats,Mark J.Acierno等人,J Vet Intern Med, 2018

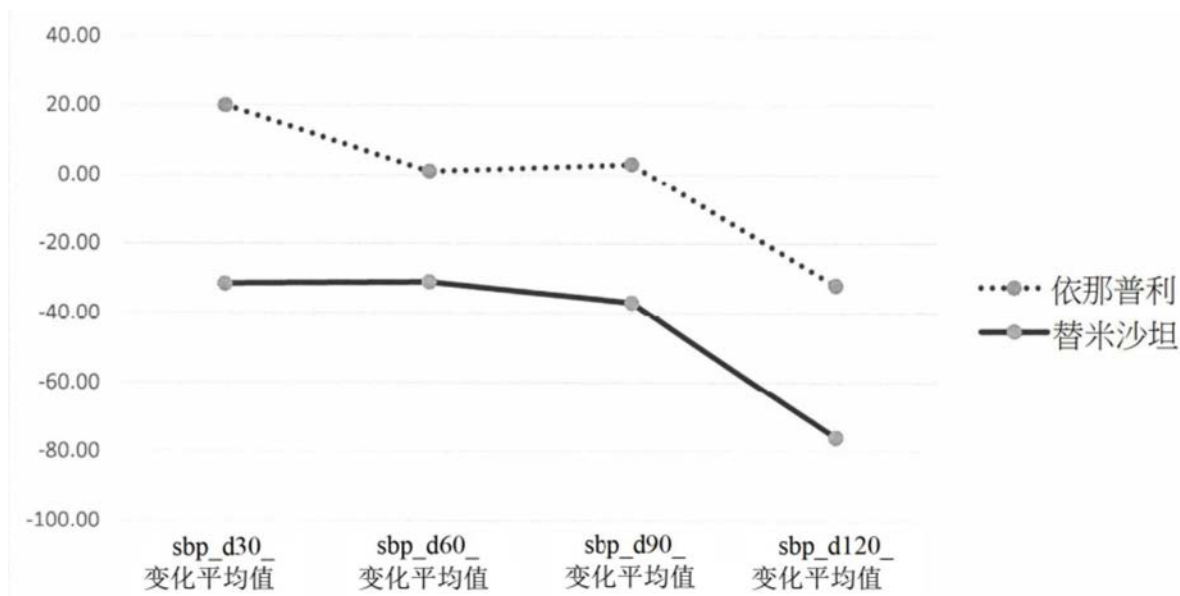


图1

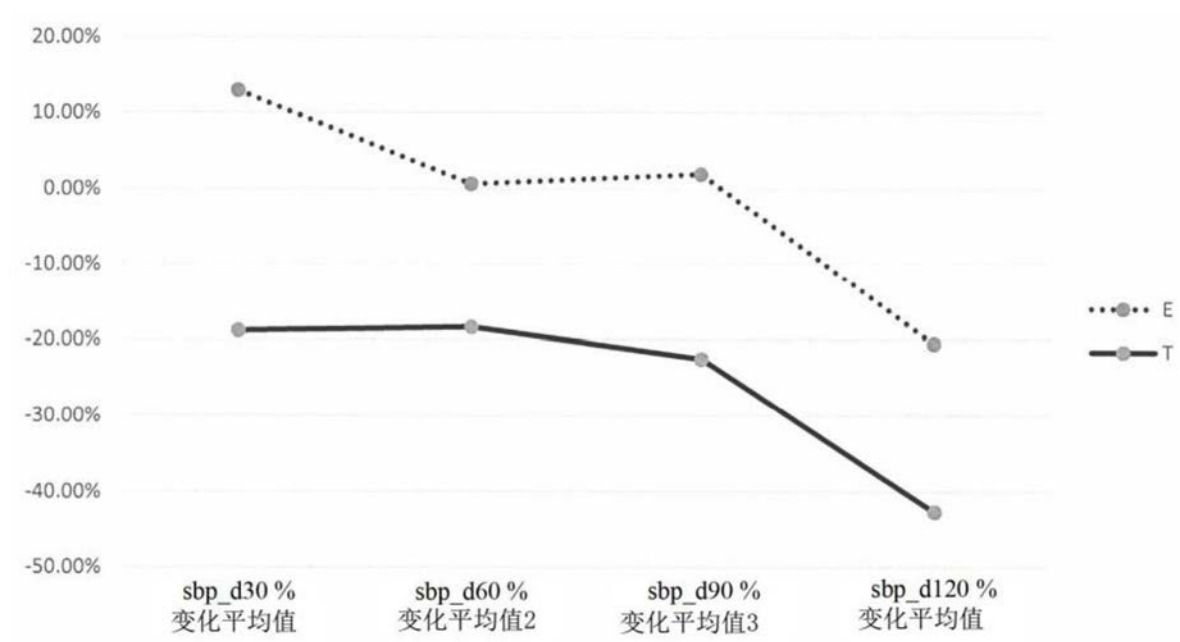


图2

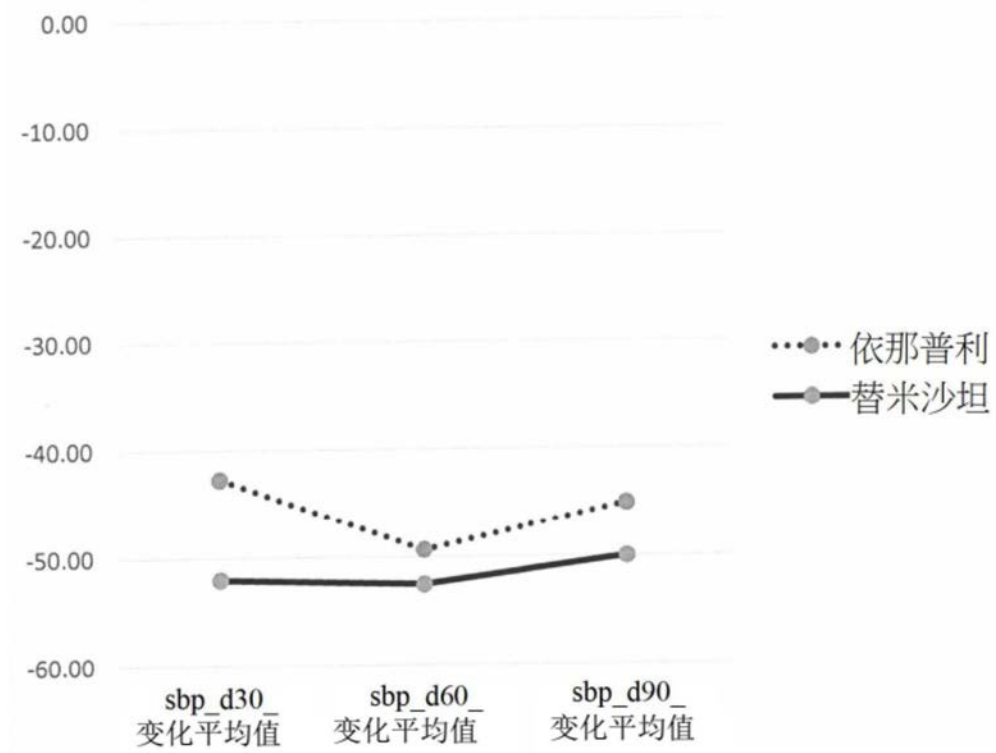


图3

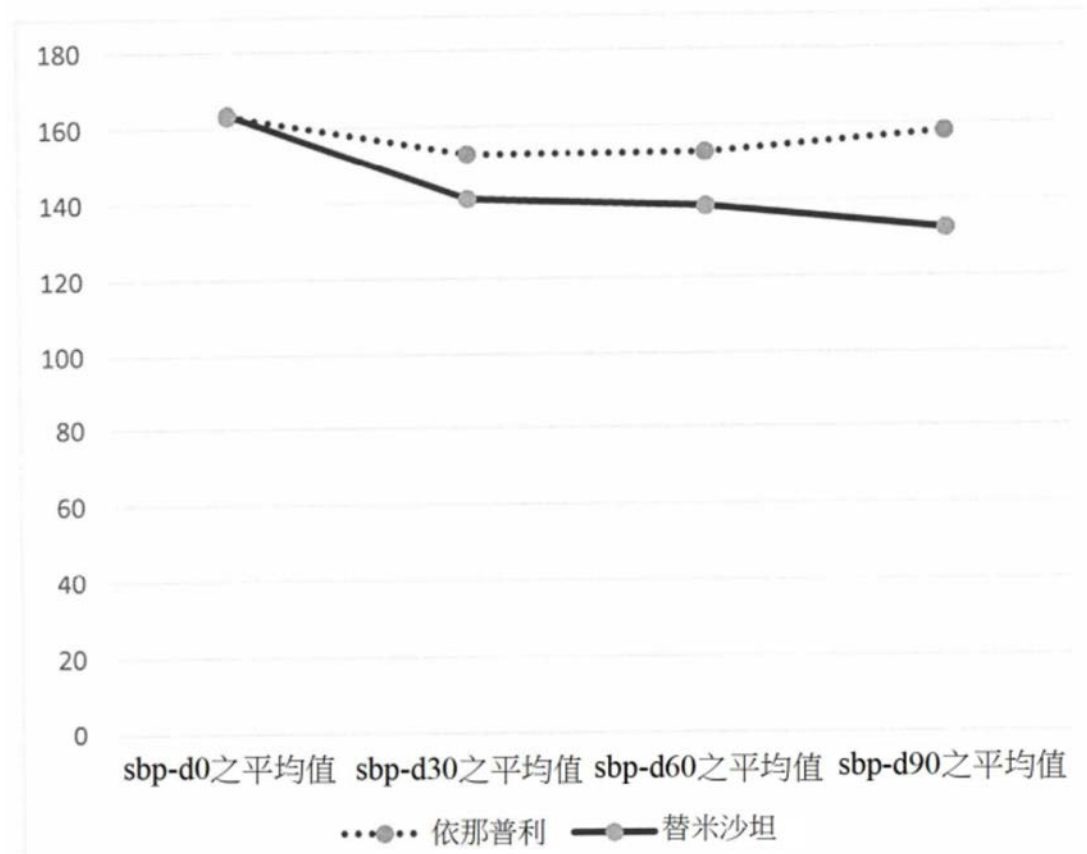


图4