[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 38/49 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03803091.8

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1291718C

[22] 申请日 2003.1.31 [21] 申请号 03803091.8
[30] 优先权
[32] 2002.2.1 [33] FI [31] 20020197
[86] 国际申请 PCT/FI2003/000078 2003.1.31
[87] 国际公布 WO2003/063870 英 2003.8.7
[85] 进入国家阶段日期 2004.7.30
[73] 专利权人 欧里恩公司
地址 芬兰埃斯波
[72] 发明人 P·波德
审查员 刘启明

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 任宗华

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

一种用于治疗急性心肌梗死的药物产品

[57] 摘要

本发明涉及一种联合治疗急性心肌梗死的方法，包括给患者施用一种溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐的组合，此法可协同降低急性心肌梗死患者的死亡率。

1. 一种用于治疗急性心肌梗死的药物产品，包括作为有效成分的溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐。

2. 权利要求 1 的用于治疗急性心肌梗死的药物产品，其中该药物产品为药物组合物形式。

3. 溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐作为有效成分在制备降低急性心肌梗死患者的死亡率的药物产品中的应用。

一种用于治疗急性心肌梗死的药物产品

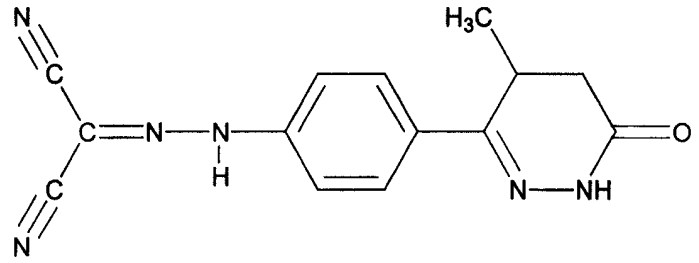
技术领域

本发明涉及治疗心肌梗死的一种方法，即对所需要治疗的患者协同使用一种溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐。本发明还涉及一种包括作为联用制剂的溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐的医药产品。

发明背景

心肌梗死是一种以冠状动脉疾病为特征的重要并发症，通常由冠状动脉血流量锐降从而形成血栓症所致。适用于静脉内的溶血栓剂疗法已广为适用，此法阻止血液再流到已堵塞的冠状动脉并贮存之。溶血栓剂为一种用于溶解血纤维蛋白-血小板样血栓的药品，从而允许血液流至受血栓侵袭的血管。此类溶血栓剂包括链激酶，尿激酶，尿激酶原，瑞替普酶，阿替普酶和纤溶酶原激活因子(t-PA)。但仅使用溶血栓剂治疗心肌梗死，其死亡率仍维持在一个较高水平。

左西孟旦化学名为(-)-[[4-(1,4,5,6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-哒嗪基)苯基]亚肼基]丙二腈，其制备方法详见 EP 565546 B1。左西孟旦用于治疗心衰时疗效明显，有显著钙依赖性结合肌钙蛋白作用。左西孟旦的结构式如下所示：



I

有关左西孟旦的人体血液动力学研究可参见 Sundberg，S.等人，Am. J. Cardiol，1995；75: 1061-1066 及 Lilleberg，J.等人，J. Cardiovasc.

Pharmacol.，26 (Suppl.1) S63-S69，1995。其人体注射及口服用药的药代动力学研究可参见 Sandell，E.-P.等人，J. Cardiovasc. Pharmacol.，26 (Suppl.1)，S57-S62，1995。其用于治疗心肌梗死局部缺血的研究见 WO93/21921。其用于治疗肺动脉高血压症见 WO99/66912。其用于治疗或预防冠状移植血管痉挛的研究见 WO01/00211。其用于静脉注射的输液研究见 WO01/19334。临床研究证明左西孟旦治疗充血性心衰疗效明显。

发明概述

现已发现溶血栓剂与左西孟旦联合使用治疗心肌梗死有很好的协同效果，故此联合疗法对治疗急性心肌梗死特别有用。

因此，在本发明的一个方面，提供了一种用于治疗急性心肌梗死的方法，它包括对需要治疗的患者将溶血栓剂与左西孟旦或其可药用盐同时给药、间隔给药或依次给药。

本发明的另一个方面，提供了一种治疗急性心肌梗死的方法，即对需要治疗的患者联合使用溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐。

本发明的另一个方面，提供了一种降低急性心肌梗死患者死亡率的方法，它包括对需要治疗的患者以同时给药、间隔给药或依次给药的方法施以有效剂量的溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐。

本发明的另一个方面，提供了一种降低急性心肌梗死患者死亡率的方法，它包括对需要治疗的患者联合使用溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐。

本发明的另一个方面，提供了一种医药产品，它包括作为联用制剂的、单独或一起作为有效成分的溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐。

本发明的另一个方面，提供了一种药物组合物，它包括作为有效成分的溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐。

本发明的另一个方面，提供了作为有效成分的溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐在生产用于同时给药、间隔给药或依次给药的联用制剂中的作用。

本发明的另一个方面，提供了作为有效成分的溶血栓剂和左西孟旦或其可药用盐在生产用于降低心肌梗死患者病死率的药品中的作用。

发明详述

本发明涉及治疗急性心肌梗死更为有效的一种方法。本方法即溶血栓剂与左西孟旦联合使用相对于仅使用溶血栓剂而言整体疗效大有提高。尤其是此方法可协同降低急性心肌梗死患者的死亡率。

本发明所用术语“治疗”是指症状和/或其潜在病因的严重性或发生频率的降低，临床疗效的提高，对症状和/或其潜在病因的发生的预防以及对损伤的改善或修复。

本发明所用的术语“急性心肌梗死”是指心肌立刻或突然的(而非慢性的)梗死，即，由于栓子(embolus)或血栓(thrombus)至少部分地堵塞冠状动脉血管致使动脉血流动不充分。此处的“血栓”或“栓子”是指血管中的血凝块。此处动脉“至少部分地”堵塞是指由于动脉血管中有栓子或血栓存在，从而降低动脉横截面面积。

本发明所有用术语“溶血栓剂”是指任何能够有效帮助溶解或破坏血栓的物质。溶血栓剂可以选自在本领域中已知的那些溶血栓剂。这些溶血栓剂包括但不限于：链激酶；尿激酶；尿激酶原；阿替普酶；瑞替普酶；阿尼普酶和 t-PA 及其生物活性变型。此外，以上两种或几种溶血栓剂亦可联合使用。

如果可能的话，这些溶血栓剂最好在急性心肌梗死的症状发作同时给药，优选在急性心肌梗死的症状发作之后六小时内使用。在进行溶血栓剂治疗时为避免进行其他医疗措施如弹丸注射或静脉滴注(infusion)，可在溶血栓剂给药后随后使用左西孟旦。

尽管优选在溶血栓剂治疗过程中或紧跟在溶血栓剂治疗过程之后使用左西孟旦，但是发现如果从溶血栓剂治疗或，优选从急性心肌梗死的症状发作开始，在不晚于 5 天，优选不晚于 3 天，更优选不晚于 48 小时使用左西孟旦，仍可观察到联合治疗的协同效果。

如果需要的话，左西孟旦亦可早于溶血栓剂的使用，然而，通常作法是一旦诊断到冠状动脉受阻应立即使用溶血栓剂。因此，在依次用药中，本发明优选的治疗方法包括，首先使用有效量的溶血栓剂的第一步，和随后使用有效量的左西孟旦的第二步，其中两次治疗之间的时间间隔不超过五天，优选不超过三天，更优选不超过 48 小时。

有效成分的用药途经包括但不只限于以下方式：肠内用药，例如口服和直肠给药；非肠道用药，如静脉内、肌内、腹膜内或经皮给药。在治疗心肌梗死时，有效成分优选非肠道给药，特别优选静脉内途径。可以使用单一剂量或多剂量。优选，有效成分可采用持续滴注的方法。

优选，本发明的方法包括对需要治疗的病人给予一定量的联合用药，这在降低心肌梗死患者死亡率方面有协同效果。

左西孟旦可以 0.05-0.4μg/kg/min 的滴注速度静脉内给药。静脉内弹丸注射的适当剂量为约 5-30μg/kg。治疗急性心肌梗死患者时，可能需要在进行弹丸注射后进行连续的静脉滴注。

左西孟旦口服用药为 0.1-8mg/人/天，由于患者年龄，体重及其他条件各异，亦可每天分几次服用。服用的有效剂量亦因患者年龄，体重及其他条件，以及用药途径各异而有所不用。

本发明优选的溶血栓剂包括链激酶，尿激酶，尿激酶原，阿替普酶，瑞替普酶，阿尼普酶和纤溶酶原激活因子(t-PA)及其生物活性变型以及它们的组合方式。溶血栓剂的用药剂量可以在常规剂量范围之内，例如，当溶血栓剂作为单独治疗在溶血栓治疗中的每日的剂量。使用的剂量范围取决于所用的溶血栓剂。常规剂量范围的例子如下所示：尿激酶，500,000-6,250,000 单位/患者；链激酶，140,000-2,500,000 单位/患者；尿激酶原，5,000-100,000 单位/患者；阿尼普酶，10-100 单位/患者；t-PA，0.5-2.0mg/kg 体重。

溶血栓剂治疗通常采用单独静脉内弹丸注射，或先弹丸注射再静脉滴注，或者单独静脉滴注三种方式。滴注时间通常为小于 1 小时至约 12 小时，通常为约 1-3 小时。例如，溶血栓剂治疗可将最多 10%的剂量在 1-5 分钟内先进行弹丸注射，剩余 90%的剂量在随后的 1 小

时中再恒速滴注。

当症状减缓到预定水平时可停止治疗。

此联合治疗可以配合其他方式进行，如使用抗凝剂等药品或血管成形术等外科手术。

根据现有药剂学知识，有效成分可以制成适合用于本发明的方法的药物剂型。它们这样给患者使用或优选与适当的药物赋形剂结合使用，可制成片剂，颗粒型，胶囊，栓剂，乳剂，悬浮剂或溶液的形式，从而使得活性化合物在制剂中的含量为约 0.5-100%(重量比)。选择适当的组合物的成分对于本领域技术人员来说是常规的工作。很明显也可以使用本技术领域中通常使用的适当的载体，溶剂，胶凝剂，扩散剂，抗氧化剂，色素，甜味剂，润湿化合物，缓释剂及其他物质。

溶血栓剂及左西孟旦等有效成分可以制成同一药物制剂。优选这样的溶血栓剂和左西孟旦的药物组合物通过静脉内给药。可以通过将这些化合物与适当的药物可接受的载体、赋形剂或稳定剂混匀而保存该组合物，例如，将其制成适用于滴注的浓缩液或水溶液，或将其制成适用于滴注的粉末(使用时用无菌水或含水滴注溶媒溶解即可)。

此外，本发明提出溶血栓剂与左西孟旦等有效成分可制成各自的药物剂型，再将两种成分的制剂组装成一件药品或试制盒，任选其中装有药物产品的使用说明书。

适于静脉用药的注射液和输液由有效组分的无菌等渗液和水溶媒组成，优选水溶液。通常左西孟旦静脉注射用输液浓度为 0.01-0.1mg/ml。左西孟旦多以浓缩液的形式保存，使用时与无菌水或含水滴注溶媒混合配成输液。本发明中适于使用的左西孟旦溶液可详见 WO01/19344。

作为左西孟旦口服剂型之一的片剂，可用的载体和赋形剂包括乳糖，玉米淀粉，硬脂酸镁，磷酸钙和滑石粉等。胶囊剂的载体和赋形剂与片剂等同。控释剂的组成包括：a. 疏水凝胶聚合物，如羟丙甲基纤维素，羟丙基纤维素，羧甲基纤维素，藻酸或其混合物；b. 植物脂肪或植物油，如氢化大豆油，硬化蓖麻油或蓖麻籽油(商标名为 Cutina

HR)，棉籽油，(商标名为 Sterotex 或 Lubritab)；c. 甘油脂肪酸脂(即饱和脂肪酸酯)，如甘油三硬脂酸酯，甘油三棕榈酸酯，甘油三肉豆蔻酸酯，甘油三山榆酸酯(商标名为 Compritol)，甘油棕榈酸硬脂酸酯等。

将左西孟旦与载体及赋形剂混匀压制而成片剂。胶囊剂则是将左西孟旦与载体和赋形剂混匀装到诸如用硬明胶制成的胶囊中。通常片剂和胶囊剂中含有 0.1-8mg 的左西孟旦，更优选 0.2-5mg。

临床用溶血栓剂的制剂由以下部分组成：a. 以水为主的载体；b. 本领域中已知的药物辅剂，如等渗液，调节 pH 值的酸、碱及缓冲液；c. 用于溶血栓剂的稳定剂。使用前，溶血栓剂主要以无菌低压冻干产品的形式保存，用时用无菌水溶解即可进行注射。

由于溶血栓剂种类不同，其制剂中含量亦不同。例如，t-PA 制剂用量为每剂 20-100mg，而 t-PA 在低压冻干产品中的含量为 1.5-2%(w/w)。常用磷酸和任选的氢氧化钠作为 pH 调节剂，与无菌水混合达到 pH 7.3。氨基酸多作为溶血栓剂制剂的稳定剂，例如，t-PA 常用 L-精氨酸。稳定剂与溶血栓剂混合制成低压冻干产品，其中稳定剂含量为约 70%-80%(w/w)。

本发明优选产品的实例是其中溶血栓剂制剂与左西孟旦溶液可以混溶的那些，并且当混合时，形成在室温下稳定多达 8 小时的制剂。两种制剂可以一起存储，当各自在分开的容器如小瓶、预装填的注射器等中，用时随即混合即可。优选的容器包括在两室容器中的溶血栓剂制剂(a)和左西孟旦溶液(b)，该两室容器包括使两种溶液混合的装置。两室容器是理想地预装填的两室注射器，具有旁路或近似的装置（例如，可打碎的封件），使得两种溶液在给药前可以混合，此装置亦适用于输液。

另外，此容器亦可适用于溶血栓剂和左西孟旦溶液的依次用药方式。即，溶血栓剂使用后再使用左西孟旦溶液。

左西孟旦的盐可用已知方法制备，其药物可接受的盐作为药品也很有用，优选其盐为碱金属或碱土金属的盐。

药学实施例

实施例 1. 静脉内滴注浓缩液

(a) 左西孟旦	2.5 mg/ml
(b) Kollidon PF12	10 mg/ml
(c) 柠檬酸	2 mg/ml
(d) 脱水乙醇	约 1ml (785mg)

浓缩液的制备：将柠檬酸，Kollidon PF 121 和左西孟旦在搅拌下加入到盛有脱水乙醇的无菌制备容器内，所得溶液再用 0.22mm 的无菌过滤器过滤，滤液在无菌操作间分装到 8ml 和 10ml(用 5ml 和 10ml 转移器)瓶中，再用橡皮塞密封。

此浓缩液静脉滴注前需用含水溶媒稀释，通常用含水等渗溶媒(如 5%葡萄糖水溶液或 0.9%氯化钠水溶液)稀释以得到含水静脉溶液，其中左西孟旦的量通常在约 0.001-1.0mg/ml 的范围之内，优选 0.01-0.1mg/ml。

实施例 2. 冻干状态下的 t-PA 组合物

(a) t-PA	2.0% (w/w)
(b) 磷酸	20% (w/w)
(c) L-精氨酸	78% (w/w)

用标准方法将以上组分混合，冻干并除菌，包括 20mg，50mg，或 100mg t-PA/剂量形式(小瓶)的冻干产品用无菌水重新配制用于注射，例如制成 1mg/ml 的注射液。

例 3：口服左西孟旦组合物

3 号硬明胶胶囊

左西孟旦	2.0 mg
乳糖	198 mg

通过将左西孟旦和乳糖混匀后的粉末装入 3 号硬明胶所制胶囊中即可制备胶囊形式的药物制剂。

实验

联合疗法对急性心肌梗死患者死亡率的效果

急性心肌梗死患者 5 天内接受安慰剂及左西孟旦治疗，后者先弹丸注射 6，12，或 24μg/kg 再以 0.1，0.2 或 0.4μg/kg/min 滴注。患者按接受溶血栓剂与否分类。对 180 天的死亡率数据进行统计。结果如表 1 所示，结果显示联合治疗对降低急性心肌梗死患者的死亡率有协同效果。

表 1：急性心肌梗死患者接受左西孟旦、溶血栓剂及二者联合用药治疗时死亡率比较

	使用溶血栓剂		不使用溶血栓剂	
实验组	安慰剂组 (N=16)	使用左西孟旦组 (N=70)	安慰剂组 (N=86)	使用左西孟旦组 (N=331)
	n(%)			
180 天的死亡率	4 (25.0%)	9 (12.8%)	28 (32.6%)	82 (24.8%)