201919703

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201919703 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107123267 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 07 月 05 日

(51)Int. Cl.： *A61K45/06 (2006.01)* *A61K31/4184 (2006.01)*
A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/07 美國 62/529,587

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰維美迪加股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH (DE)
德國

(72)發明人：亞伯查特 巴勒茲 ALBRECHT, BALAZS (HU)；安科 思凡 ANKE, SVEN (DE)；克雷 莎士奇亞 KLEY, SASKIA (DE)；藍納 史蒂芬 喬漢斯 LEHNER, STEFAN JOHANNES (DE)；史達克 馬卡斯 STARK, MARCUS (DE)；特拉斯安 米雪兒 TRAAS, ANNE MICHELLE (US)；齊墨林 譚雅 瑪格麗特 ZIMMERING, TANJA MARGRIT (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：6 共 71 頁

(54)名稱

用於預防或治療貓之全身性疾病之血管收縮素 II 受體拮抗劑

ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF SYSTEMIC DISEASES IN CATS

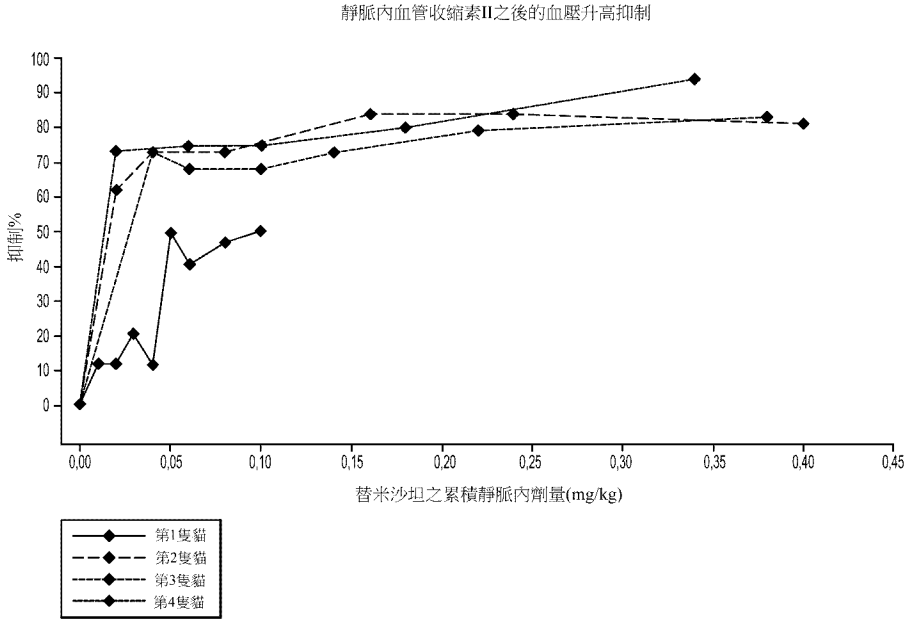
(57)摘要

本發明描述一種用於預防或治療需要此治療之貓之高血壓之方法。該方法包括向該貓投與治療有效量之血管收縮素 II 受體 1 (AT-1)拮抗劑(沙坦(sartan))，其中該沙坦之治療有效量係以在治療期內改變之每日劑量投與，在該治療期期間第一時間段該沙坦之每日劑量為 1.0 至 5.0 mg/kg 體重，且在該治療期期間第一時間段之後的第二時間段該沙坦之每日劑量減少。

A method is described for the prophylaxis or treatment of hypertension in a cat in need of such treatment. The method includes administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) to the cat, where the therapeutically effective amount of the sartan is administered in a daily dosage amount that is varied over a treatment period, the daily dosage amount of the sartan for a first period of time during the treatment period is 1.0 to 5.0 mg/kg of body weight, and the daily dosage amount of the sartan is decreased for a second period of time subsequent the first period of time during the treatment period.

指定代表圖：

TW 201919703 A



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於預防或治療貓之全身性疾病之血管收縮素II受體拮抗劑

【英文發明名稱】

ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF SYSTEMIC DISEASES IN CATS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於獸醫學領域，尤其關於預防或治療貓之全身性疾病。特定言之，本發明係關於一種預防或治療貓之全身性疾病之方法，其中該方法包含向需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)。

【先前技術】

【0002】 腎病發病率在老年貓中較高，而慢性腎衰竭視為最重要的一種。據報導，貓之慢性腎病(CKD)之發病率高達20%，其中53%之貓年齡大於7歲(*Lefebre, Toutain 2004,J. Vet. Pharm. Therap. 27, 265 - 281; Wolf AM North. Am. Vet. Congress 2006*)。患有輕度至中度氮質血症及腎外臨床症狀(IRIS階段2及3)之貓存活率在1至3年範圍內。早期管理及療法被認為成功地影響CKD預後(Wolf AM North Am. Vet Congress 2006)。

【0003】 慢性腎衰竭(CRF) (至少在其最終階段中，無論潛在病因為何)之特徵為腎臟之不可逆結構損傷。由此，首先定位於一部分腎元(例如腎小球、腎小管周圍毛細血管、小管或間質組織)之漸進式不可逆損傷歸因於其功能互依性最終對其餘腎元部分(但起初不受影響)中產生損傷負責。無法形成新腎元代替因疾病不可逆地毀壞之其他腎元。在患有原發性

腎臟氮質血症之貓之活檢發現研究中，70%中觀測到小管間質性腎炎，15%中發生腎小球腎病，11%淋巴瘤且在2%樣品中觀測到澱粉樣變性。藉由腎功能降低或存在腎臟損傷認識到CRF (*Polzin, Osborne, Ross 2005於Ettinger SJ, Feldman CE (編) Textbook of Veterinary Internal Medicine, 第6版, 第2卷.第260章, 1756 -1785中*)。

【0004】 血管收縮素II在病理生理學中發揮重要作用，尤其作為用於提高人體內血壓之最強力藥劑。已知，除了其提高血壓之作用之外，血管收縮素II亦具有生長促進作用，其造成左心室肥大、血管增厚、動脈粥樣硬化、腎衰竭及中風。在小型動物中，經由ACE抑制劑抑制血管收縮素II之作用已顯示經由其同時降低血壓及控制蛋白尿之能力而展現腎臟保護作用。

【0005】 當前治療的目的在於藉由維持腎小球灌注改良腎臟功能，尤其腎小球功能而延緩貓之疾病進展。此包括膳食蛋白質限制、改變飲食脂質攝取、限制磷酸鹽並用血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑治療(*P.J. Barber (2004) The Kidney於Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (編) Feline Medicine and Therapeutics, 第3版, Blackwell Publishing, Oxford, UK中*)。

【0006】 最初在小型動物醫學中研發ACE抑制劑，尤其依那普利(enalapril)、貝那普利(benazepril)、咪達普利(imidapril)及雷米普利(ramipril)以控制慢性心臟衰竭(CHF)。根據腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)在慢性心臟衰竭進展及在腎臟損傷進展中之病理生理學作用，此等藥劑已展示為適用於在包括貓之小型動物中治療慢性腎病(CKD)以便延緩疾病進展及降低罹病率及痛苦。關於此方面的有力證據為最近在歐洲有

可能批准貝那普利用於治療貓科動物CRF (*Lefebre Toutain*, 2004 J Vet Pharm Therap 27, 265-281)。然而，ACE抑制劑之腎功能保護可能由蛋白尿作用而非血壓降低介導。因為雷米普利對於血壓的影響與安慰劑相當而降低蛋白尿，所以其顯示此現象(*Remuzzi*等人, *2006, J Clin Invest 116, (2) 288-296*)。

【0007】 自臨床視角來看，ACE抑制劑並非阻斷RAAS之較佳靶標，此係由於其缺乏對血管收縮素I及「血管收縮素逸出」現象之特異性，其中替代酶促路徑(如組織蛋白酶、胰蛋白酶或心臟凝乳酶)亦可轉化血管收縮素I。另外，在ACE抑制劑長期處理期間，ACE活性上調且血管收縮素I水準由於刺激腎素分泌而較高(*Burnier及Brunner, 2000, The Lancet, 355, 637-645*)。

【0008】 因此，本發明之一個目標在於提供用於治療或預防貓之慢性腎病之新治療途徑。

【0009】 本發明之另一更一般態樣在於提供用於治療或預防貓之全身性疾病之新治療途徑；該等全身性疾病較佳為與血管收縮素II相關或與腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)相關之全身性疾病。

【0010】 本發明之又另一態樣在於提供用於治療或預防貓之高血壓之新治療途徑。

【發明內容】

【圖式簡單說明】

【0011】 圖1為藉由血管收縮素II受體1拮抗劑抑制血壓升高之曲線圖。

【0012】 圖2為實例4及5之研究之替米沙坦(telmisartan)組及安慰劑

組之基線值的收縮血壓改變之曲線圖。

【0013】 圖3描繪實例6之研究設計之概述。

【0014】 圖4為相對於實例6之研究之替米沙坦組及安慰劑組之基線值的收縮血壓改變之盒狀圖。

【0015】 圖5為相對於在實例6之研究之第14天及第28天替米沙坦組及安慰劑組之基線值的收縮血壓改變之曲線圖。

【0016】 圖6A及圖6B描繪與本文所描述之方法一起使用之成套套組之藥物含有及投與系統之一個實例實施例，其中該系統包括活塞及容器以儲存藥物。

【實施方式】

【0017】 在本發明之實施例之前，將指出，如本文所使用且在隨附申請專利範圍中，除非上下文清楚地另外指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「製劑」包括複數個此類製劑，提及「載劑」係提及熟習此項技術者已知之一或多種載劑及其等效物，依此類推。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有如屬於本發明之一般技術者通常理解之相同含義。除非另外指示或熟習此項技術者另外已知，否則所有給定範圍及值可變化1至5%，因此，術語「約」自實施方式省去。儘管類似或等效於本文所描述之彼等方法及材料之任何方法及材料均可用於本發明之實踐或測試中，但現描述較佳方法、裝置及材料。出於描述及揭示在公開案中所報導之可結合本發明使用的物質、賦形劑、載劑及方法之目的，本文提及的所有公開案以引用的方式併入本文中。不應將本文中之任何內容解釋為承認由於先前發明而無權先於該揭示案。

【0018】 以上技術問題之解決方案藉由本發明及申請專利範圍中表徵之實施例實現。

【0019】 根據本發明，本文所描述之方法用於預防或治療需要此治療之貓之高血壓(亦稱為高血液壓)，其中該等方法包含向該貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，沙坦之治療有效量係以在治療期內改變之每日劑量投與。舉例而言，在治療期期間第一時間段沙坦之每日劑量可為1.0至5.0 mg/kg體重，其中在治療期期間第一時間段之後的第二時間段沙坦之每日劑量減少。

【0020】 特定言之，本文揭示以下項目：

1.一種血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療需要此類預防或治療之貓之高血壓之方法中，其中該方法包含向該貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其中該沙坦之治療有效量係以在治療期內改變之每日劑量投與，在治療期期間第一時間段沙坦之每日劑量為1.0至5.0 mg/kg體重，且在治療期期間第一時間段之後的第二時間段沙坦之每日劑量減少。

2.如項目1之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中高血壓與慢性腎病或甲狀腺高能症相關。

3.如項目1之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中該高血壓為特發性高血壓。

4.如項目1至3之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中每日劑量係基於該貓之收縮血壓(SBP)量測值改變。

5.如項目1至4之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預

防或治療貓之高血壓之方法中，其中第二時間段沙坦之每日劑量係以0.10至0.50 mg/kg體重範圍內之增量減少。

6.如項目1至5之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中當貓之收縮血壓(SBP)量測值相對於第一時間段前貓之基線SBP量測值降低至少10 mmHg時，沙坦之每日劑量減少。

7.如項目1至6之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中當貓之SBP量測值相對於第一時間段前測定之貓之基線SBP量測值降低至少20 mmHg時，沙坦之每日劑量減少。

8.如項目1至7之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中當貓之SBP量測值相對於第一時間段前測定之貓之基線SBP量測值降低10至150 mmHg，10至100 mmHg，10至80 mmHg，10至50 mmHg，10至30 mmHg，10至20 mmHg，20至150 mmHg，20至100 mmHg，20至80 mmHg，20至50 mmHg， 或20至30 mmHg時，沙坦之每日劑量減少。

9.如項目1至8之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中當貓之收縮血壓(SBP)量測值自第一時間段前貓之基線SBP量測值降低至不超過臨限值之值時，沙坦之每日劑量減少。

10. 如項目1至8之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中當貓之收縮血壓(SBP)量測值自第一時間段前貓之基線SBP量測值降低至(於或低於)臨限值時，沙坦之每日

劑量減少。

11. 如項目9或10之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中該臨限值不超過160或170 mmHg。

12. 如項目9或10之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中該臨限值為160或170 mmHg。

13. 如項目1至12之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中第二時間段沙坦之每日劑量係在第二時間段之後的第三時間段提高或減少且係基於第二時間段結束時所量測之貓之SBP變化。

14. 如項目1至13之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中在治療期期間第一時間段沙坦之每日劑量為2.0至3.0 mg/kg體重，且在第二時間段沙坦之每日劑量為0.125至2.0 mg/kg體重。

15. 如項目1至14之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中第一時間段為至少14天，或至少28天，或至少120天。

16. 如項目1至15之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中每日投與為經口投與。

17. 如項目1至16之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中治療期之至少一部分之治療有效量的每日投與係以單次劑量提供。

18. 如項目1至16之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於

預防或治療貓之高血壓之方法中，其中治療期之至少一部分之治療有效量之每日投與係以複數個劑量提供。

19. 如項目1至18之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中該方法排除向年齡小於9個月之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)。

20. 如項目1至18之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其用於預防或治療貓之高血壓之方法中，其中向至少9個月大的貓或9個月及更大的貓投與血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)。

21. 一種用於預防或治療需要此治療之貓之高血壓之方法，其中該方法包含向該貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其中沙坦之治療有效量係以在治療期內改變之每日劑量投與，在治療期期間第一時間段沙坦之每日劑量為1.0至5.0mg/kg體重，且在治療期期間第一時間段之後的第二時間段沙坦之每日劑量減少。

22. 如項目21之方法，其中該高血壓與慢性腎病或甲狀腺高能症相關。

23. 如項目21之方法，其中該高血壓為特發性高血壓。

24. 如項目21至23中任一項之方法，其中該每日劑量基於貓之收縮血壓(SBP)量測值改變。

25. 如項目21至24中任一項之方法，其中第二時間段沙坦之每日劑量係以0.10至0.50 mg/kg體重範圍內之增量減少。

26. 如項目21至25中任一項之方法，其中當貓之收縮血壓(SBP)量測值相對於第一時間段前貓之基線SBP量測值降低至少10 mmHg時，沙坦之每日劑量減少。

27. 如項目26之方法，其中當貓之SBP量測值相對於第一時間段前測定之貓之基線SBP量測值降低至少20 mmHg時，沙坦之每日劑量減少。

28. 如項目21至25中任一項之方法，其中當貓之收縮血壓(SBP)量測值自第一時間段前貓之基線SBP量測值降低至不超過臨限值之值時，沙坦之每日劑量減少。

29. 如項目28之方法，其中臨限值不超過160或170 mmHg。

30. 如項目21至29中任一項之方法，其中第二時間段沙坦之每日劑量係在第二時間段之後的第三時間段提高或減少且係基於第二時間段結束時所量測之貓之SBP變化。

31. 如項目31至30中任一項之方法，其中在治療期期間第一時間段沙坦之每日劑量為2.0至3.0 mg/kg體重，且在第二時間段沙坦之每日劑量為0.125至2.0 mg/kg體重。

32. 如項目21至31中任一項之方法，其中該第一時間段為至少14天，或至少28天，或至少120天。

33. 如項目21至32中任一項之方法，其中每日投與為經口投與。

34. 如項目21至33中任一項之方法，其中治療期之至少一部分之治療有效量之每日投與係以單次劑量提供。

35. 如項目21至33中任一項之方法，其中治療期之至少一部分之治療有效量之每日投與係以複數個劑量提供。

36. 如項目21至35中任一項之方法，其中該方法排除向小於9個月大的貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)。

37. 一種成套套組，其包含：

容器，其含有含醫藥組合物之液體調配物，包含血管收縮素II受體1

(AT-1)拮抗劑(沙坦)及一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或載劑，該液體調配物內沙坦之量呈治療上有效預防或治療需要此治療之貓之高血壓之量；及

注射器，其包含視情況具有體積刻度標記之針筒，視情況以0.25 mL增量或小於0.25 mL增量或以0.10 mL增量或小於0.10 mL增量壓印於其上。

38. 如項目37之成套套組，其進一步包含與容器開口端連接之接合器，該接合器包括延伸通過接合器之開口，其中銜接子開口尺寸小於容器開口端。

39. 如項目37或項目38之成套套組，其中該注射器針筒包括開口端之幾何結構與接合器開口之幾何結構相對應以便於針筒開口端插入接合器開口中時針筒開口端與接合器之間摩擦配合。

40. 如項目21至35中任一項之方法或如項目37至39中任一項之成套套組，其中該貓至少9個月大或為9個月大及更大的貓。

【0021】 用於指示血管收縮素II受體1拮抗劑(沙坦)在貓中之用途為已知的。血管收縮素II受體1阻斷為與如ACE抑制劑已知的血管收縮素轉化酶阻斷不同的治療概念。受體阻斷在RAAS系統之生理學級聯中更具特異性且更完整並進一步處於其下游。本發明係基於某些出人意料之發現，亦即，用於預防或治療貓之高血壓之沙坦劑量可在治療期內，尤其當貓反應測定為此治療陽性(例如作為此治療之結果，貓之收縮血壓降低且進一步維持在一定水準下或低於該水準，即使沙坦投與劑量減少)時，向下滴定或減少。

【0022】 在研究中，已發現，貓耐受藥效學有效劑量之沙坦。舉例

而言，在患有蛋白尿腎病變之非糖尿病高血壓人類患者之開放標記研究中，比較較低(80 mg每日一次)及較高劑量(80 mg每日兩次)替米沙坦之腎臟結果的作用。結果增強藉由每日160 mg之較高劑量來實現更有效RAAS抑制之概念。此劑量對應於約2800±2400 ng/ml (C最大±SD)之血漿水準，其超過在諸如狗及大鼠之動物之毒性研究中之無作用劑量。(Investigator brochure 1994，檔案資料)約2至3 mg/kg體重之所得劑量及天因此預期在貓體內有毒性。試驗性毒性研究已出人意料地顯示，此類劑量(高達3 mg/kg)在貓體內耐受性良好。如本文所使用，術語「mg/kg」係指以mg/kg貓體重計之劑量。

【0023】 另外，已發現，沙坦亦有效地阻斷貓體內之血管收縮素II受體1。此研究結果為出人意料的，因為貓體內之絕對生物可用性非常低，且相比於人類，在貓體內之平均滯留時間及血漿半衰期相當短。相比於人類，經口生物可用性計算為33.6%。平均$t_{最大}$經口為0.44小時且$C_{最大}$經口為138.1 ng/ml。平均$t_{1/2}$經口為2.17小時。平均AUC→~經口計算為150 (ng × h /ml)，且平均V/f經口為20.4 l/kg。平均AUC→~靜脈內計算為385 (ng × h /ml)。平均$t_{1/2}$靜脈內為2.25小時且平均V/f經口為8.8 l/kg。自新產生之此資訊，其可推斷，沙坦，較佳替米沙坦可用於治療患有全身性疾病，諸如慢性腎病，諸如(例如)慢性腎衰竭，包括慢性腎機能不全之貓。

表1：縮寫

縮寫	藥物動力學參數
AUC	血漿濃度曲線下面積
C最大	最大量測血漿濃度
V/f	分佈體積(V)，而f為絕對生物可用性
MRT	平均滯留時間
t ½	清除半衰期
t最大	達到C最大之時間

【0024】 因此，在一個實施例中，本發明係關於一種用於預防或治療貓之全身性疾病之方法，其中該方法包含向該需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)。

【0025】 如本文所使用，術語「全身性疾病」意謂但不限於心血管，諸如擴張型心肌症(DCM)、二尖瓣關閉不全(MI)、肥厚性心肌症(HCM)；及其他獲得性或遺傳性心臟疾病，例如心肺疾病、全身性高血壓，例如與腎病相關之高血壓、慢性腎衰竭及其他血管疾病或代謝障礙，諸如糖尿病。因此，根據另一態樣，本發明係關於一種用於預防或治療貓之全身性疾病之方法，其係藉由向該貓投與治療有效量之該血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(*沙坦*)，其中全身性疾病選自以下之群：心血管疾病，諸如擴張型心肌症(DCM)、二尖瓣關閉不全(MI)、肥厚性心肌症(HCM)；及其他獲得性或遺傳性心臟疾病、高血壓(包括全身性高血壓)、代謝障礙，如糖尿病。

【0026】 如本文所使用，術語「全身性高血壓」意謂但不限於與腎病、慢性腎衰竭及其他血管疾病相關之高血壓形式。舉例而言，全身性高血壓可包括未知病因之高血壓、與慢性腎病相關之高血壓、與甲狀腺高能症相關之高血壓、控制性高血壓及特發性高血壓。特定言之，全身性高血壓(在本文中亦稱為高血壓)定義為全身性血壓之持續性升高(例如具有160 mmHg或大於160 mmHg之收縮血壓或SBP)。存在高血壓之兩種細分類：原發性(或特發性)高血壓，其中可鑑別無潛在疾病，以及繼發性高血壓作為全身性疾病併發症出現。近年來，已在小型動物醫學中逐漸認識到特發性高血壓。貓之繼發性高血壓之最常見病因為慢性腎病(CKD)及甲狀腺高能症。諸如高醛固酮症或嗜鉻細胞瘤之其他疾病為貓之繼發性高血壓之極

罕見病因且通常導致嚴重及通常療法耐受性高血壓。

【0027】 貓患者之特發性高血壓之致病機制並不完全理解。然而，腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)之活化被認為存在於感染的貓中。咸信，慢性腎病相關HT藉由RAAS活化及最終醛固酮產生誘發。作用主要經由血管收縮素-II受體1型(AT-1)介導。慢性RAAS活化經由全身性血管收縮、血管內流體擴增及交感神經活化導致持續性高血壓。貓甲狀腺高能症繼發之高血壓之潛在機制仍未測定，但懷疑為RAAS功能障礙。在一些貓中，在診斷甲狀腺高能症時存在高血壓，而在其他貓中，在甲狀腺狀態已恢復之後產生高血壓。

【0028】 無論病因為何，高血壓可經由各種器官之血管床之破壞性作用而導致局部或全身性疾病。臨床上，高血壓相關損傷常常在眼睛、大腦、腎臟、心臟及容器中辨別出。根據狗及貓之高血壓之ACVIM共同面板(Brown等人狗及貓之全身性高血壓之鑑別、評估及管理準則(Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats). ACVIM Consensus Statement. J Vet Intern Med 2007; 21: 542-558)，由收縮血壓(SBP)持續性升高產生之此等器官之損傷統稱為靶器官損傷(TOD)，其中TOD係指可逆至不可逆損傷及相對輕度至潛在地危及生命後果之連續體。貓之高血壓具有進一步器官損傷之顯著風險。RAAS之活化及/或功能障礙似乎在各種病因之貓科高血壓產生起關鍵作用。因此，RAAS抑制似乎為歸因於CKD或甲狀腺高能症而患有特發性高血壓或繼發性高血壓之高血壓貓之合理的治療靶標。

【0029】 因此，在另一實施例中，本發明係關於一種用於預防或治療貓之全身性高血壓(在本文中亦稱為高血壓)之方法，其中該方法包含向

需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，其中該高血壓與一或多種其他全身性疾病相關，包括(但不限於)CKD、甲狀腺高能症、控制性高血壓及特發性高血壓。在另一實施例中，以在治療期內改變之每日劑量向貓投與治療有效量之沙坦。治療期之變化可為在治療期期間第一時間段沙坦之每日劑量為1.0至5.0 mg/kg體重，且在治療期期間第一時間段之後的第二時間段沙坦之每日劑量減少。第二時間段沙坦之每日劑量可以0.10至0.50 mg/kg體重範圍內之增量減少。在一個實施例中，第二時間段沙坦之每日劑量可以0.10至0.50 mg/kg貓體重範圍內之增量減少。沙坦之每日劑量可基於貓之某一標準，諸如貓之所量測之收縮血壓(SBP)而減少。舉例而言，當貓之SBP量測值相對於第一時間段前貓之基線SBP量測值降低至少10 mmHg時，沙坦之每日劑量可減少。在另一實施例中，當貓之SBP量測值不超過預定值或臨限值(例如120 mmHg)時，沙坦之每日劑量可減少。如本文所描述，沙坦之每日劑量可進一步減少任何適合的量持續任何數量的連續劑量時間段且係基於貓對此類減少劑量之陽性反應。

【0030】 在人體內，已知血管收縮素II受體1 (AT1受體拮抗劑(沙坦)明顯減少糖尿病及非糖尿病患者，甚至患有輕度至中度慢性腎衰竭(CRF)之彼等者之蛋白尿。另外，有公開證據顯示AT1受體拮抗劑用於治療II型糖尿病之腎病變之有效用途*Cupisti A等人, 2003, Biomed Pharmacother; 57 (3-4):169-172；Rysava R等人, 2005, Press Monit; (10(4):207-213; WO92/10182*)。在貓中，小管間質性腎炎據報導為CRF之主要病因(>70%)研究結果，而在人類及狗中，腎小球腎病比貓更顯著。腎小球損傷在狗及人類中更通常可見且因此由腎小球選擇滲透性缺失

產生之中度至顯著蛋白尿之臨床研究結果更常見於狗及人類中。小管間質性腎炎如顯示輕微蛋白尿之貓中所見。蛋白尿被認為是患有自發性腎臟疾病之人及狗體內之疾病進展之重要預測因子，且在臨床試驗中與改良結果相關之蛋白尿減少顯示藉由罹患腎病之人類中之ACE或ARB阻斷RAAS之腎臟保護作用(*Karalliede & Viberti, J Human Hypertension 2006*)。由於在貓中因源於腎小管間質性腎炎的CRF引起蛋白尿較少之事實，可能預期在此物種中蛋白尿減少在延緩CRF進展方面作為腎臟保護作用不太重要。然而，在臨床領域試驗中，已報導，蛋白尿(測定為UPC)與罹患CRF之貓的存活率之間的獨立性及顯著相關性。出人意料地，即使在僅有少量蛋白尿(根據IRIS，UPC<0.25)之氮質血症貓中，此相關性亦為明顯的(*Syme, Elliot 2006, J Vet Intern Med, 20, 528-535*)。

【0031】 因此，根據一較佳實施例，全身性疾病為慢性腎病，較佳慢性腎衰竭，例如如表2中之II至IV期所定義。

【0032】 諸如慢性腎衰竭之腎功能降低的診斷係基於排除腎前性及腎後性因素及標準血壓標準(例如血漿或血清中之脲及肌酸酐)。此等參數之異常濃度描述為*氮質血症*。腎功能降低之標準尿標準包括尿比重、蛋白尿及其他標準(*Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, 2005: Chronic Kidney Disease, In: Ettinger SJ, Feldman EC (編)Textbook of Veterinary Internal Medicine第6版, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA*)。國際腎臟研究組織(international renal interest society，IRIS)已提出一種基於氮質血症來定義CRF患者的分期系統(*Polzin DJ, 2006: Treating feline kidney disease: an evidence-based approach, Proceedings of The North American Veterinary Conference*)。用於分期之主要類別為血漿肌

酸酐[mg/dl]，其由與各期無關的兩個子類別尿蛋白:肌酐比率(UPC)及血壓[mmHg]來完成。使用該應用體系，可沿著進行性腎病之連續體將貓科動物患者分期。

【0033】 **表2**.貓科慢性腎病的各期

期	**血漿肌酐 (mg/dl)**	**註釋**	**子類別UPC** (與各期無關)	**子類別收縮血壓 (mmHg**，與各期無關)
I	< 1.6	非氮質血症：存在一些其他腎臟異常	< 0.2 = 非蛋白尿 0.2 - 0.4 = 交界性蛋白尿 > 0.4 = 蛋白尿	< 150 = 極小風險末梢器官損傷 150-159 =低風險末梢器官損傷 160-179 = 中等風險末梢器官損傷 ≥ 180 = 高風險末梢器官損傷
II	1.6 - 2.8	輕度氮質血症：通常輕度臨床症狀		
III	2.9 - 5.0	中度氮質血症：多種腎臟外臨床症狀		
IV	> 5.0	重度氮質血症：需要侵入性生命支持方法		

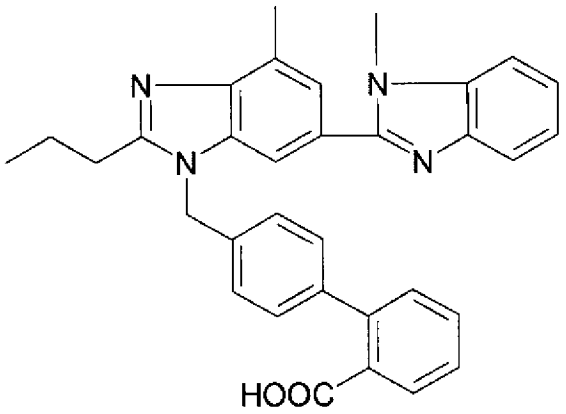
【0034】 如本文所描述，用於預防或治療貓之慢性腎衰竭之方法包含向該需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，且其中該慢性腎衰竭之特徵在於如表2中所列出之臨床表現中之任一者或其任何組合。舉例而言，本發明係關於一種用於預防或治療血漿肌酸≥1.6 (mg/dl血液)及/或蛋白尿≥0.2 (子類別UPC)之貓之方法，其中該方法包含向該需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)。

【0035】 血管收縮素II受體拮抗劑之全面清單可見於全部以引用之方式併入本文中的WO 92/10182之第2頁至第22頁及WO 95/26188之第7頁至第18頁。血管收縮素II受體拮抗劑尤其描述於EP-A-253310、EP-A-323841、EP-A-324377、EP-A-420237、EP-A-443983、EP-A-459136、EP-A-475206、EP-A-502314、EP-A-504888、EP-A-514198、WO 91/14679、WO 93/20816、WO 02/092081、US 4,355,040、US

4,880,804及US 6,028,091中。其形式常常提及為沙坦，諸如坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、依貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦或纈沙坦(valsartan)。其中，根據本發明尤其較佳的為依貝沙坦、洛沙坦及替米沙坦。所有此等沙坦或其醫藥鹽或多晶型物已為熟習此項技術者所熟知，且其用途在本發明之含義中。

【0036】 因此，本發明係關於一種用於預防或治療罹患全身性疾病，較佳慢性腎病，例如慢性腎衰竭之貓的方法，其中該方法包含向該需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，且其中血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)選自由以下組成之群：坎地沙坦、依普羅沙坦、依貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、他索沙坦、替米沙坦或纈沙坦，較佳、洛沙坦及替米沙坦。

【0037】 如EP-A-502314中所揭示，替米沙坦為治療高血壓及其他醫學適應症而開發的血管緊張素II受體拮抗劑。其化學名稱為4'-[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑-1-基甲基]-聯苯-2-羧酸，其具有以下結構：



【0038】 替米沙坦以商標名Micardis® (Boehringer Ingelheim，Germany)在市場上出售以用於人類的治療/預防。替米沙坦亦在EU以商標

名Semintra®核准用於減少與貓之CKD相關的蛋白尿。如WO 00/43370、US 6,358,986及US 6,410,742中所揭示，其以兩種多晶形式存在。替米沙坦之鈉鹽及其溶劑合物、水合物及半水合物揭示於WO 03/037876中。

【0039】 因此，根據另一實施例，本發明係關於一種用於預防或治療貓之全身性疾病，諸如慢性腎病，例如慢性腎衰竭之方法，其中該方法包含投與治療有效量之替米沙坦或其醫藥學上可接受之鹽，較佳如上文所提及之替米沙坦。

【0040】 如本文中已提及，已出人意料地發現，使用替米沙坦能有效地抑制貓體內之血管收縮素II受體壓力反應。另外，已發現，每kg貓體重小於0.05 mg替米沙坦之劑量在大部分所測試之貓中產生約75%之血壓反應抑制。另外，已在實驗室貓中進行研究以探究投與替米沙坦之前及之後血管緊張素II誘導的舒張性血壓升高。進行該測試以評估沙坦(尤其替米沙坦)在貓中之效能以及作用持續時間。當將目標劑量替米沙坦與安慰劑進行比較時，在最後一次經口給藥之後約24小時，舒張性血壓反應對血管收縮素II之靜脈內劑量提高明顯降低。因此，可推斷，儘管消除半衰期及生物可用性較小，在給定貓中每日一次投與目標劑量能夠展現預期藥效動力學作用及持續時間。

【0041】 因此，根據另一態樣，本發明係關於一種用於預防或治療貓之全身性疾病，較佳慢性腎病，例如慢性腎衰竭之方法，其中該方法包含向該需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，較佳替米沙坦或其醫藥學上可接受之鹽，其中此類血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之治療有效量為約0.01至約10 mg/kg體重。較佳地，此類血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之該治療有效量為約0.05至約8

mg/kg體重，甚至更佳約0.1至約5 mg/kg體重，甚至更佳約0.2至約4 mg/kg體重，甚至更佳約0.3至約3 mg/kg體重，甚至更佳約0.4至約2.5 mg/kg體重，甚至更佳約0.5至約2 mg/kg體重，最佳約0.75至約1.5 mg/kg體重。因此，此類血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之該治療有效量為例如0.01、0.02、0.03、 …0.08、0.09、0.1等 ；0.11、0.12、0.125、0.13、 …0.18、0.19、0.2等 ；0.21、0.22、0.23、 …0.28、0.29、0.3等… ；0.81、0.82、0.83、…0.88、0.89、0.9等 ；0.91、0.92、0.93、…0.98、0.99、1.0等 ；1.01、1.02、1.03、 …1.08、1.09、1.1等 ； …1.2、1.3、…1.8、1.9、2.0等；2.1、2.2、2.3、…2.8、2.9、3.0等；… ；8.1、8.2、8.3、…8.8、8.9、9.0等；9.1、9.2、9.3、…9.8、9.9、10 mg/kg體重。血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑，較佳替米沙坦可以如上文所提及之每日劑量一天投與一次、兩次或三次。

【0042】 在血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑藉由非經腸途徑投與時之情況下，該血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑，較佳替米沙坦以約0.01至約4 mg/kg體重之劑量投與。較佳地，此類血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之該治療有效量為約0.05至約3 mg/kg體重，甚至更佳約0.1至約2.5 mg/kg體重，甚至更佳約0.15至約2.0 mg/kg體重，甚至更佳約0.2至約1.5 mg/kg體重，最佳約0.25至約1.25 mg/kg體重。因此，此類血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之該治療有效量為例如0.01、0.02、0.03、…0.08、0.09、0.1等 ；0.11、0.12、0.13、 …0.18、0.19、0.2等 ；0.21、0.22、0.23、 …0.28、0.29、0.3等 … ；0.81、0.82、0.83、 …0.88、0.89、0.9等 ；0.91、0.92、0.93、 …0.98、0.99、1.0等 ；1.01、1.02、1.03、 …1.08、1.09、1.1等 ； …1.1、1.2、1.3、 …1.8、1.9、2.0等 ；

2.1、2.2、2.3、 …2.8、2.9、3.0等 ；3.1、3.2、3.3、 …3.8、3.9、4 mg/kg體重。血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑，較佳替米沙坦可以如上文所提及之每日劑量一天投與一次、兩次或三次。

【0043】 在血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑，較佳替米沙坦藉由經口、經直腸、經鼻或吸入途徑投與時之情況下，約0.03至約10 mg/kg體重之劑量為較佳的。較佳地，此類血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之該治療有效量為約0.10至約8 mg/kg體重，甚至更佳約0.20至約7.5 mg/kg體重，甚至更佳約0.25至約7.0 mg/kg體重，甚至更佳約0.25至約6.0 mg/kg體重，最佳約0.25至約5 mg/kg體重。因此，此類血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之該治療有效量為例如0.03、0.04、0.05、…0.08、0.09、0.1等 ；0.11、0.12、0.13、 …0.18、0.19、0.2等 ；0.21、0.22、0.23、 …0.28、0.29、0.3等… ；0.81、0.82、0.83、…0.88、0.89、0.9等；0.91、0.92、0.93、 …0.98、0.99、1.0等 ；1.01、1.02、1.03、 …1.08、1.09、1.1等 ； …1.1、1.2、1.3、 …1.8、1.9、2.0等 ；2.1、2.2、2.3、 …2.8、2.9、3.0等；… ；8.1、8.2、8.3、…8.8、8.9、9.0等；9.1、9.2、9.3、…9.8、9.9、10 mg/kg體重。替米沙坦可以如上文所提及之每日劑量一天投與一次、兩次或三次。

【0044】 根據本發明之另一態樣，本發明係關於一種用於預防或治療貓之全身性疾病，諸如慢性腎病，例如慢性腎衰竭之方法，其中該方法包含向該需要此治療之貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，較佳替米沙坦或其醫藥學上可接受之鹽，其中此血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑之治療有效量係以產生至少0.025 mg/kg體重(bw)之累積靜脈內濃度之治療有效量投與。較佳地，該血管收縮素II受體1 (AT-

1)拮抗劑(沙坦)，較佳替米沙坦投與至至少0.05 mg/kg bw，更佳0.1 mg/kg bw，甚至更佳0.15 mg/kg bw，甚至更佳0.2 mg/kg bw，甚至更佳0.25 mg/kg bw，甚至更佳0.40 mg/kg bw，甚至更佳0.5 mg/kg bw，甚至更佳0.75 mg/kg bw，甚至更佳1 mg/kg bw之累積靜脈內濃度。約1 mg/kg bw之累積靜脈內濃度上限耐受性良好，然而，高達5、4、3及2 mg/kg bw之累積靜脈內濃度以及該血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)之任何其他更高無毒累積靜脈內濃度亦在本發明之含義中。熟習此項技術者鑒於本文中給出之教示可藉由標準技術估計上限無毒累積靜脈內濃度。

【0045】 視情況，血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，較佳替米沙坦可與其他藥物組合投與。此其他藥物為例如Ca-通道阻斷劑(例如胺氯地平(Amlodipine))、β-阻斷劑(例如阿替洛爾(Atenolol)、卡維地洛(Carvediol))、強心性-Ca-增敏劑(cardiotonic-Ca-sensitising agent)(例如匹莫苯(Pimobendan)、左西孟旦(Levosimendan))、選擇性If-電流抑制劑(selective If-current inhibitors)(亦即，西洛雷定(Cilobradine)、伊伐布雷定(Ivabradine))、ACE抑制劑(例如雷米普利(ramipril)、貝那普利(benazepril)、依那普利(enalapril))；減肥藥(anti-obesity drug)(例如安非他命(Amphetamine)衍生物、西布曲明(Sibutramine)、奧利司他(Orlistat)、利莫那班(Rimonabat))及其類似者。因此，根據另一態樣，本發明係關於一種用於預防或治療貓之全身性疾病，較佳慢性腎病，例如慢性腎衰竭之方法，其中該方法包含向需要此治療之貓投與治療有效量之血管緊張素II受體1(AT-1)拮抗劑(沙坦)，較佳替米沙坦或其醫藥學上可接受之鹽，以及其他活性物質，其中該其他活性物質為Ca-通道阻斷劑(例如胺

氯地平)、β-阻斷劑(例如阿替洛爾、卡維地洛)、強心性-Ca-增敏劑(例如匹莫苯、左西孟旦)、選擇性If-電流抑制劑(亦即，西洛雷定、伊伐布雷定)、ACE抑制劑(例如雷米普利、貝那普利、依那普利)；減肥藥(諸如安非他命衍生物、西布曲明、奧利司他、利莫那班)及其類似者。

【0046】 替米沙坦及其他活性化合物可以多種不同劑量形式經口投與，亦即，其可與多種醫藥學上可接受之惰性載劑一起調配為錠劑、膠囊、錠劑、糖衣錠、硬糖、粉劑、噴霧劑、水性懸浮液、酏劑、糖漿形式及其類似者。此類載劑包括固體稀釋劑或填充劑、無菌水性介質及各種無毒有機溶劑。另外，此類經口醫藥調配物可藉助於通常用於此類目的而採用之各種藥劑類型來適當增甜及/或調味。一般而言，本發明化合物以按總組合物之重量計約0.5%至約90%範圍內之濃度水準存在於此類口服劑量形式中，其量足以提供所需單位劑量。本發明之化合物之其他適合的劑量形式包括此項技術中實踐之彼等者熟知的控制釋放調配物及裝置。

【0047】 出於經口投與之目的，含有多種賦形劑(諸如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸鈣)之錠劑可與多種崩解劑(諸如澱粉，且較佳馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸及某些複合矽酸鹽)與黏合劑(諸如聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起採用。另外，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石或類似類型之組合物)亦可在包括乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇之軟質及硬質填充明膠膠囊中用作填充劑。當水性懸浮液及/或酏劑需要經口投與時，其中的基本活性成分可與各種甜味劑或調味劑、染色物質或染料及(若需要)乳化劑及/或水、乙醇、丙二醇、甘油及其多種組合進行組合。

【0048】 出於腸胃外投與之目的，可採用化合物於芝麻油或花生油

或水性丙二醇中之溶液以及相應醫藥學上可接受之鹽之無菌水溶液。必要時，應適當地緩衝此類水性溶液，且用足夠的生理鹽水或葡萄糖使液體稀釋劑等張。此等特定水性溶液尤其適用於靜脈內、肌肉內及皮下注射目的。在此方面，藉由熟習此項技術者熟知之標準技術，容易地獲得所採用之無菌水性介質。舉例而言，蒸餾水通常用作液體稀釋劑且將最終製劑傳送通過適合的細菌過濾器，諸如燒結的玻璃過濾器或矽藻土或無釉瓷過濾器。此類型之較佳過濾器包括Berkefeld、Chamberland及石棉板金屬賽氏(Asbestos Disk-Metal Seitz)過濾器，其中流體藉助於抽吸泵吸入至無菌容器中。此等可注入溶液之整個製備過程中應採用必需步驟以確保在無菌條件下獲得最終產物。

【0049】 因此，出於經皮投與之目的，特定化合物或化合物之劑量形式可包括例如溶液、洗劑、軟膏、乳霜、凝膠、栓劑、速率限制持續釋放調配物及裝置。此類劑量形式包含特定化合物或化合物且可包含乙醇、水、穿透增強劑及惰性載劑，諸如凝膠製造材料、礦物油、乳化劑、苯甲醇及其類似者。

【0050】 將活性物質之此等預調配組合與一或多種調配物佐劑一般併入諸如素片或包衣錠劑、膠囊、粉劑、懸浮液或栓劑之之習知蓋倫(galenic)製劑中，該等佐劑諸如甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖、碳酸鈣、磷酸鈣、乳糖、交聯羧甲纖維素鈉鹽(交聯纖維素羧基甲醚鈉鹽)、交聯聚維酮、羥基乙酸澱粉鈉、羥丙基纖維素(低取代)、玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、乙烯吡咯啶酮與其他乙烯基衍生物之共聚物(共聚維酮)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素或澱粉、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸醋

酸纖維素、聚乙酸乙烯酯、水、水/乙醇、水/丙三醇、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧基-甲基纖維素或脂肪物質(諸如硬脂肪或其適合的混合物)。

【0051】 錠劑可例如藉由將一或多種活性物質與一或多種賦形劑混合且隨後將其壓縮而獲得。錠劑亦可由若干層組成。賦形劑之實例為：

【0052】 惰性稀釋劑，諸如甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、蔗糖、碳酸鈣、磷酸鈣及乳糖；

【0053】 崩解劑，諸如交聯羧甲纖維素鈉鹽(交聯纖維素羧基甲醚鈉鹽)、交聯聚維酮、羥基乙酸澱粉鈉、羥丙基纖維素(低取代)及玉米澱粉；

【0054】 黏合劑，諸如聚乙烯吡咯啶酮、乙烯吡咯啶酮與其他乙烯基衍生物之共聚物(共聚維酮)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素或澱粉；

【0055】 潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉及滑石；

【0056】 用於實現延緩釋放之藥劑，諸如羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、鄰苯二甲酸醋酸纖維素及聚乙酸乙烯酯；及

【0057】 醫藥學上准許之著色劑，諸如著色氧化鐵。

【0058】 此外，若替米沙坦與用於預防或治療貓之全身性疾病，較佳慢性腎病，例如慢性腎衰竭之另一藥物組合使用，則根據本發明之醫藥組合物可為成套套組，其包含：

【0059】 第一容器，其含有包含治療有效量之替米沙坦或其生理學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或載劑的醫藥組合物；及

【0060】 第二容器，其含有用於預防或治療全身性疾病，較佳慢性腎衰竭之另一藥物或其生理學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或載劑。

【0061】 較佳成套套組在第二容器中包含一或多種Ca-通道阻斷劑(例如胺氯地平)、β-阻斷劑(例如阿替洛爾、卡維地洛)、強心性-Ca-增敏劑(例如匹莫苯、左西孟旦)、選擇性If-電流抑制劑(亦即，西洛雷定、伊伐布雷定)、ACE抑制劑(例如雷米普利、貝那普利、依那普利)；減肥藥(諸如安非他命衍生物、西布曲明、奧利司他、利莫那班)及其類似者。

【0062】 根據另一態樣，本發明亦關於血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，較佳替米沙坦用於製造供治療貓之全身性疾病用之包含治療有效量之該血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑的醫藥組合物之用途。

【0063】 較佳地，全身性疾病選自以下之群：心血管疾病，諸如擴張型心肌症(DCM)、二尖瓣關閉不全(MI)、肥厚性心肌症(HCM)；及其他獲得性或遺傳性心臟病，全身性高血壓(例如與腎病有關的高血壓)、慢性腎病(CKD)及其他血管疾病、代謝障礙，如糖尿病。舉例而言，全身性疾病為與CKD、甲狀腺高能症、控制性高血壓及特發性高血壓中之一或多者相關的全身性高血壓。

【0064】 較佳沙坦為上文以例示性方式提及之彼等者。最佳使用替米沙坦或其任何醫藥學上可接受之鹽，諸如Micardis®或Semintra®。可根據本發明使用之較佳劑量為上文提及之彼等劑量。較佳投與途徑為經口、經頰、非經腸、經鼻、經直腸或體表，而經口投與最佳。腸胃外投與可包括皮下、靜脈內、肌肉內及胸骨內注射及輸注技術。

【0065】 在本發明之另一實施例中，在貓治療期間調節沙坦(例如替

米沙坦)之劑量投與且係基於與貓相關之病況。可在某些治療時間段之後改變劑量調節且依據貓之身體狀況所量測到之改變(例如改良)。舉例而言，在治療貓之高血壓(例如與CKD、甲狀腺高能症、控制性高血壓及特發性高血壓中之一或多者相關之高血壓)，可以初始劑量(例如如前文所描述之適合的劑量中之任一者)向該貓投與沙坦，且隨後在某一時間段之後改變，其中劑量改變可基於貓之所量測之收縮血壓(SBP)。可以任何適合的方式(例如利用纏繞於貓之尾部或肢體周圍之血壓封套)量測貓之SBP。在實例實施例(例如，諸如本文所描述之某些實例)中，可向貓投與初始每日劑量持續一定時間段，其中貓之SBP在此類時間段之後測定。在貓之測定之SBP不超過臨限值之情況下，每日劑量可減小或滴定降至更小量。在貓之SBP保持在臨限值之下及/或甚至進一步下降至臨限值之下的情況下，每日劑量之進一步降低或向下滴定可以給藥方案實施。或者，在其他實施例中，在貓所測定之SBP處於超過臨限值預定量之值之情況下，每日劑量亦可提高或向上滴定。劑量可以任何適合的方式，諸如本文中先前所描述之彼等者(例如經口、非經腸等)投與，且可進一步呈任何適合之形式(例如固體或液體)且與如本文中先前所指出之任何其他適合的活性成分或任何其他賦形劑或其他物質組合。

【0066】 根據本發明之另一態樣，本發明係關於血管收縮素II受體1(AT-1)拮抗劑(沙坦)，較佳替米沙坦或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療貓之高血壓之方法中，其中沙坦之治療有效量係以在治療期內改變之每日劑量投與，在治療期期間第一時間段沙坦之每日劑量為1.0至5.0 mg/kg體重，且在治療期期間第一時間段之後的第二時間段沙坦之每日劑量減少。在一特定實施例中，該高血壓為與慢性腎病或甲狀腺高能症相關之高

血壓或該高血壓為特發性高血壓。

【0067】 在實例實施例中，可以約0.10至約8.0 mg/kg，諸如約0.10至約5.0 mg/kg，約0.75至約5.0 mg/kg，或約1.0至3.0 mg/kg (例如約1.5 mg/kg或約2.0 mg/kg)之量向用於治療高血壓之貓投與沙坦之初始劑量，其中此類劑量可每天一次、每天兩次或每天三次(three times/thrice)投與。舉例而言，待投與貓之沙坦之每日劑量可為約0.10至約8.0 mg/kg，諸如約1.0至約4.0 mg/kg，約2.0至約3.0 mg/kg等。在第一預定或指定時間段與第二(後續)指定時間段之間每日劑量的降低或向下滴定(以及每日劑量提高或向上滴定)可為任何適合的量，例如約0.05至約1.0 mg/kg或約0.1至約0.5 mg/kg等範圍內之每日劑量變化或遞增改變(亦即，遞增提高或降低，或換言之，提高或降低預定量或步進量)。舉例而言，可藉由在第一指定時間段與第二(後續)指定時間段之間約1.0 mg/kg、約0.9 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.75 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.25 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.125 mg/kg、約0.1 mg/kg、0.05 mg/kg之增量或遞增(減少或提高)或任何其他適合的增量(亦即，任何其他固定減少或固定提高量)改變來修飾或調節每日劑量滴定改變。

【0068】 可在任何所選數目時間間隔內調節投與貓之沙坦之每日劑量。舉例而言，投與貓用於治療高血壓之沙坦之初始每日劑量之初始時間段(例如包括治療第一天之時間段)可為約1天至約30天或多於30天，諸如約5天至約28天，約7天至約14天等。在初始時間段結束時，每日劑量之調節可實施第二或後續時間段，其可為約1天至約30天或多於30天，諸如約5天至約28天，約7天至約14天等。每日劑量之調節之任何其他數目之

後續時間段可進一步如所需實施且係基於治療功效。在一些實施例中，貓可經不同每日劑量(例如在某些時間段內)處理之總治療期可為至少約120天(例如治療期可持續至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月等)。

【0069】 藉由投與沙坦(包括在治療期期間沙坦之劑量之改變)治療或預防貓之高血壓之方法已測定為對不同年齡之貓有效。然而，尚未進行測定此類方法對年齡小於9個月之貓之效果的研究。因此，本文所描述之處理方法較佳用於年齡至少9個月(亦即，9個月大及更大)的貓。另外，本文所描述之處理方法排除年齡小於9個月之貓。

【0070】 如本文所提及，對於藉由向貓投與沙坦來治療或預防貓之高血壓，貓之SBP可用作判定是否調節可實施之貓之每日劑量的標準。在實例實施例中，當貓之SBP下降至低於(對於向下滴定或減少劑量)第一臨限值或上升至高於(對於向上滴定或提高劑量)第二臨限值時，可能需要調節向貓投與之沙坦之每日劑量。舉例而言，在初始治療期之後貓之SBP下降至低於或不超過第一臨限值之情形中，向貓投與之每日劑量可減少任何量(例如如本文所提及之劑量遞增值中之任一者)。可設定實例臨限SBP值，例如在約120 mmHg至約170 mmHg範圍內。舉例而言，臨限SBP值可設定為不超過約170 mmHg，不超過約165 mmHg，不超過約160 mmHg，不超過約155 mmHg，不超過約150 mmHg，不超過約145 mmHg，不超過約140 mmHg，不超過約135 mmHg，不超過約130 mmHg，不超過約125 mmHg，不超過約120 mmHg或在其之間的任何值。

【0071】 或者或與建立臨限SBP值組合，貓之SBP值或增量SBP值

之變化(其中改變或增量為兩個SBP值之間的差值)亦可觸發向貓投與之每日劑量之改變。舉例而言，將觸發向貓投與之劑量改變之SBP值變化可為約10 mmHg至約150 mmHg，約10 mmHg至約100 mmHg，約10 mmHg至約80 mmHg，約10 mmHg至約50 mmHg，約10 mmHg至約30 mmHg，約10 mmHg至約20 mmHg，約20 mmHg至約150 mmHg，約20 mmHg至約100 mmHg，約20 mmHg至約80 mmHg，約20 mmHg至約50 mmHg，約20 mmHg至約30 mmHg，或約5 mmHg至約30 mmHg，諸如約10 mmHg至約25 mmHg，其他實例為至少約5 mmHg，至少約10 mmHg，至少約15 mmHg，至少約20 mmHg，至少約25 mmHg，或至少約30 mmHg之值變化。

【0072】 在較佳實施例中，調節(改變劑量)之方法藉由以液體調配物(例如本文中先前所描述之類型之任何適合的液體調配物)形式向貓投與沙坦來實施。在此類實施例中，可提供適合的分配器以促進投與不同劑量。然而，亦可藉由以固體調配物形式(例如以錠劑形式)投與沙坦來實施調節方法。

【0073】 對於液體調配物，可提供一種成套套組，其包括：容器，含有醫藥組合物之液體調配物，該醫藥組合物包含治療有效量之替米沙坦或其生理學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或載劑；及適合的分配器，其用於根據如本文所描述之給藥方案，以不同量向貓分配劑量。換言之，提供適合的分配器以基於貓在治療療程期間的身體狀況變化(例如SBP變化)促進劑量變化(例如劑量降低/向下滴定或提高/向上滴定)。

【0074】 用於液體調配物之適合的分配器包含：在限定用於在向貓

投與之注射器針筒內抽取之液體調配物之任何適合數目之體積增量之注射器針筒上包括印刷標誌或刻度標記之注射器。在實例實施例中，注射器具有1.0 mL至6.0 mL或大於6.0 mL範圍(例如2.0 mL至5.0 mL)內之尺寸且進一步包括0.05 mL增量、0.1 mL增量、0.25 mL增量、0.50 mL增量及/或任何其他適合的刻度或增量之刻度標記。藉由提供在溶液內具有適合的濃度之沙坦之液體調配物，注射器之此類體積增量適用於實現基於貓之重量以不同劑量(例如0.1至8.0 mg/kg)向貓投與沙坦。

【0075】 向下滴定劑量流程之一些非限制性實例(其亦更詳細地描述於實例4至6中)如下。

【0076】 A. 以3.0 mg/kg之每日劑量(例如每天兩次劑量，各劑量為1.5 mg/kg)，以液體形式(例如使用10 mg/mL替米沙坦溶液，且2 mL給藥注射器以0.10 mL或更小增量分界)向貓投與沙坦(例如替米沙坦)以用於治療或預防高血壓，持續14天之初始時間段。例如在週期性獸醫學問診時(例如每2至4週)，基於貓之SBP量測值修改每日劑量。貓可能患有與慢性腎病(CKD)相關之高血壓、與甲狀腺高能症相關之高血壓、控制性高血壓及/或特發性高血壓。起初(例如在第0天第一次獸醫學問診時或之前)，量測貓之基線SBP。在初始14天治療時間段之後(例如在第二次獸醫學問診時，諸如在治療期之第14天時)，每日劑量減少或向下滴定至2.0 mg/kg(例如每天一次劑量)。每日劑量可進一步視貓之SBP量測值而減少(例如在第三次問診時，諸如在治療期之第28天時)。舉例而言，至少20 mmHg之SBP相對於基線SBP值(在投與沙坦之初始時間段之前針對貓獲得)之降低可能導致每日劑量降低。或者(或與SBP相對於基線SBP所量測之降低組合)，SBP降低至不超過臨限值之值(其中臨限值為例如120 mmHg)可能導

致每日劑量降低。每日劑量可減少約1.0 mg/kg或小於1.0 mg/kg(例如約0.5 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.25 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.15 mg/kg、約0.125 mg/kg、約0.1 mg/kg或約0.05 mg/kg)。週期性地，基於將SBP值維持在不超過臨限值下及/或在足夠的時間段(例如14天或小於14天)內維持SBP降低至少約20 mmHg之貓，劑量可進一步減少相同或不同遞增量(例如在治療期之第二次問診、第三次問診等時)。在此實例中，初始每日劑量為3.0 mg/kg，且此類每日劑量可減少或向下滴定(基於SBP充分降低)至0.125 mg/kg至2.0 mg/kg範圍內之每日劑量值。舉例而言，每日劑量可自3.0 mg/kg → 2.0 mg/kg→1.0 mg/kg → 0.5 mg/kg等向下滴定，其中當某一時間段(例如14天或小於14天)之後貓之SBP值維持在不超過臨限值(例如不超過120 mmHg)下及/或維持在相對於貓之基線SBP值低於至少約20 mmHg之值下時，實施此類向下滴定。在特定實例實施例中，當貓之SBP維持在120-180 mmHg內時，貓之每日劑量可設定在2.0 mg/kg (例如單一每日劑量)下，且當貓之SBP維持在不超過120 mmHg下時，進一步向下滴定(例如至1.5 mg/kg→1.0 mg/kg→0.5 mg/kg)。貓之治療期可為例如26週(亦即，6個月)，其中每2至4週進行問診以測定是否基於貓之SBP量測值對沙坦之每日劑量進行調節(例如其中每日劑量可基於維持在不超過120 mmHg下之貓之SBP值向下滴定)。

【0077】 B. 以2.0 mg/kg之每日劑量(例如每天一兩次劑量)，以液體形式(例如使用4 mg/mL替米沙坦溶液，且5 mL給藥注射器以0.25 mL或更小增量分界)向貓投與沙坦(例如替米沙坦)以用於治療或預防高血壓，持續28天之初始時間段。例如在週期性獸醫學問診時(例如每2至4週)，基於貓之SBP量測值修改每日劑量。貓可能患有與慢性腎病(CKD)

相關之高血壓、與甲狀腺高能症相關之高血壓、控制性高血壓及/或特發性高血壓。在初始時間段之後，若貓具有不超過160 mmHg之SBP，則每日劑量減少或向下滴定。每日劑量之向下滴定之增量可為1.0 mg/kg或小於1.0 mg/kg (例如約0.5 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.25 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.15 mg/kg、約0.125 mg/kg、約0.1 mg/kg或約0.05 mg/kg)。舉例而言，若貓之SBP不超過160 mmHg，則2.0 mg/kg之初始每日劑量可減少或向下滴定至1.5 mg/kg。當在問診之間(例如在當前問診與先前問診之間)且以當前每日劑量使貓之SBP維持在不超過160 mmHg下持續足夠的時間段(例如2至4週)時，使每日劑量進一步後續降低或向下滴定(例如1.5 mg/kg→1.0 mg/kg→0.5 mg/kg)亦可實施於治療方案中。在此實例中，當貓之SBP值不超過臨限值(例如SBP不超過160 mmHg)時，初始每日劑量為2.0 mg/kg，且此類每日劑量可減少或向下滴定(基於SBP充分降低)至0.125 mg/kg至2.0 mg/kg範圍內之每日劑量值(例如0.5 mg/kg至2.0 mg/kg)。

【0078】 在某些情形中，若貓之SBP已提高至非所需值或提高非所需量，則劑量可在治療期之先前部分已減少或向下滴定之後提高或向上滴定。舉例而言，設想貓之沙坦之每日劑量自每日3.0 mg/kg減少至每日1 mg/kg之情形(歸因於SBP降低至不超過120 mmHg及/或相對於基線SBP降低至少20 mmHg)。在後續時間段中(例如在劑量向下滴定14天內)，若貓之SBP明顯提高(例如當前SBP為120 mmHg或大於120 mmHg或當前SBP不再比基線SBP小至少20 mmHg)，則貓之沙坦之每日劑量可提高或向上滴定至更大值(例如初始量，或至3.0 mg/kg或至2.0 mg/kg)。在量測貓之SBP之下一時間段期間，可視貓對劑量改變之反應(基於目前所量測之SBP

與此前所量測之SBP及/或基線SBP)而實施每日劑量之視情況選用之進一步調節(降低或提高)。

【0079】 如先前所指出，可提供一種成套套組，其包括：容器系統，其用於包含治療有效量之沙坦(例如替米沙坦或其生理學上可接受之鹽)及一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或載劑之醫藥組合物之液體調配物；及適合的分配器，其用於根據如本文實施例所描述之給藥方案(例如向下滴定、向上滴定等)，以不同量向貓分配劑量。成套套組之一個實例實施例描繪於圖6A及6B中。參看圖6A，成套套組包括：注射器，其包含針筒10及活塞20，其經配置以在針筒10內以套筒式方式配合及摩擦移動或滑動(以便於使活塞抽吸將流體抽入針筒中且迫使流體自針筒經由活塞流出)；小瓶或容器40；及插入式接合器30，其經配置以便於在使用期間使流體自容器40之開口端抽取至針筒10中。注射器及容器組件可由可接受以確保組件有效操作而將所需劑量之沙坦遞送至正在治療之貓之任何適合的材料構成。舉例而言，針筒10可由聚丙烯材料構成，活塞20可由高密度聚乙烯材料構成，插入式接合器30可由低密度聚乙烯材料構成，且容器40可由高密度聚乙烯材料構成。另外，注射器及容器組件可具有任何適合的尺寸及幾何配置，其在向正在治療之貓投與沙坦溶液期間促進適合的彼此互動性及適合的操作效能。在實例實施例中，容器40具有至少約45 mL之體積容量且含有10 mg/mL替米沙坦溶液。容器40進一步包括封蓋(未示出)以在未使用時間段期間閉合容器之開口端。

【0080】 注射器及容器組件可進一步具有適用於其預期目的之任何尺寸(長度、寬度、內部直徑、外部直徑等)。作為實例，針筒10可具有87 mm-89 mm之長度尺寸，8.0 mm-8.6 mm之外部直徑及6.6 mm-6.8 mm之

內部直徑，其中此類尺寸使得針筒能夠容納至少2.0 mL溶液。活塞20及其他容器組件亦可具有促進與注射器針筒適合的接合及/或相互作用之適合的尺寸。

【0081】 注射器針筒10包括開口端15，經由其自容器40抽吸溶液(經由活塞20)。針筒開口端15具有幾何形狀及尺寸與接合器30之相應中心開口35對應的截頭圓錐體形狀，其中接合器中心開口35延伸穿過接合器(例如沿著接合器之中心軸)。特定言之，當在接合器中心開口35內插入針筒開口端15時，限定接合器中心開口35之內壁表面尺寸及形狀相對應以使得針筒開口端摩擦地且貼合地裝配在接合器中心開口內。針筒開口端15與接合器中心開口35之內壁表面之間的摩擦接合可進一步提供針筒10與接合器30之間的接合表面部分之間的液密密封以使得流體僅自容器40轉移通過接合器中心開口35並經由其開口端15進入針筒10。參看圖6B，針筒10在其外表面上進一步包括分界，其促進以0.1 mL增量自容器40抽吸精確量之沙坦溶液至針筒中。特定言之，分界為自0至2.0 mL，增量為0.1 mL。與容器40內沙坦溶液之量組合之此類遞增分界有助於以如本文所描述之任何適合的量向貓投與沙坦之劑量(包括以如本文所描述之任何適合的量向下滴定及向上滴定)。

【0082】 插入式接合器30亦具有與容器40中之開口相對應的適合的外徑或橫向橫截面以便提供與容器之緊貼、摩擦及液密配合。與容器開口端之橫截面尺寸或直徑相比，接合器中心開口35之橫截面尺寸或直徑更小。因此，當將接合器30插入栓塞配合配置中且固定於容器40之開口(其中接合器開口35面向上或遠離容器開口)中時，接合器30減小開口尺寸或自容器40穿過之流體，其有助於自容器抽取沙坦溶液。

【0083】 針筒開口端15及接合器中心開口35之對應幾何結構及尺寸進一步充當確保僅注射器針筒10 (具有如圖6B中所闡述之分界)可有效地與接合器30一起使用之「關鍵」。換言之，具有不同形狀及/或不同尺寸開口端之任何其他注射器針筒將不會牢固地配合在接合器中心開口35內以便於自容器40充分抽吸流體。同時，注射器針筒10僅適合於與配備有成套套組之接合器30一起使用。此因此確保針筒10 (具有其分界)無法與另一成套套組交換，該套組可包括不同接合器及/或容器，其包括不同類型之藥物(例如包括具有不同藥物或在溶液內具有不同mg/mL量之沙坦之沙坦溶液的容器之成套套組)。

實例

【0084】 以下實例用以進一步說明本發明；但不應將其視為對本文所揭示之本發明之範疇之限制。

【0085】 **實例1**

【0086】 此探測性研究之目標為探究單次經口或靜脈內投與之後替米沙坦在雄性及雌性貓的血漿中之藥物動力學行為及絕對生物可用性。

【0087】 此研究使用四個臨床健康的雄性及雌性家養短毛貓(HsdCpb：CADS)，其體重在2.6-4.2 kg範圍內。將動物隨機分成2組，每組2個動物。研究設計成2×2交叉試驗(亦即，兩個時間段，第1天及第15天)，其中測試物質替米沙坦藉由單次經口或靜脈內投與以1 mg/kg體重之劑量給藥。

【0088】 在每次處理後0小時(亦即，處理前)、5 (僅靜脈內注射後)、15、30及60分鐘以及2、4、8、24、72及96小時時抽取血液樣品。亦在此等時間點進行臨床觀測。將血漿樣品送至分析實驗室並在這此處使

用驗證方法進行分析。對各動物中所量測之血漿水準進行各種藥物動力學計算。

【0089】 此研究結果可概括如下：

【0090】 在整個研究療程期間未注意到特定臨床症狀。

【0091】 替米沙坦之藥物動力學分析顯露以下結果：

【0092】 **表3：**

投與途徑			
參數		***經口***	***i.v.***
T最大 [小時]	*平均值*	0.438	-
C最大 [ng/ml]	*平均值*	138.10	-
AUC 0 → ∞ [ng·h/ml]	*平均值*	150.426	384.751
AUC 0 → ∞ [ng·h/ml]	*平均值*	138.598	375.945
t ½ [小時]	*平均值*	2.169	2.252
Cl/f或**Cl** [ml/min·kg]	*平均值*	171.588	45.535
V/f或**V** [l/kg]	*平均值*	20.453	8.856
MRT [小時]	*平均值*	1.969	0.789

【0093】 絕對生物可用性之點估計對於AUC 0→t為0.316且對於AUC 0→∞為0.336，其中95%置信區間分別為0.086-1.165及0.090-1.245。單個數據顯示，第101號動物之生物可用性(亦即，對於AUC0→∞為0.116)與其他動物(亦即，0.387-0.582)相比明顯較低。

【0094】 測試物質替米沙坦以1 mg/kg體重之劑量單次經口或靜脈內投與貓後的耐受性良好。

【0095】 直至經口投與替米沙坦之後平均血漿濃度15-30分鐘才提高且之後快速下降。在兩種途徑(經口及靜脈內)之後24小時，無可定量的血漿濃度。

【0096】 在經口投與之後的絕對生物可用性發現為33%。

【0097】 **實例2**

【0098】 此研究目標為探究在投與血管收縮素II後增加的替米沙坦

之靜脈內劑量對經麻醉貓血壓反應的影響。該研究之最初預期之目的為尋找抑制≥90%血管收縮素血壓反應的替米沙坦劑量。

【0099】 此研究使用四個臨床健康的雄性及雌性家養短毛貓(HsdCpb：CADS)，其體重在2.5-3.5 kg範圍內。用戊巴比妥鈉使動物麻醉且藉由連續輸注經稀釋之麻醉劑來維持麻醉。將導管插入頸動脈並連接至壓力轉換器用於記錄動脈壓。將另一導管插入股靜脈內用於投與血管收縮素II (A2)或測試物質替米沙坦。如下文所描述，以不連續的間隔記錄並分析頸動脈中之收縮及舒張性血壓[mmHg]。

【0100】 首先，每5分鐘記錄6次舒張壓。將此等6次量測之平均值設定為基線血壓。隨後A2之兩次快速注射以0.1 μg/kg之劑量以10 min之間隔投與。相對於基線血壓，獲自第二次A2快速注射之舒張性血壓之最大提高視為對照血管收縮素II-血壓反應(亦即，參考值)。

【0101】 在獲得參考值之後五分鐘，投與替米沙坦之第一注射液。三十分鐘後，記錄舒張性血壓，立即以0.1 μg/kg之劑量快速注射A2且獲得舒張性血壓之最大提高。如此重複此程序，直至達到實驗之預期端點(亦即，A2壓力反應≤對應於≥90%抑制之對照A2壓力反應之10%)。在實驗過程期間，已顯示，替米沙坦之劑量必須在單一時間點時提高以便增加作用。另外，即使在如上文所描述之若干連續步驟之後，在4個動物中之3個中，可能不會達到90%抑制之端點，以使得實驗在此等個別動物達到終點之前結束。在實驗結束時，用過度劑量之戊巴比妥鈉對經麻醉之動物實施安樂死。

【0102】 此研究結果可概括如下(參見圖1)：

【0103】 個別動物之平均基線舒張性血壓在82至99 mmHg範圍內且

對照血管收縮素II-血壓反應在34與63 mmHg之間。

【0104】 在用替米沙坦處理之後，在3個動物(亦即，第102號、第151號、第152號動物)中反應模式類似。在此等動物中，相比於動物第101號中之50%抑制，相對於對照血管收縮素II-血壓反應血壓提高的最大抑制為約80-95%。

【0105】 然而，在此動物中測試物質之最終累積劑量僅為0.1 mg/kg，而在其他動物中此劑量在0.34與0.4 mg/kg範圍內。

【0106】 在動物第101號中，50%抑制之最大作用在0.05 mg/kg之累積劑量下達到。在動物第102號及第152號中，73%抑制已在分別0.04及0.02 mg/kg之第1次劑量之後達到。在動物第151號中，73%之相同抑制在0.04 mg/kg之累積劑量下達到。在所有4個動物中，劑量之進一步遞增不會產生顯著高於與劑量提高適當相關之作用。

【0107】 總之，測試物質替米沙坦之遞增靜脈內劑量能夠抑制經麻醉之貓在投與血管收縮素II之後的舒張性血壓提高。

【0108】 在4個動物中之3個中，73%之抑制在0.04 mg/kg替米沙坦之累積劑量下發現。在一個動物中，50%之最大抑制在0.05 mg/kg之累積劑量下觀測到。在所有4個動物中，進一步劑量遞增不會產生適當的劑量反應關係。

【0109】 **實例3**

【0110】 此盲法對照之隨機探測性研究的目的為探究在雄性及雌性貓中在四周內重複經口投與替米沙坦後的安全性。

【0111】 此研究使用12個臨床健康約1歲的雄性及雌性家養短毛貓(HsdCpb：CADS)，其體重在2.5-5.1 kg範圍內。將動物分成3組，每組4

個動物。在第0天至第27天，用測試物質替米沙坦或對照物質(亦即，安慰劑)處理所有動物，一天處理一次。將測試/對照物質以0.0 (安慰劑；I組)、1 (II組)及3 (III組) mg替米沙坦/kg體重之三種不同劑量水準經口投與。為實現盲法研究，除動物編號以外，裝有測試/對照物質之瓶子看起來相同。

【0112】 在前1天(亦即，第一次處理前)，自動物中收集用於血液學及臨床化學之血液樣品且在第3天、第7天、第14天、第28天再次收集。每週量測體重且在1、14、21及28天前記錄心電圖。在1、7、14、22及28天前進行詳細物理檢驗，包括測定直腸溫度及呼吸速率。在治療之前開始每週測定收縮血壓(每日一次)及心率(每日兩次)五天直至屍體解剖為止。在整個治療期間之各個時間點使用評分系統評估投與物質之適口性。在研究之第28天，對所有動物進行屍體解剖且在組織病理學上檢驗胃及腎臟。使用適當的統計程序分析相關參數。

【0113】 此研究結果可概括如下：

【0114】 在整個研究時間段期間觀測到因用測試物質處理而產生明顯的臨床結果。

【0115】 儘管未發現顯著差異，但適口性之評估結果可表明測試物質調配物之適口性稍微降低。然而，在處理組II和III兩組動物中，適口性良好或可接受占絕大多數。

【0116】 在研究之所有時間點，身體檢查及ECG檢查皆未顯示出與處理相關之結果。

【0117】 在研究過程期間，體重、直腸溫度、呼吸頻率及心率未發現顯著差異。

【0118】 處理開始後在單個時期，處理組II及III之收縮血壓與對照組I相比顯著降低。另外，包括處理前之時間在內發現界線顯著性有差異。基線之變化顯示處理組與對照組之間無顯著差異。然而，平均值隨時間變化過程可表明，自第20天之後與組I相比，組II及III收縮血壓有輕微降低的傾向。

【0119】 研究期間每天的檢查均未發現處理組與同期對照在包括白細胞分類計數之血液學及臨床化學參數中有與處理相關的差異。尿液分析亦未提供處理作用之證據。

【0120】 在屍體解剖期間，動物未顯示出任何特異性研究結果。

【0121】 組織病理學揭示在胃及腎臟中的一些發現，但並無組織病理學發現認為與處理相關。

【0122】 由於此研究之探測性質，每一處理組之動物數量相當少。考慮到此事實，本研究之結果可得出下列結論：

【0123】 可確定含有替米沙坦之測試物質調配物之適口性稍微降低。

【0124】 平均值隨時間變化之過程可表明，至研究時期結束，用替米沙坦處理之動物中收縮血壓有輕微降低的傾向。

【0125】 測試物質替米沙坦以1及3 mg/kg體重之劑量在4週內重複經口投與貓後的耐受性良好。

【0126】 **實例4**

【0127】 進行美國研究以評估替米沙坦在患有全身性高血壓之貓中之安全性及效果，其中統計分析之主要變量為自基線(第0天)至第2次問診(第14±2天)及第3次問診(第28±2天)之平均收縮血壓(mSBP)降低。若

mSBP降低至少20 mmHg，則基線至第3次問診之mSBP改變在臨床上認為顯著。

【0128】 隨機地分配滿足方案中規定之入選標準之一歲大或更大的家貓以在2:1隨機流程中用替米沙坦口服溶液(試驗用獸醫學產品，IVP)或安慰劑(試驗用對照產品，ICP)處理。在總共9,157個篩選案例(代表7,605隻貓)中，290個案例滿足入選標準。篩檢失敗(90%案例)之最常見原因為貓不患有高血壓。290個入選案例中有兩個自安全及功效群體排除，因為其立即自研究移除且不接受任何IVP或ICP。在剩餘288隻用於安全性彙總之貓中，在美國(US)及加拿大中總共33個位置，192隻接受IVP且96隻接受ICP。由此群體中排除另外67隻貓，20個位置剩餘總共221隻貓包括於功效分析中，代表142隻經IVP處理之貓及79隻經ICP處理之貓。總體而言，在包括年齡、體重、mSBP、視網膜/胃底變化及實驗室值之人口統計資料及基線特徵方面，兩個處理組分佈均勻。入選此研究中之貓之中值年齡為14.2歲。

【0129】 將貓分類為屬於以下三個高血壓亞群中之一或多者：CKD及/或甲狀腺高能症及特發性高血壓。分類於該等亞群研究中之貓之特定分析述於表4中：

【0130】 **表4：各亞群中之貓數目**

亞群	安慰劑	替米沙坦	總計(N)
CKD	42	82	124 (56.1%)
特發性高血壓	27	39	66 (29.9%)
CKD及甲狀腺高能症	9	16	25 (11.3%)
甲狀腺高能症	1	5	6 (2.7%)
亞群總計	79	142	221

【0131】 若貓具有兩種疾病，則其可入選CKD及甲狀腺高能症群體。安全性及功效群體中大部分貓(~68%)入選CKD亞群。特發性高血壓

亞群表示約29%入選貓，繼而甲狀腺高能症亞群在約14%下。百分比並不總計100%，因為大部分甲狀腺高能症亞群貓亦表示CKD亞群。當此組分成額外亞群(CKD及甲狀腺高能症)時，其表示約11%安全性及功效群體。

【0132】 兩個處理組(IVP及ICP)類似地在基線mSBP (在第1次問診時測定)方面平衡。兩個處理組之最小及最大mSBP相同。總體而言，兩個處理組之預處理mSBP值相當，如表5中所闡述：

表5：基線處之平均SBP值

功效分析中貓之基線mSBP	安慰劑 (mmHg)	替米沙坦 (mmHg)
平均值	175	177
中值	175	176
最小值	160	160
最大值	200	200

【0133】 在入選研究後，貓藉由其主人經口投與替米沙坦，其中為主人提供伴隨食物或在食物上或經由注射器給藥治療之選擇方案。給藥注射器提供有0.1 mL增量分界以及給定劑量及體積，四捨五入最接近0.1 mL (其中基於在第1次問診時各貓之體重kg進行計算，且使用當前體重，在各次後續問診時重新計算劑量)。

【0134】 以IVP或ICP之每日兩次(BID)劑量(亦即，3 mg/kg每日劑量) 1.5 mg/kg開始貓以便降低mSBP。在第2次問診(約第14天)時，劑量減少至每日一次(SID) 2 mg/kg維持劑量。研究中之貓之降低及維持給藥方案闡述於表6中：

【0135】 **表6：處理組**

處理類型	貓之最小數目	階段	—處理—		
			時間段(天)	活性成分之劑量(比率)	劑量(體積)
替米沙坦口服溶液(IVP)	≥160	降低	第1天至第14 (±2)天	1.5 mg/kg BID	0.375 mL/kg BID
		維持	第15天至第28 (±2)天	2 mg/kg SID	0.5 mL/kg SID

陰性對照 (ICP)	≥80	降低	第1天至第14 (±2)天	0 mg/kg BID	0.375 mL/kg BID
		維持	第15天至第28 (±2)天	0 mg/kg SID	0.5 mL/kg SID

【0136】 若貓之mSBP自第2次問診(在約第14天)及之後保持在120 mmHg以下，則研究中之貓之維持劑量可進一步向下滴定。對於具有此類降低的mSBP之貓而言，藉由使當前劑量降低50% (例如劑量自2 mg/kg SID降低至1 mg/kg SID，且隨後自1 mg/kg SID降低至0.5 mg/kg SID)來降低劑量。維持mSBP在120 mmHg以下之貓之向下滴定給藥方案闡述於表7中：

【0137】 **表7：維持給藥**

處理類型	**觀測到之mSBP (mmHg)**	**—處理—**	
		活性成分之劑量(比率)	**產物劑量**(體積)
替米沙坦口服溶液(IVP)	>180	恢復	恢復
	180 - 120	維持： 2 mg/kg SID	維持： 0.5 mL/kg SID
	<120	向下滴定： 1 mg/kg SID**	向下滴定： 0.25 mL/kg SID**
陰性對照(ICP)	>180	恢復	恢復
	180 - 120	0 mg/kg	0.5 mL/kg SID
	<120	0 mg/kg	0.25 mL/kg SID**

**若mSBP <120 mmHg，則在貓接受1 mg/kg SID給藥之後，使額外劑量降低至最少0.5 mg/kg SID或0.125 mL/kg SID。

【0138】 在安全性群體中僅14隻貓在研究期間劑量向下滴定，而大部分貓在第2次問診之後維持2 mg/kg SID維持劑量。

【0139】 獲得包括mSBP及視網膜照片之基線物理檢驗參數且與第2次問診及第3次問診(約第28天)進行比較以評估可能的高血壓相關靶器官損傷(TOD)。獲得基線血液及尿液值且與第3次問診進行比較以測定實驗室值之改變之臨床顯著性。在第2次問診且在不定期問診時，由調查員酌情採集血液及尿液樣品。適當時，藉由處理組以及藉由亞群概述所有參數之改變。

【0140】 統計分析之主要變量為相比於第2次問診時觀測到之基線之mSBP降低。另外，替米沙坦組中之第3次問診之算術平均值降低必須≥20 mmHg以表明臨床相關性。替米沙坦在滿足如下文所描述之貓之功效之兩個主要標準方面為成功的。

【0141】 計算各貓之基線(第1次問診)至第2次問診之mSBP改變，且如表8中所闡述，測定相對於各處理組之基線之平均變化：

【0142】 **表8：mSBP變化**

處理組	N	相對於第2次問診之基線之LSM mSBP變化 (ΔmmHg)*	低於95% CI (ΔmmHg)**	高於95% CI (ΔmmHg)**	相比於安慰劑之p值
安慰劑	79	-7.5	-13.6	-1.5	.
替米沙坦	141[+]	-23.3	-28.2	-18.3	0.0005

[+]一隻貓具有有效的第3次問診，但不具有有效的第2次問診，且因此自第2次問診平均計算值移除。

*LSM：最小平方平均值

**CI=置信區間

【0143】 在替米沙坦組與安慰劑組之間存在統計顯著差異(p=0.0005)。替米沙坦組具有23.3 mmHg之mSBP平均降低，但安慰劑組具有7.5 mmHg之mSBP平均降低。研究中可見安慰劑作用；然而，不認為mSBP臨床上相關降低。因此，當相比於安慰劑時，替米沙坦在統計學顯著降低mSBP方面為成功的。另外，在替米沙坦組中，在第3次問診(約第28天)時，mSBP之臨床上相關降低預定為≥20 mmHg，其中計算基線(第1次問診)之處理組之平均值減去第3次問診之處理組之平均值。測定IVP組之23.9 mmHg之所得算術平均值降低。此研究之功效分析之此等結果確認替米沙坦能有效降低且控制貓之高血壓。

【0144】 在貓之向下滴定(每日劑量降低)之功效維持低於120 mmHg之mSBP方面，表9中之資料在研究中展示替米沙坦向下滴定至某些貓：

【0145】 表9：藉由新劑量及處理組在各問診時向下滴定之案例

1 mg/kg/天					
問診	IVP案例		ICP案例		總計
第2次問診	n=11	358-406、329-535、329-454、323-533、323-416、322-631、322-460、308-754、303-423、265-836、263-567	n=3	330-408、325-528、318-512	14
不定期	n=0	無一者*	n=1	325-430	1
第3次問診	n=8	330-509、330-404、325-560、318-597、317-405、308-591、308-474、298-556	n=0	無一者	8
0.5 mg/kg/天					
問診	IVP案例		ICP案例		總計
第2次問診	n=0	無一者	n=0	無一者	0
不定期	n=1	323-416	n=0	無一者	1
第3次問診	n=2	329-454、358-406	n=0	無一者	2

*案例305-402不包括於此表中，因為劑量在不定期問診時滴定，而指示急性腎衰竭貓及主人停止所有藥物治療

【0146】 在第2次問診時，歸因於具有<120 mmHg之mSBP，14隻貓(11個替米沙坦及三個安慰劑)指定為較低劑量(1.0 mg/kg SID)。11個替米沙坦貓中十個入選第3次問診時的長期使用研究(參見實例5)。10個替米沙坦貓中三個(329-454、323-416及358-406)在第2次問診之後繼續具有<120 mmHg之mSBP且劑量進一步減少至0.5 mg/kg SID。10個替米沙坦貓中剩餘7個保持1.0 mg/kg劑量直至研究結束。在第2次問診時第十一個替米沙坦貓(263-567)指定為較低劑量；然而，歸因於經歷嚴重不良事件(SAE)，在該問診時實際上自研究移除貓。在第3次問診時，8個替米沙坦貓指定為1.0 mg/kg SID之較低劑量且歸因於具有<120 mmHg之mSBP，兩個替米沙坦貓指定為0.5 mg/kg SID之較低劑量。所有10隻貓隨後入選長期使用研究(實例5)。

【0147】 在此研究中，IVP及安慰劑組中靶器官損傷(TOD)之發生

率類似，且總體較低。當評估視網膜損傷時，大部分相片評分「相同」；但相比於ICP貓(8.1%)評分「更佳」，IVP貓百分比之數值輕微提高(11.5%)，且在兩個處理組之間視網膜損傷評分「較差」之貓百分比大致無差異。因此，此研究表明，替米沙坦不會導致視網膜退化，且可藉由減少高血壓對視網膜之不利影響促進改良。此研究進一步證實替米沙坦在此高血壓貓群體中之安全性。歸因於替米沙坦，嚴重不良事件(SAE)非常少。最常見AE (嘔吐、腹瀉、昏睡及重量損失)為老齡貓研究中之共同發現，尤其當貓進行口服藥物治療時。與ICP組相比，嘔吐、腹瀉及昏睡略微更常在IVP組中發生。

【0148】 總之，此研究之資料展現替米沙坦口服溶液之安全性及功效以在臨床條件下在1.5 mg/kg BID (亦即，3.0 mg/kg/天)之劑量下控制貓之高血壓持續兩週，繼而2 mg/kg/天作為維持，能夠使劑量向下滴定(例如以0.5 mg/kg/天增量)以在個別基礎上調節血壓反應。

【0149】 **實例5**

【0150】 進行長期使用研究以評估向貓經口投與之替米沙坦口服溶液之六個月安全性以便控制貓之全身性高血壓。特定言之，對於此長期使用研究，利用接受替米沙坦及實例4之完整研究之貓。此長期使用研究之評定之主要變量為不良事件及相對於視網膜照片中之基線之改變。一般而言，進行此實例研究以展示用替米沙坦延長治療貓之額外支持性安全資料。

【0151】 滿足實例4之研究之入選標準的大於一歲大之家貓符合此長期研究之入選條件。另外，在實例4之先前研究中，在第3次問診時(第28±2天)，貓之平均收縮血壓(mSBP)必須≤180 mmHg。總共107隻貓滿足

入選標準且用於此研究。在此研究中不使用安慰劑組。

【0152】 若貓患有兩種疾病，則貓鑑別為屬於與實例4相同的三個亞群中之一或多者(CKD及/或甲狀腺高能症或特發性高血壓)，其中貓可入選CKD及甲狀腺高能症群體。在此研究中，貓之亞群闡述於以下表10中：

【0153】 **表10：亞群配置(4個群體)**

亞群	總N (%)
CKD	63 (58.9%)
特發性高血壓	31 (29.0%)
CKD及甲狀腺高能症	10 (9.3%)
甲狀腺高能症	3 (2.8%)
整體亞群總計	107

【0154】 如表10中所指示，此長期使用研究中入選之群體大部分入選CKD亞群中(68.2%)。特發性亞群表示29.0%，繼而甲狀腺高能症亞群在12.1%下。百分比並不總計100%，因為大部分甲狀腺高能症亞群貓亦包括於CKD亞群中。當甲狀腺高能症亞群分成額外亞群(CKD及甲狀腺高能症)時，其表示9.3%研究群體。

【0155】 如實例4中，使用以0.1 mL增量分界之給藥注射器且基於在各次問診時貓之重量實施此研究中各貓之給藥方案。在入選此長期使用研究後，大部分貓(90.7%)接受每日一次(SID) 2 mg/kg之維持劑量。若mSBP在任一問診時低於120-160 mmHg之目標範圍，則向下滴定維持劑量。在彼等案例中，若mSBP保持低於目標範圍，則劑量降低至1 mg/kg且進一步降低至0.5 mg/kg SID。107隻貓中二十六隻在此長期使用研究期間具有向下滴定之劑量。

【0156】 特定言之，入選此長期研究之貓起初投與2 mg/kg SID之替米沙坦之劑量。若貓mSBP下降至低於目標範圍(<120 mmHg)，則劑量

在0.5-2 mg/kg SID之範圍內減少或向下滴定。基於以下表11中之mSBP值選擇劑量：

【0157】 **表11：給藥**

處理類型	**觀測到之SBP (mm Hg)**	**—處理—**	
		活性成分之劑量(比率)	**劑量**(體積)
替米沙坦口服溶液(IVP)	>180	恢復	恢復
	180-120	2 mg/kg SID	0.5 mL/kg SID
	<120	1 mg/kg SID*	0.25 mL/kg SID*
*若mSBP <120 mmHg，則在貓接受1 mg/kg SID給藥之後，使額外劑量降低至最少0.5 mg/kg SID或0.125 mL/kg SID。若在任一問診時劑量與動物此前接受之劑量相同且劑量已知對於該動物而言已過高或過低(使得動物在120-160 mmHg之目標範圍外部)，則調查員可選擇替代劑量(在0.5-2.0 mg/kg SID之允許範圍內)以便使動物維持在目標範圍(120-160 mmHg)中。			

【0158】 因此，必要時在各問診時，根據表11中所闡述之mSBP標準滴定各貓之每日替米沙坦劑量。若在任一問診時劑量與貓此前接受之劑量相同且劑量已知對於該貓而言已過高或過低(亦即，其使得動物之mSBP在120-160 mmHg之目標範圍外部)，則視情況選擇替代劑量(在0.5-2.0 mg/kg SID之允許範圍內)以便使動物維持在目標範圍(120-160 mmHg)中。藉由向下及向上滴定(基於在各問診時之其所量測之mSBP值)修改在此研究中一隻貓之其每日劑量之一個實例描繪於以下表12中：

【0159】 **表12：貓329-454之給藥**

研究問診	平均SBP (mmHg)	替米沙坦每日劑量(mg/kg)
第1次問診(第0週)	160.0	3.0 (1.5 BID)
第2次問診(第2週)	108.3	1.0 SID
第3次問診(第4週)	116.0	0.5 SID
第4次問診(第8週)	157.7	2.0 SID
第5次問診(第14週)	100.0	1.0 SID
第6次問診(第20週)	125.3	2.0 SID
第7次問診(第26週)	126.0	研究結束

【0160】 歸因於mSBP >180 mmHg，自研究移除僅8隻貓，且視為恢復案例。總之，恢復案例佔研究結果之所有終點之7.5% (8/107)。此指

示在90.7%案例(97/107)中，SBP維持在目標範圍(120-180 mmHg)內。歸因於低血壓，兩隻貓(1.9%案例)經修復。

【0161】 在第4週、第14週及第26週(分別第28±2天、第98±7天及第182±7天)評估mSBP變化及視網膜照片以監測血壓對照且測定可能的高血壓相關靶器官損傷(TOD)。在第4週、第14週及第26週記錄血液及尿液值以支持替米沙坦安全性。在第8週(第56±7天)、第20週(第140±7天)且在不定期問診時，由調查員酌情採集血液及尿液樣品。所有參數藉由調查員出於臨床意義進行評估。參數隨後相比於基線，且適當時藉由處理組以及藉由亞群概述變化。

【0162】 第4週、第8週、第14週、第20週及第26週之血壓量測之平均組資料及mSBP平均變化分別提供於以下表13及14中：

【0163】 **表13：藉由問診之組mSBP**

問診	平均值 (mmHg)	中值 (mmHg)	標準誤差 (mmHg)	最小mSBP (mmHg)	最大 mSBP(mmHg)
基線(n=107)	176	175	1.1	160	200
第4週(n=107)	148	149	1.8	95	179
第8週(n=102)	148	148	2.0	105	195
第14週(n=92)	142	144	2.1	77	207
第20週(n=81)	145	148	2.0	89	184
第26週(n=73)	150	147	2.2	104	207

【0164】 **表14：藉由問診相對於基線之平均值變化**

問診	平均mSBP變化 (ΔmmHg)	中值mSBP變化 (ΔmmHg)	標準誤差 (mmHg)	最小mSBP變化 (ΔmmHg)	最大mSBP變化 (ΔmmHg)
第4週(n=107)	-29	-26	1.9	-76	14
第8週(n=102)	-28	-28	1.9	-79	7
第14週(n=92)	-33	-32	2.2	-115	25
第20週(n=81)	-30	-28	1.9	-91	16
第26週(n=73)	-25	-28	2.2	-69	30

【0165】 相比於基線時之176 mmHg，在各問診時研究中貓所量測之mSBP為穩定的：148 mmHg (第4週及第8週)、142 mmHg (第14週)、

145 mmHg (第20週)及150 mmHg (第26週)。此提供以下指示：在延長的時間段內替米沙坦可控制此貓群體之SBP。

【0166】 大部分貓(90.7%)以2.0 mg/kg SID之劑量入選研究中。八隻貓(7.5%)以1.0 mg/kg SID之劑量入選，且兩隻貓(1.9%)以0.5 mg/kg SID之劑量入選。在整個研究時間段中，大部分貓(86.7%-88.8%)維持在2.0 mg/kg之劑量下。剩餘貓向下滴定至1.0 mg/kg或0.5 mg/kg。在研究結束時，大部分貓(87.7%)接受2.0 mg/kg劑量。在各問診時，表15提供貓之劑量水準之資料：

【0167】 **表15：在各問診時之劑量水準**

問診	劑量水準(SID)					
	0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		2.0 mg/kg	
	N	%	N	%	N	%
第4週(N = 107)	2	1.9%	8	7.5%	97	90.7%
第8週(N = 98)	2	2.0%	9	9.2%	87	88.8%
第14週(N = 90)	3	3.3%	9	10.0%	78	86.7%
第20週(N = 80)	5	6.3%	4	5.0%	71	88.8%
第26週(N = 73)	4	5.5%	5	6.8%	64	87.7%

【0168】 歸因於具有低於120 mmHg之SBP，在研究期間指定較低劑量之特定案例鑑別貓(總共26隻貓)闡述於以下表16中：

【0169】 **表16：在各問診時藉由新劑量向下滴定之案例**

1 mg/kg SID		
問診	**案例(N)**	**案例(ID)**
第4週	8	298-556、308-474、308-591、317-405、318-597、325-560、330-404、330-509
第8週	7	263-505、265-836、322-490、323-533、325-661、326-583、331-1113
第14週	8	263-579、264-404、303-423、305-409、308-474、308-754、329-454、329-535
第20週	3	269-434、303-441、334-465
不定期	8	301-953、318-794、322-631、323-514、329-454、329-599、329-737、331-888
0.5 mg/kg SID		
問診	**案例(N)**	**案例(ID)**
第4週	2	329-454、358-406

第8週	2	298-556、323-514
第14週	3	265-836、322-631、323-533
第20週	2	305-409、308-474
不定期	1	263-579
<0.5 mg/kg SID = 低血壓恢復[+]		
問診	**案例(N)**	**案例(ID)**
第8週	0	NA
第14週	0	NA
第20週	1	263-579
不定期	1	323-533

[+]在向下滴定至0.5 mg/kg SID之後問診時，基於mSBP <120 mmHg，兩隻貓視為修復。貓具有與低血壓相關之臨床症狀；然而，其仍自研究移除係歸因於EDC系統中試驗委託者之不正確的結束提示。

【0170】 表16中之資料指示，9隻貓在第8週，11隻貓在第14週，5隻貓在第20週，且9隻貓在不定期問診時指定較低劑量。在此等貓中，七個在研究時間段內向下滴定兩次，且兩個向下滴定三次。歸因於在降低至最低可允許的劑量之後的繼續低血壓(mSBP <120 mmHg)，兩隻貓(263-579及323-533)自研究移除。

【0171】 在研究期間，嚴重AE (SAE)在24隻貓(22.4%)中發生且非嚴重AE (NSAE)在91隻貓(85.0%)中發生。最常報導之SAE為重量損失(8.4%)、貧血及脫水(6.5%)、厭食症、嘔吐(5.6%)及昏睡，且最常見NSAE為重量損失、嘔吐、脫水及腹瀉。總體而言，11個SAE測定為可能可歸因於替米沙坦(10.3%)。一般而言，考慮到入選群體之老齡年齡(平均14.1歲)及貓募集目標(患有CKD及/或甲狀腺高能症或特發性高血壓之高血壓貓)，SAE之總體發生率如所預期。最常見NSAE (嘔吐、腹瀉及重量損失)為老齡貓研究中之共同發現，且預期貓進行口服藥物治療。AE評定亦涉及高血壓相關TOD之發展或惡化之臨床評估。此研究結果顯示，考慮可能與替米沙坦相關之TOD之SAE實質上比文獻中作為典型提出之值更不普遍。

【0172】 對於視網膜照片之變化評定，大部分貓保持相同。另外，在所有後續問診時，當相比於基線時，6.9%至7.4%改良。此指示，替米沙坦不會導致視網膜退化，且可藉由減少高血壓對視網膜之不利影響促進改良。

【0173】 測定入選CKD及CKD及甲狀腺高能症亞群且具有基線之實驗室值之所有貓的IRIS分期及次分期。在研究時間段期間，大部分貓在IRIS分期及蛋白尿次分期方面保持相同。此外，值得注意的是，在血壓次分期中，83.0%至98.1%貓評分為「較佳」，且無一貓評分為「較差」。

【0174】 圖2中繪製之資料顯示相對於各研究開始時實例4及5中之每一者之基線的SBP變化(其中平均基線為約176 mmHg且安慰劑之平均基線為約175 mmHg)。如自繪製資料顯而易見，相對於第14天及第28天中之每一者之安慰劑組，相對於基線之SBP變化(SBP降低)對於替米沙坦組更大。另外，替米沙坦組之SBP之平均變化大於各問診之20 mmHg。

【0175】 總之，在臨床條件下，此研究資料以2 mg/kg/天之劑量提供替米沙坦口服溶液之安全性及效果之實質上跡象以控制貓之高血壓，能夠滴定劑量以在個別基礎上調節血壓反應。此結論係基於mSBP變化、不良事件(AE)、視網膜照片變化及IRIS分期及次分期之評定。

【0176】 **實例6**

【0177】 進行歐洲研究以探究替米沙坦口服溶液之功效及安全性以便治療貓之全身性高血壓。研究之第一部分或階段(第1天至第28天)在第28天安慰劑對照、雙盲治療期(研究之功效階段)內發生。在研究之第二部分或階段(第29天至第120天)中，亦評估在額外92天之長期治療期內替米沙坦對平均收縮血壓(mSBP)控制之作用及安全性(研究之長期使用階

段)。mSBP定義為在各研究問診時3次血壓量測之算術平均值。在篩選問診14天前至2天前及篩選問診1天前時，基線SBP定義為mSBP之算術平均值。

【0178】 此研究之目標群體為患有中度至重度全身性高血壓之客戶擁有之家貓(具有至少約160 mmHg之mSBP之貓)。總共285個來自51個研究位置(24個在德國，9個在法國，11個在英國，4個在荷蘭且3個在瑞士)客戶擁有之貓隨機分組以便以2:1比率用替米沙坦(189隻貓，起始劑量為每日一次2.0 mg/kg，其可自第二[長期使用]階段期間第28天向前降低)或安慰劑(96隻貓，每日一次0.0 mg/kg)處理。研究之示意性概述及處理之兩個階段描繪於圖3中。對於兩種處理組(約177-179 mmHg)，觀測到類似預處理mSBP。

【0179】 依照「ACVIM共同表述：用於狗及貓之全身性高血壓之鑑別、評估及管理準則(ACVIM consensus statement: Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats)」 (Brown等人用於狗及貓之全身性高血壓之鑑別、評估及管理準則(Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats). ACVIM Consensus Statement. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 542-558)，在兩個單獨篩選問診時，在處理開始14天內，診斷患有中度至重度全身性高血壓之貓符合研究條件。高血壓病因歸類為歸因於慢性腎病(CKD)、歸因於甲狀腺高能症、歸因於CKD及甲狀腺高能症兩者或歸類為特發性高血壓。自處理開始之前14天，不允許貓接受已知影響血壓之任何物質。若其mSBP在篩選問診時在惡性範圍(>200 mmHg)內或若其具有高度可變血壓量測(在3

次連續量測>20%內之差值)，則排除貓。進一步排除標準包括不受控制的甲狀腺高能症(總計T4>60 nmol/L)、急性或重度TOD、影響血壓及/或可能干擾研究結果之疑似或確診併發症、氮質血症(歸因於急性或代償失調性腎病、腎臟前或腎臟後因子或呈現研究或住院未結束之風險)或意欲用於飼養之懷孕/哺乳期母貓及貓。

【0180】 替米沙坦溶液(及安慰劑)之經口投與為此研究中使用之遞送途徑。在研發替米沙坦期間，起初進行每天1.0、1.5、2.0及3.0 mg/kg之治療劑量研究。此研究之第一階段之起始劑量設定為經口每天2.0 mg/kg替米沙坦。5 mL給藥注射器(以0.25 mL增量分界)用於第一階段且2 mL給藥注射器(以0.1 mL增量分界，從而視需要實現向下滴定)以向貓口腔中進行直接給藥或極少量食物。

【0181】 對於研究之第一(功效)階段，所有募集貓在第14天及第28天之兩次問診檢驗。檢驗包括量測mSBP、完整物理檢驗、眼底檢驗、評定生活品質及縮寫臨床病理學(血液病及生物化學)。在第28天，進行揭露且僅使分配替米沙坦之貓繼續研究之第二(長期使用)階段。此等貓在第56天、第84天及第120天如上所述進一步檢驗。在研究之第二(長期)階段期間，有可能降低或向下滴定如本文所描述之某些貓之劑量。特定言之，在調查員判斷後，可能(在研究之此第二階段中)使貓之替米沙坦劑量向下滴定(其中SBP量測＜160 mmHg，呈0.5 mg/kg遞減或量) (例如以階梯式方式自2 mg/kg→1.5 mg/kg→1 mg/kg→0.5 mg/kg降低，SID)至一天一次0.5 mg/kg之最低可能劑量。

【0182】 在研究開始時，投與替米沙坦或安慰劑之貓群體由替米沙坦組中之189隻貓及安慰劑組中之96隻貓組成。歸因於各種原因(例如具有

大於200之mSBP，具有某些重度TOD，某些貓未完成研究等)，在結尾由研究篩選某些貓。在研究結束之後在利用由替米沙坦組中之174隻貓及安慰劑組中之88隻貓組成之篩選群體時，評估治療之兩個階段之安全性。在14天處理之後研究結果確認替米沙坦優於安慰劑之優越性，且進一步展現28天處理之後mSBP之臨床上相關降低(等於或大於20 mmHg)。

【0183】 處理組在品種、性別、年齡、體重、基線SBP、病史及高血壓分類方面為均勻的。相對於每組(替米沙坦及安慰劑)各高血壓分類之貓之數目之資料闡述於以下表17中：

【0184】 表17：各組中之高血壓分類

	替米沙坦 (n=189)	**安慰劑 (n=96)**	**總計 (n=285)**
基線mSBP (mmHg) (±SD)	179.3 (± 9.9)	177.4 (± 9.9)	
高血壓分類[N (%)]			
與CKD相關之高血壓	57 (30.2)	30 (31.3)	87 (30.5)
與CKD相關之高血壓及控制性甲狀腺高能症	9 (4.8)	5 (5.2)	14 (4.9)
與控制性甲狀腺高能症相關之高血壓	14 (7.4)	7 (7.3)	21 (7.4)
特發性高血壓	109 (57.7)	54 (56.3)	163 (57.2)

【0185】 在研究期間投與廣泛範圍的伴隨藥物治療，且在治療120天之後在經替米沙坦處理之貓中觀測到身體或臨床病理學參數不存在臨床上相關變化。儘管在兩個處理組中觀測到類似食慾，與在替米沙坦處理組中相比，在安慰劑組中在第28天更多貓具有標準食慾。然而，在第1天與第28天之間，在替米沙坦組中食慾提高之貓之比例上升且在安慰劑組中降低(與5.9%經安慰劑處理之貓相比，11%經替米沙坦處理之貓食慾提高)。總體而言，在兩個處理組及兩個治療階段中在149隻貓中記錄到總共271個不良事件。在功效階段期間，在替米沙坦組中，對於58隻貓(29.9%)編寫總共115個不良事件，且在安慰劑組中，對於29隻貓(29%)編寫總共36

個不良事件。在以下類別中之群組之間觀測到一些差異：腎臟及泌尿病症、眼部病症、全身性病症及呼吸道病症。除了呼吸道病症，上文所提及之病症之差異與各種非常見醫學病況相關，其對於所包括之貓科群體為典型的。關於呼吸道病症之兩組之間的差異歸因於多個與上呼吸道及下呼吸道相關之單一附帶病症。最可能歸因於治療之調查員考慮到的觀測結果為胃腸道病徵。在第二(長期使用)階段期間，62隻貓(32.0%)具有至少一種不良事件。TOD之診斷在兩個處理組中非常低。

【0186】 在研究之第一(功效)階段(在第14天及第28天)中，關於替米沙坦組及安慰劑組之SBP之變化的資料闡述於以下表18中(此資料之視覺表示亦繪製於圖5中)：

【0187】 表18：在第一(功效)階段期間之平均SBP變化

參數	替米沙坦	安慰劑	比較	成功實現之端點
在第14天之mSBP變化(ΔmmHg) (95%置信區間)	n=174 -19.219 (-22.52，-15.92)	n=88 -9.045 (-12.80，-5.30)	t-檢驗<0.0001之p值	是
在第28天之mSBP變化(ΔmmHg) (95%置信區間)	n = 165 -24.629 (-28.14, -21.11)	n = 87 -11.44 (-14.95, -7.94)	臨床相關性定義為>20 mmHg之平均收縮血壓變化	是

【0188】 與基線相比，在第14天之SBP變化之平均差值為-19.219 mmHg (對於替米沙坦組)及-9.045 mmHg (對於安慰劑組)。雙面不相等方差t-檢驗展現替米沙坦相對於安慰劑之優越性，p值<0.0001。在研究問診第28天基線SBP與SBP之間的平均差值為-24.629 mmHg (對於替米沙坦組)。此值超出20 mmHg之最小臨限值，其為表明治療效果之臨床相關性所需，因此表明替米沙坦相比於安慰劑在治療貓之高血壓方面的功效。

【0189】 在研究之第二(長期使用)階段(第56天、第84天及第120天)中，關於替米沙坦組SBP之變化資料闡述於以下表19中：

【0190】 **表19；在第二(長期使用)階段期間之mSBP變化**

參數	替米沙坦
在第56天相比於基線SBP之平均收縮血壓變化(ΔmmHg)：n=152隻貓 (95%置信區間)	-26.94 (-30.79，-23.08)
在第84天相比於基線SBP之平均收縮血壓變化(ΔmmHg)：n=148隻貓 (95%置信區間)	-26.50 (-30.60，-22.40)
在第120天相比於基線SBP之平均收縮血壓變化(ΔmmHg)：n=144隻貓 (95%置信區間)	-27.62 (-32.05，-23.19)

【0191】 表20中呈現之資料顯示分成以下兩個類別之替米沙坦組及安慰劑組中之貓之研究的不同區間/時間段內的平均SBP降低：基線mSBP在160至179 mmHg之間且基線mSBP在180至200 mmHg之間：

【0192】 **表20：mSBP變化**

	基線處之SABP：			
	在**160至179 mmHg**之間		在**180至200 mmHg**之間	
	替米沙坦基線 mSABP：171.9 mmHg (n=98)	**安慰劑**基線 mSABP：170.9 mmHg (n=56)	**替米沙坦**基線 mSABP：188.4 mmHg (n=76)	**安慰劑**基線 mSABP：188.5 mmHg (n=32)
問診	**在各別問診時相比於基線之平均SABP降低(ΔmmHg) (n=貓數目)**			
第14天	-16.7 (n=98)	-8.8 (n=56)	-22.3 (n=76)	-9.5 (n=32)
第28天	-22.9 (n=94)	-11.9 (n=55)	-26.6 (n=71)	-10.9 (n=32)
第56天	-24.7 (n=87)	NA	-29.6 (n=65)	NA
第84天	-23.2 (n=85)	NA	-30.7 (n=63)	NA
第120天	-23.5 (n=81)	NA	-32.9 (n=63)	NA

【0193】 以下表21中之資料概述各組內貓數目之比較，其中mSBP值維持低於160 mmHg：

【0194】 **表21：mSBP＜160 mmHg之貓之頻率**

研究問診日	替米沙坦	安慰劑
	收縮血壓<160mmHg之N (%)	
預處理	0 (0)	0 (0)
問診第14天	81 (46.6)	27 (30.7)

問診第28天	101 (62.0)	34 (40.0)
問診第56天	105 (70.9)	未進行
問診第84天	97 (67.8)	未進行
問診第120天	98 (73.1)	未進行

【0195】 在各次問診日各劑量之貓之數目闡述於以下表22中：

【0196】 **表22：替米沙坦劑量之概述**

研究問診日	平均劑量(mg/kg) (95%置信區間)	實際劑量 (mg/kg)	接受劑量之貓數目
第0天(n=174)	2.0 (NA)	2.0	174
問診第14天(n=174)	2.0 (NA)	2.0	174
問診第28天(n=163)	1.95 (1.93-1.98)	2.0 1.5	148 15
問診第56天(n=148)	1.89 (1.84-1.93)	2.0 1.5 1.0	124 15 9
問診第84天(n=143)	1.84 (1.78-1.90)	2.0 1.5 1.0 0.5	112 20 7 4

【0197】 圖4及5中繪製之資料顯示相對於基線(此研究之第一階段及第二階段中之每一者的研究開始時)之SBP變化。如自繪製資料顯而易見，相對於第一階段(第14天及第28天)中之安慰劑組，相對於基線之SBP變化(SBP降低)對於替米沙坦組更大。另外，替米沙坦組之SBP之平均變化大於各問診日之20 mmHg。

【0198】 第二(長期使用)階段指示用替米沙坦處理使得mSBP持續臨床上相關降低大於20 mmHg，持續120天之整個研究期間。在62.0%經替米沙坦處理之貓中SBP恢復至標準或考慮為僅輕度或風險較低之水準(<160 mmHg)，且在21.7%經替米沙坦處理之貓中有可能使劑量向下滴定至<2 mg/kg。

【0199】 在此研究期間，監測貓之多個其他物理參數(所量測到之SBP除外) (例如平均體重、平均心率、呼吸速率及直腸溫度)。在用替米

沙坦處理120天之後，此等參數中無一者觀測到臨床上顯著的變化。

【0200】 總之，此研究揭示，在診斷患有全身性高血壓之貓中，在28天功效階段內，用2 mg/kg替米沙坦口服溶液處理在使mSBP降低臨床上相關量值方面優於安慰劑。用替米沙坦口服溶液處理另外92天為安全的且維持mSBP臨床上相關降低。

【符號說明】

【0201】

10 針筒

15 針筒開口端

20 活塞

30 接合器

35 接合器中心開口

40 容器

201919703

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於預防或治療貓之全身性疾病之血管收縮素II受體拮抗劑

【英文發明名稱】

ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE PREVENTION OR TREATMENT OF SYSTEMIC DISEASES IN CATS

【中文】

本發明描述一種用於預防或治療需要此治療之貓之高血壓之方法。該方法包括向該貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦(sartan))，其中該沙坦之治療有效量係以在治療期內改變之每日劑量投與，在該治療期期間第一時間段該沙坦之每日劑量為1.0至5.0 mg/kg體重，且在該治療期期間第一時間段之後的第二時間段該沙坦之每日劑量減少。

【英文】

A method is described for the prophylaxis or treatment of hypertension in a cat in need of such treatment. The method includes administration of a therapeutically effective amount of angiotensin II receptor 1 (AT-1) antagonist (sartan) to the cat, where the therapeutically effective amount of the sartan is administered in a daily dosage amount that is varied over a treatment period, the daily dosage amount of the sartan for a first period of time during the treatment period is 1.0 to 5.0 mg/kg of body weight, and the daily dosage amount of the sartan is decreased for a second period of time subsequent the

first period of time during the treatment period.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)在製造用於預防或治療需要此預防或治療之貓之高血壓之方法中藥劑的用途，其中該沙坦之治療有效量係以在治療期內改變之每日劑量投與，在該治療期期間第一時間段該沙坦之每日劑量為1.0至5.0 mg/kg體重，且在該治療期期間第一時間段之後的第二時間段該沙坦之每日劑量減少。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該高血壓與慢性腎病或甲狀腺高能症相關。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該高血壓為特發性高血壓。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該每日劑量係基於該貓之收縮血壓(SBP)量測值改變。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該第二時間段該沙坦之每日劑量係以在0.10至0.50 mg/kg體重範圍內之增量減少。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中當該貓之收縮血壓(SBP)量測值相對於該第一時間段之前該貓之基線SBP量測值降低至少10 mmHg或至少20 mmHg，或10至150 mmHg，10至100 mmHg，10至80 mmHg，10至50 mmHg，10至30 mmHg，10至20 mmHg，20至150 mmHg，20至100 mmHg，20至80 mmHg，20至50 mmHg，或20至30 mmHg時，該沙坦之

每日劑量減少。

【第7項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中當該貓之收縮血壓(SBP)量測值自該第一時間段之前該貓之基線SBP量測值降低至(於或低於)臨限值時，該沙坦之每日劑量減少。

【第8項】

如請求項7之用途，其中該臨限值為160或170 mmHg。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該第二時間段該沙坦之每日劑量係在該第二時間段之後的第三時間段提高或減少且係基於該第二時間段結束時所量測之該貓之SBP變化。

【第10項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中在該治療期期間第一時間段該沙坦之每日劑量為2.0至3.0 mg/kg體重，且在該第二時間段該沙坦之每日劑量為0.125至2.0 mg/kg體重。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該第一時間段為至少14天，或至少28天，或至少120天。

【第12項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中每日投與為經口投與。

【第13項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該治療期之至少一部分之治療有效量之每日投與係以單次劑量提供。

【第14項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該治療期之至少一部分之治療有效量之每日投與係以複數個劑量提供。

【第15項】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該方法排除向小於9個月大的貓投與治療有效量之血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，或其中向至少9個月大的貓投與該血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)，或其中向9個月大及更大的貓投與該血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)。

【第16項】

一種成套套組(kit in parts)，其包含：

容器，其含有含醫藥組合物之液體調配物，包含血管收縮素II受體1 (AT-1)拮抗劑(沙坦)及一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或載劑，該液體調配物內沙坦之量呈治療上有效預防或治療需要此治療之貓之高血壓之量；及

注射器，其包含針筒且視情況具有體積刻度標記，視情況以0.25 mL增量或小於0.25 mL增量或以0.10 mL增量或小於0.10 mL增量壓印於其上。

【第17項】

如請求項16之成套套組，其進一步包含與該容器之開口端連接之接合器，該接合器包括延伸通過該接合器之開口，其中該接合器開口尺寸小於該容器開口端，且視情況該注射器針筒包括開口端之幾何結構與該接合器開口之幾何結構相對應以便於該針筒開口端插入該接合器開口中時該針筒開口端與該接合器之間摩擦配合。