



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105148272 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 16

- 
- (21) 申请号 201510336736. 0 *A61K 31/519*(2006. 01)
- (22) 申请日 2007. 10. 04 *A61P 9/00*(2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61P 9/12*(2006. 01)
06121905. 1 2006. 10. 06 EP *A61P 13/12*(2006. 01)
- (62) 分案原申请数据 *A61P 3/00*(2006. 01)
200780037494. 9 2007. 10. 04 *A61P 3/10*(2006. 01)
- (71) 申请人 贝林格尔·英格海姆维特梅迪卡有  
限公司
- 地址 德国英格海姆
- (72) 发明人 马库斯·斯塔克 乌尔里克·森特  
英戈·兰格
- (74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 张平元
- (51) Int. Cl.
- A61K 45/00*(2006. 01)
- A61K 45/06*(2006. 01)
- A61K 31/41*(2006. 01)
- A61K 31/4178*(2006. 01)
- A61K 31/4184*(2006. 01)

权利要求书1页 说明书14页 附图1页

---

### (54) 发明名称

用于治疗猫全身性疾病的血管紧张素 II 受体拮抗剂

### (57) 摘要

本发明涉及血管紧张素 II 受体 1 拮抗剂在制备用于治疗猫全身性疾病的药物组合物中的用途,其中该药物组合物包含治疗有效量的所述血管紧张素 II 受体 1 拮抗剂,所述全身性疾病选自心血管疾病如扩张型心肌病、二尖瓣关闭不全、肥厚型心肌病及其他后天性或先天性心脏病,系统性高血压如与肾病相关的高血压,血管疾病以及代谢性疾病如糖尿病。

1. 血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦)在制备用于治疗猫全身性疾病的药物组合物中的用途,其中该药物组合物包含治疗有效量的所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂。

2. 如权利要求 1 的用途,其中所述全身性疾病选自心血管疾病如扩张型心肌病(DCM)、二尖瓣关闭不全(MI)、肥厚型心肌病(HCM)及其他后天性或先天性心脏病,系统性高血压如与肾病相关的高血压,慢性肾病及其他血管疾病,代谢性疾病如糖尿病。

3. 如权利要求 1 或 2 的用途,其中所述全身性疾病为慢性肾病。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项的用途,其中所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂选自坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦及其可药用盐。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项的用途,其中所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的治疗有效量为约 0.01 至约 5.0mg/kg 体重。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一项的用途,其中该药物组合物是以每千克体重约 0.01 至约 1mg 血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的剂量通过肠胃外途径或以每千克体重约 0.03 至约 5.0mg 血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的剂量经口服、直肠、经鼻或吸入途径给药至有此需要的对象。

7. 如权利要求 1 至 6 中任一项的用途,其中该药物组合物是以产生至少约 0.025mg/kg 体重的血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的累积静脉内剂量的治疗有效量给药至有此需要的对象。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项的用途,其中该包含治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的药物组合物是与至少一种其他药物一起给药至有此治疗需要的猫。

9. 如权利要求 8 的用途,其中所述其他药物选自 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂(例如氨氯地平)、β-阻滞剂(例如阿替洛尔、卡维地洛)、强心性 -Ca<sup>2+</sup> 增敏剂(例如匹莫苯、左西孟旦)、选择性 If<sup>+</sup> 电流抑制剂(即,西洛雷定、伊伐布雷定)、ACE 抑制剂(例如,雷米普利、贝那普利、依那普利);减肥药(例如安非他命衍生物、西布曲明、奥利司他、利莫那班)。

10. 一种预防或治疗猫全身性疾病的方法,其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦)。

## 用于治疗猫全身性疾病的血管紧张素 II 受体拮抗剂

[0001] 本申请是申请日为 2007 年 10 月 4 日、申请号为 201110418865.6、发明名称为“用于治疗猫全身性疾病的血管紧张素 II 受体拮抗剂”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及兽医学领域,尤其涉及预防或治疗猫全身性疾病(systemic diseases)。具体而言,本发明涉及一种预防或治疗猫全身性疾病的方法,其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂(沙坦,sartan)。

### [0003] 发明背景

[0004] 在老年猫中肾脏疾病发病率较高,而认为慢性肾衰竭是最重要的肾脏疾病之一。据报导,在猫中慢性肾病(CKD)的发病率高达 20%,其中 53%的猫是 7 岁以上(Lefebvre, Toutain 2004, J. Vet. Pharm. Therap. 27, 265-281; Wolf AM North. Am. Vet. Congress 2006)。具有轻度至中度氮质血症及肾外临床体征(IRIS 2&3 期)的猫的存活时间为 1 至 3 年。认为早期管理与治疗可成功地影响 CKD 的预后(Wolf AM North Am. Vet Congress 2006)。

[0005] 无论其根本原因如何,慢性肾衰竭(CRF)至少在其末期的特征在于肾脏的不可逆结构病变。因此,最初位于一部分肾单位(例如,肾小球、肾小管周毛细血管、肾小管或间质组织)上的进行性不可逆病变由于其功能相互依赖性而最终导致最初未受影响的其余部分的肾单位发展病变。新的肾单位不能形成以代替疾病不可逆损伤的其他肾单位。在患有原发性肾氮质血症的猫的活体组织检测研究中,在 70%样本中观察到有肾小管间质性肾炎,15%中有肾小球性肾病,11%有淋巴瘤,且 2%中有淀粉样变。可通过肾功能降低或肾损伤的存在来鉴别 CRF(Polzin, Osborne, Ross 2005 于:Ettinger SJ, Feldman CE(eds) Textbook of Veterinary Internal Medicine,第 6 版,第 2 卷,第 260 章,1756-1785)。

[0006] 血管紧张素 II 在病理生理学中发挥着重要作用,其尤其作为增加人类血压的最有效药物。已知血管紧张素 II 除了其增加血压的作用外,其也具有生长促进作用,该作用可引起左心室肥大、血管增厚(vascular thickening)、动脉粥样硬化、肾衰竭及中风。在小型动物中,通过任一 ACE 抑制剂抑制血管紧张素 II 的作用已经通过其同时降低血压并控制蛋白尿的能力而显示出肾脏保护作用。

[0007] 当前治疗的目的在于通过维持肾小球灌注改善肾脏功能、尤其是肾小球功能而延缓猫疾病的发展。此包括限制饮食蛋白、改变饮食中脂质摄取、限制磷酸盐并用血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂治疗(P. J. Barber(2004) The Kidney, in: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM(eds) Feline Medicine and Therapeutics, 第三版, Blackwell Publishing, Oxford, UK)。

[0008] ACE 抑制剂(尤其是依那普利、贝那普利、咪达普利及雷米普利)最初是在小型动物药物中开发以控制慢性心力衰竭(CHF)。根据肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在慢性心力衰竭进展及在肾脏损伤进展中的病理生理学作用,这些药物已显示出可在小型

动物（包括猫）中用于治疗慢性肾病（CKD）以延缓疾病的进展并降低发病率及痛苦。关于这方面的有力证据为最近在欧洲有可能批准贝那普利用于治疗猫科动物 CRF (Lefebvre Toutain, 2004J Vet Pharm Therap 27, 265-281)。然而, ACE 抑制剂的肾脏保护功能似乎是由于对蛋白尿的影响而不是因血压降低引起的。因为雷米普利对于血压的影响与安慰剂相当而降低蛋白尿, 所以其显示这种现象 (Remuzzi 等人, 2006J Clin Invest 116, (2) 288-296)。

[0009] 从临床观点来看, ACE 抑制剂并不是阻断 RAAS 的优选靶标, 这是由于其缺乏对血管紧张素 I 以及“血管紧张素逃逸 (angiotensin escape)”现象的特异性; 其中替代酶途径如组织蛋白酶、胰蛋白酶或心脏胃促胰酶也可转化血管紧张素 I。此外, 在用 ACE 抑制剂长期治疗期间, 由于受刺激的肾素分泌使得 ACE 活性上调且血管紧张素 I 水平升高 (Burnier&Brunner 2000The Lancet, 355637-645)。

[0010] 发明概述

[0011] 因此, 本发明的一个目的在于提供一种治疗或预防猫的慢性肾病的新的治疗方法。

[0012] 本发明的另一更普遍的方面在于提供一种治疗或预防猫全身性疾病的新的治疗方法; 优选对抗与血管紧张素 II 有关的或与肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 相关的全身性疾病。

## 附图说明

[0013] 图 1: 血管紧张素 II 受体 1 拮抗剂抑制血压升高的作用。

[0014] 发明详述

[0015] 在本发明的实施方案前, 应注意, 除非上下文中另有明确规定, 否则本文及所附权利要求书中所用单数形式“一 (a, an)”及“该 (the)”包括复数所指物。因此, 举例而言, 提及“一种制备物”时包括多个这种制备, 提及“载体”是指本领域技术人员所已知的一种或多种载体及其等效物, 等等。除非另有说明, 否则本文所用全部技术及科学术语具有与本发明所属技术领域的技术人员通常所理解意义相同的意义。除非另有说明或本领域技术人员另外所知, 否则所有给定范围及数值可在 1 至 5% 范围内变化, 所以, 说明书中省略了术语“约”。尽管任何类似或等同于本文所述的方法及材料的都可用于本发明的实践或测试中, 但目前所述的是优选的方法、装置及材料。所有本文提及的公开出版物均引入本文作为参考以描述并公开可与本发明一起使用的公开出版物中所报导的物质、赋形剂、载体及方法。不能限制本发明而认为本发明无权先于现有技术的这种公开内容。

[0016] 通过说明书及权利要求中所表征的实施方案实现了上述技术问题的解决。

[0017] 迄今为止, 在猫中使用血管紧张素 II 受体 1 拮抗剂 (沙坦) 用于任何适应症尚未描述。血管紧张素 II 受体 1 的阻断是一种治疗概念, 其不同于由 ACE 抑制剂所知的血管紧张素转化酶的阻断。受体阻断在 RAAS 系统的生理级联中更具特异性且更完全并进一步处于其下游。本发明就是基于以下多种意想不到的发现:

[0018] 惊奇地发现猫对药效学上有效剂量的沙坦具有耐受性。在没有糖尿病而患有蛋白尿肾病的人类高血压患者的开放性研究中比较低剂量 (80mg, 每日一次) 及高剂量 (80mg, 每日两次) 替米沙坦 (telmisartan) 对肾脏预后的影响。该结果强调了通过每日 160mg 的

高剂量可达到更有效的 RAAS 抑制的概念。该剂量对应于约  $2800 \pm 2400 \text{ ng/ml}$  ( $C_{\text{max}} \pm \text{SD}$ ) 的血浆水平, 该量高于动物 (如狗和大鼠) 的毒性研究中的无效剂量 (Investigator brochure 1994, 资料归档)。因此, 预期每日约 2 至  $3 \text{ mg/kg}$  体重的所得剂量在猫中是有毒的。试验性毒性研究现已令人惊奇地显示出该剂量 (高达  $3 \text{ mg/kg}$ ) 在猫中耐受性良好。

[0019] 此外, 发现沙坦在猫中也有效阻断血管紧张素 II 受体 1。由于与人类相比其在猫中的绝对生物利用度极低且在猫中的平均滞留时间及血浆半衰期都相当短, 所以此发现更加出人意料。经计算口服生物利用度与人类相比较为 33.6%。平均  $t_{\text{max}}$  口服为 0.44 小时且  $C_{\text{max}}$  口服为  $138.1 \text{ ng/ml}$ 。平均  $t_{1/2}$  口服为 2.17 小时。经计算平均  $\text{AUC} \rightarrow \sim$  口服为  $150 (\text{ng} \times \text{h} / \text{ml})$ , 且平均  $V/f$  口服为  $20.4 \text{ 升} / \text{kg}$ 。经计算平均  $\text{AUC} \rightarrow \sim$  静脉内为  $385 (\text{ng} \times \text{h} / \text{ml})$ 。静脉内平均  $t_{1/2}$  为 2.25 小时且平均  $V/f$  口服为  $8.8 \text{ 升} / \text{kg}$ 。根据这新产生的信息可推断, 沙坦 (优选为替米沙坦) 可用于治疗猫全身性疾病, 优选治疗慢性肾病 (例如包括慢性肾功能不全的慢性肾衰竭)。

[0020] 表 1: 缩写

[0021]

缩写	药代动力学参数
AUC	血浆浓度 - 时间曲线下面积
$C_{\text{max}}$	测量的血浆浓度的最大值
$V/f$	分布体积 (V), 而 f 为绝对生物利用度
MRT	平均滞留时间
$t_{1/2}$	清除半衰期 (terminal half-live)
$t_{\text{max}}$	达到 $C_{\text{max}}$ 所用时间

[0022] 因此, 根据一个实施方案, 本发明涉及一种预防或治疗猫全身性疾病的方法, 其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂 (沙坦)。

[0023] 本文所用术语“全身性疾病”是指 (但不限于) 心血管疾病, 例如扩张型心肌病 (DCM)、二尖瓣关闭不全 (MI)、肥厚型心肌病 (HCM); 及其他后天性或先天性心脏病 (例如, 心肺疾病), 系统性高血压例如与肾病相关的高血压, 慢性肾衰竭及其他血管疾病或代谢性疾病 (例如糖尿病)。因此, 根据本发明的另一方面, 本发明涉及一种通过向猫给药治疗有效量的所述血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂 (沙坦) 而预防或治疗猫全身性疾病的方法, 其中所述全身性疾病选自心血管疾病, 例如扩张型心肌病 (DCM)、二尖瓣关闭不全 (MI)、肥厚型心肌病 (HCM)、及其他后天性或先天性心脏病, 系统性高血压例如与肾病有关的高血压, 慢性肾衰竭及其他血管疾病, 代谢性疾病 (例如糖尿病)。

[0024] 在人类中, 已知血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂 (沙坦) 可显著降低糖尿病及非糖尿病患者的蛋白尿, 甚至患有轻度至中度慢性肾衰竭 (CRF) 患者的蛋白尿。此外, 有公开的证据证明 AT1 受体拮抗剂有效用于治疗 II 型糖尿病性肾病 (Cupisti A 等人,

2003, *Biomed Pharmacother* ;57 (3-4) :169-172 ;Rysava 等人, 2005, *Press Monit* ;(10 (4) : 207-213 ;WO 92/10182)。据报导, 在猫中肾小管间质性肾炎是所发现的 CRF 首要致病因素 (>70%), 而与猫相比, 人类及狗中肾小球性肾病更为突出。肾小球损伤在狗及人类中更常见, 且因此由肾小球选择通透性的损失引起的中度至明显蛋白尿的临床结果在狗及人类中更为普遍。如在猫中所见的肾小管间质性肾炎显示较低的蛋白尿。蛋白尿被视作患有自发性肾病的人类及狗中疾病进展的重要预报因子, 且蛋白尿的降低与临床试验中预后的改善相关, 该临床试验用以显示在患有肾病的人类中 ACE 或 ARBs 阻断 RAAS 的肾脏保护作用 (Karalliede & Viberti, *J Human Hypertension* 2006)。由于在猫中因源于肾小管间质性肾炎的 CRF 引起蛋白尿较少这一事实, 所以认为在此物种中蛋白尿的降低在延缓 CRF 进展中作为肾脏保护作用不太重要。然而, 在临床领域试验中, 已经报导了蛋白尿 (以 UPC 测定) 与患有 CRF 的猫的存活率之间的独立性与显著相关性。令人惊奇的是, 即使在仅有少量蛋白尿 (根据 IRIS,  $UPC < 0.25$ ) 的氮质血症的猫中, 这种相关性也是明显的 (Syme, Elliot 2006, *J Vet Intern Med*, 20, 528-535)。

[0025] 因此, 根据一个优选实施方案, 所述全身性疾病为慢性肾病, 优选为慢性肾衰竭, 例如, 如表 2 中所定义的 II 至 IV 期。

[0026] 诸如慢性肾衰竭的肾功能降低的诊断是基于排除肾前性及肾后性因素以及标准血压指标 (例如血浆或血清中的尿素及肌酸酐)。这些参数的异常浓度称为氮质血症。肾功能降低的标准尿指标包括尿比重、蛋白尿及其他指标 (Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, 2005: *Chronic Kidney Disease*, In: Ettinger SJ, Feldman EC (ed.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 第 6 版, W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA)。国际肾脏研究组织 (The international renal interest society, IRIS) 已提出一种基于氮质血症来定义 CRF 患者的分期系统 (Polzin DJ, 2006: *Treating feline kidney disease: an evidence-based approach*, *Proceedings of The North American Veterinary Conference*)。用于分期的主要类别为血浆肌酸酐 [mg/dl], 其由与各期无关的两个子类别尿蛋白: 肌酸酐的比率 (UPC) 以及血压 [mmHg] 来完成。使用该应用体系, 可沿着进行性肾病的连续体将猫科动物患者分期。

[0027] 表 2. 猫科慢性肾病的各期

[0028]

期	血浆肌酸酐 (mg/dl)	说明	子类别 UPC (各期独立)	子类别收缩压 (mmHg, 各期独立)
I	<1.6	非氮质血症: 存在一些其他的肾异常	<2.0 = 无蛋白尿	<150 = 终末器官损伤风险最小
II	1.6-2.8	轻度氮质血症: 一般的轻度临床症状	0.2-0.4 = 临界性蛋白尿	150-159 = 终末器官损伤的风险低
III	2.9-5.0	中度氮质血症: 许多肾外临床症状	>0.4 = 蛋白尿	160-179 = 终末器官损伤的风险中等
IV	>5.0	重度氮质血症: 需要侵入性生命维持方法		≥180 = 终末器官损伤的风险高

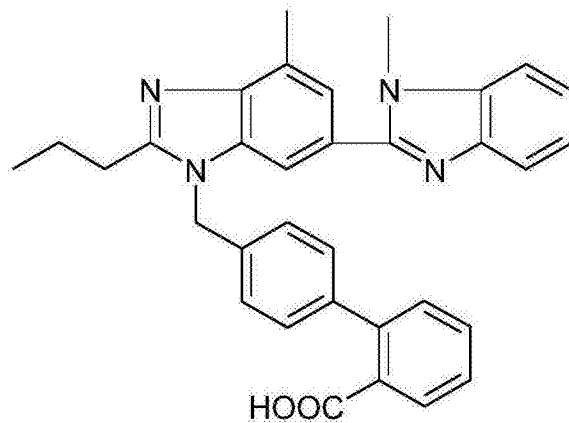
[0029] 因此,根据另一个实施方案,本发明涉及一种预防或治疗猫的慢性肾衰竭的方法,其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦),且其中该慢性肾衰竭由表 2 中所列的任一临床表现或其任一组合来表征。举例而言,本发明涉及一种预防或治疗具有  $\geq 1.6$  (mg/dl 血液) 的血浆肌酸酐和 / 或具有  $\geq 0.2$  的蛋白尿(子类别 UPC) 的猫的方法,其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦)。

[0030] 血管紧张素 II 受体拮抗剂的综合列表可于 WO 92/10182 的第 2 至 22 页和 WO 95/26188 的第 7 至 18 页中找到,在此将所有这些专利引入以作为参考。血管紧张素 II 受体拮抗剂尤其描述于 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 4,880,804H 和 US 6,028,091 中。经常提及的形式为沙坦,例如坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(eprosartan)、依贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奥美沙坦(olmesartan)、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)或缬沙坦(valsartan)。本发明特别优选的为依贝沙坦、氯沙坦及替米沙坦。所有这些沙坦或其药学上的盐或多晶物都为本领域中技术人员所熟知的,且其用途在本发明的意义内。

[0031] 因此本发明涉及一种预防或治疗患有全身性疾病,优选患有慢性肾病(例如慢性肾衰竭)的猫的方法,其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦),且其中所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦)选自坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、他索沙坦、替米沙坦或缬沙坦,优选选自依贝沙坦、氯沙坦和替米沙坦。

[0032] 如 EP-A-502314 中所公开的,替米沙坦为治疗高血压及其他医学适应症而开发的血管紧张素 II 受体拮抗剂。其化学名称为 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]-联苯-2-羧酸,其具有下述结构:

[0033]



[0034] 替米沙坦以商品称 **Micardis<sup>®</sup>** (Boehringer Ingelheim, Germany) 在市场上出售以用于人类的治疗 / 预防。如 WO 00/43370、US 6, 358, 986 和 US 6, 410, 742 中所公开的, 其以两种多晶型存在。替米沙坦的钠盐及其溶剂合物、水合物、以及半水合物公开于 WO 03/037876 中。

[0035] 因此, 根据另一实施方案, 本发明涉及一种预防或治疗猫全身性疾病, 优选慢性肾病 (例如慢性肾衰竭) 的方法, 其中该方法包括给药治疗有效量的替米沙坦或其可药用盐, 优选如上文所述的替米沙坦。所述替米沙坦更优选为 **Micardis<sup>®</sup>**。

[0036] 如上文所述, 令人惊奇地发现使用替米沙坦可有效抑制猫中的血管紧张素 II 受体压力反应。另外, 也惊奇地发现低于 0.05mg 替米沙坦 /kg 猫体重的剂量在大多数受试猫中可抑制约 75% 的血压反应。此外, 已在实验室猫中进行了研究以研究给药替米沙坦之前以及之后血管紧张素 II 诱导的舒张压升高。建立该测试以评估沙坦 (尤其替米沙坦) 在猫中的效力以及作用持续时间。最后口服给药后约 24 小时, 当目标剂量的替米沙坦与安慰剂相比较时, 舒张压对增加血管紧张素 II 静脉内剂量的反应显著降低。因此可以得出, 在猫中每日给药一次目标剂量, 尽管其清除半衰期和生物利用度小, 但仍能显示出所需的药代动力学作用以及持续时间。

[0037] 因此, 根据另一方面, 本发明涉及一种预防或治疗猫全身性疾病, 优选慢性肾病 (例如慢性肾衰竭) 的方法, 其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂 (沙坦), 优选替米沙坦或其可药用盐, 其中此类血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂的治疗有效量为约 0.01 至约 10mg/kg 体重。优选地, 所述血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂的治疗有效量为约 0.05 至约 8mg/kg 体重, 甚至更优选为约 0.1 至约 5mg/kg 体重, 甚至更优选为约 0.2 至约 4mg/kg 体重, 甚至更优选为约 0.3 至约 3mg/kg 体重, 甚至更优选为约 0.4 至约 2.5mg/kg 体重, 甚至更优选为约 0.5 至约 2mg/kg 体重, 最优选为约 0.75 至约 1.5mg/kg 体重。因此, 所述血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂的所述治疗有效量为 (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; ... 1.2、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、10mg/kg 体重。血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂 (优选替米沙坦) 可以按上所述的日剂量一天给药一次、两次或三次。

[0038] 在血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂经肠胃外途径给药的情况下,所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(优选替米沙坦)以约 0.01 至约 4mg/kg 体重的剂量给药。优选地,所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的治疗有效量为约 0.05 至约 3mg/kg 体重,甚至更优选为约 0.1 至约 2.5mg/kg 体重,甚至更优选为约 0.15 至约 2.0mg/kg 体重,甚至更优选为约 0.2 至约 1.5mg/kg 体重,最优选为约 0.25 至约 1.25mg/kg 体重。因此,所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的所述治疗有效量为(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、4mg/kg 体重。血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(优选替米沙坦)可以按上所述的日剂量一天给药一次、两次或三次。

[0039] 在血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(优选替米沙坦)经口服、经直肠、经鼻或吸入途径给药的情况下,优选约 0.03 至约 10mg/kg 体重的剂量。优选地,所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的所述治疗有效量为约 0.10 至约 8mg/kg 体重,甚至更优选为约 0.20 至约 7.5mg/kg 体重,甚至更优选为约 0.25 至约 7.0mg/kg 体重,甚至更优选为约 0.25 至约 6.0mg/kg 体重,最优选为约 0.25 至约 5mg/kg 体重。因此,所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂的所述治疗有效量为(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、10mg/kg 体重。替米沙坦可以按上所述的日剂量一天给药一次、两次或三次。

[0040] 根据本发明另一方面,本发明涉及一种预防或治疗猫全身性疾病,优选慢性肾病(例如慢性肾衰竭)的方法,其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦),优选替米沙坦或其可药用盐,其中该治疗有效量的所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂以产生至少 0.025mg/kg 体重(bw)的累积静脉内浓度的治疗有效量给药。优选地,所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦)(优选替米沙坦)以至少 0.05mg/kg 体重、更优选 0.1mg/kg 体重、甚至更优选 0.15mg/kg 体重、甚至更优选 0.2mg/kg 体重、甚至更优选 0.25mg/kg 体重、甚至更优选 0.40mg/kg 体重、甚至更优选 0.5mg/kg 体重、甚至更优选 0.75mg/kg 体重、甚至更优选 1mg/kg 体重的累积静脉内浓度给药。约 1mg/kg 体重的累积静脉内浓度的上限耐受性良好,然而,高达 5、4、3 及 2mg/kg 体重的累积静脉内浓度以及所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦)的任何更高无毒的累积静脉内浓度也属于本发明的范畴。本领域的技术人员根据本发明所给出的教导会通过标准技术来估计该无毒性累积静脉内浓度的上限。

[0041] 任选地,该血管紧张素 II 受体 1(AT-1) 拮抗剂(沙坦)(优选替米沙坦)可与其他药物组合给药。这种其他药物是(例如)Ca<sup>2+</sup>-通道阻滞剂(例如氨氯地平(Amlodipine))、β-阻滞剂(例如阿替洛尔(Atenolol)、卡维地洛(Carvediol))、强心性-Ca<sup>2+</sup>-增敏剂(cardiotonic-Ca<sup>2+</sup>-sensitising agent)(例如,匹莫苯(Pimobendan)、左西孟旦(Levosimendan))、选择性 If-电流抑制剂(selective If-current inhibitors)

(即,西洛雷定 (Cilobradine)、伊伐布雷定 (Ivabradine))、ACE 抑制剂 (例如,雷米普利 (ramipril)、贝那普利 (benazepril)、依那普利 (enalapril));减肥药 (anti-obesity drug) (例如安非他命 (amphetamine) 衍生物、西布曲明 (Sibutramine)、奥利司他 (Orlistat)、利莫那班 (Rimonabat)) 等。因此,根据另一方面,本发明涉及一种预防或治疗猫全身性疾病,优选为慢性肾病 (例如慢性肾衰竭) 的方法,其中该方法包括将治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂 (沙坦),优选替米沙坦或其可药用盐与其他活性物质一起向有此治疗需要的猫给药,其中所述其他活性物质是 Ca<sup>2+</sup>-通道阻滞剂 (例如氨氯地平)、β-阻滞剂 (例如阿替洛尔、卡维地洛)、强心性 -Ca<sup>2+</sup>-增敏剂 (例如,匹莫苯、左西孟旦)、选择性 If<sup>-</sup> 电流抑制剂 (即,西洛雷定、伊伐布雷定)、ACE 抑制剂 (例如,雷米普利、贝那普利、依那普利);减肥药 (例如安非他命衍生物、西布曲明、奥利司他、利莫那班) 等。

[0042] 替米沙坦及其他活性化合物可以多种不同剂型口服给药,即,其可与多种可药用惰性载体一起配制为片剂、胶囊、锭剂、口含片、硬糖、粉剂、喷雾剂、水性悬浮液、酞剂、糖浆等形式。此类载体包括固态稀释剂或填充剂、无菌水性介质及多种无毒有机溶剂。此外,这种口服药物制剂可通过通常用于此目而采用的各种药物类型来适当增甜和 / 或矫味。通常,本发明的化合物以介于总组合物重量的约 0.5% 至约 90% 之间的浓度存在于此类口服剂型中,其量足以提供所需的单位剂量。其他适于本发明化合物的剂型包括本领域中技术人员所熟知的控制释放的制剂和装置。

[0043] 就口服给药的目的而言,含有多种赋形剂 (例如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙) 的片剂可与多种崩解剂 (例如淀粉,且优选马铃薯或木薯淀粉、藻酸及某些复合硅酸盐) 与粘合剂 (例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶及阿拉伯胶) 一起使用。另外,润滑剂 (如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石或类似类型的组合) 也可在包括乳糖 (lactose, milk sugar) 和高分子量聚乙二醇的软质及硬质填充胶囊中用作填充剂。当水性悬浮液和 / 或酞剂需要口服给药时,其中的基本活性成份可与各种甜味剂或矫味剂、着色物质或染料及 (若需要) 乳化剂和 / 或水、乙醇、丙二醇、甘油及其多种组合进行组合。

[0044] 就肠胃外给药的目的而言,可使用该化合物于芝麻油或花生油或于水性丙二醇中的溶液,以及相应的可药用盐的无菌水性溶液。若需要,这种水溶液应为适当缓冲的,且液体稀释剂需要使用足量盐水或葡萄糖调节为等渗。这些特定水性溶液尤其适于静脉内、肌内及皮下注射的目的。就此而言,所用的无菌水性介质可通过本领域技术人员所熟知的标准技术容易地获得。举例而言,通常将蒸馏水用作液体稀释剂并使最终制备物通过适宜的细菌过滤器,例如玻璃砂芯过滤器或硅藻土或素瓷过滤器。这种类型的优选过滤器包括伯氏 (Berkefeld)、张百伦氏 (Chamberland) 及石棉板金属赛氏 (Asbestos Disk-Metal Seitz) 过滤器,其中流体借助于抽吸泵吸入至无菌容器中。这种可注入溶液的整个制备过程中应采用必需步骤以确保最终产物是在无菌条件下获得的。

[0045] 就经皮给药的目的而言,特定化合物 (一种或多种) 的剂型可包括 (例如) 溶液、洗液、软膏、乳剂、凝胶、栓剂、限定速率持续释放的制剂以及用于此的装置。这种剂型包含该特定化合物 (一种或多种) 且可包含乙醇、水、渗透增强剂和惰性载体,例如凝胶生成材料、矿物油、乳化剂、苯甲醇等。

[0046] 活性物质的这些预配制的组合物通常与一种或多种以下制剂助剂一起掺入至常规盖仑 (galenic) 制剂如素片或包衣片剂、胶囊、粉剂、悬浮液或栓剂等:例如甘露醇、山梨

醇、木糖醇、蔗糖、碳酸钙、磷酸钙、乳糖、交联羧甲基纤维素钠盐（羧甲基醚纤维素钠盐，经交联）、交聚维酮、羟乙酸淀粉钠、羟丙基纤维素（低取代的）、玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮与其他乙烯基衍生物的共聚物（共聚维酮）、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素或淀粉、硬脂酸镁、硬脂酰基富马酸钠、滑石、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸乙烯酯、水、水 / 乙醇、水 / 甘油、水 / 山梨醇、水 / 聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质（例如，硬脂肪）或其适宜的混合物。

[0047] 举例而言，片剂可通过混合该活性物质（单种或多种）与一种或多种赋形剂并随后将其压制而获得。该片剂也可由若干层构成。赋形剂的实例为：

[0048] • 惰性稀释剂，例如甘露醇、山梨醇、木糖醇、蔗糖、碳酸钙、磷酸钙和乳糖；

[0049] • 崩解剂，例如交联羧甲基纤维素钠盐（羧甲基醚纤维素钠盐，经交联）、交聚维酮、羟乙酸淀粉钠、羟丙基纤维素（低取代）和玉米淀粉；

[0050] • 粘结剂，例如聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮与其他乙烯基衍生物的共聚物（共聚维酮）、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素或淀粉；

[0051] • 润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酰基富马酸钠和滑石；

[0052] • 用于达到延迟释放的试剂，例如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素及聚乙酸乙烯酯；及

[0053] • 医药上允许的着色剂，诸如有色氧化铁。

[0054] 此外，若替米沙坦与其他用于预防或治疗猫全身性疾病，优选慢性肾病（例如慢性肾衰竭）的药物组合使用，则本发明的药物组合物可以是包括下列部分的试剂盒：

[0055] (a) 第一容器，其包括药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的替米沙坦或其生理上可接受的盐以及一种或多种可药用的稀释剂和 / 或载体；及

[0056] (b) 第二容器，其包括另一种用于预防或治疗全身性疾病（优选慢性肾衰竭）的药物，或其生理上可接受的盐以及一种或多种可药用的稀释剂和 / 或载体。

[0057] 优选的试剂盒在第二容器中包括一种或多种 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂（例如氨氯地平）、β-阻滞剂（例如阿替洛尔、卡维地洛）、强心性 -Ca<sup>2+</sup> 增敏剂（例如，匹莫苯、左西孟旦）、选择性 If- 电流抑制剂（即，西洛雷定、伊伐布雷定）、ACE 抑制剂（例如，雷米普利、贝那普利、依那普利）；减肥药（例如安非他命衍生物、西布曲明、奥利司他、利莫那班）等。

[0058] 根据另一方面，本发明也涉及血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂（沙坦）（优选替米沙坦）在制备用于治疗猫全身性疾病的药物组合物中的用途，该药物组合物包含治疗有效量的所述血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂。

[0059] 优选地，所述全身性疾病选自心血管疾病，例如扩张型心肌病 (DCM)、二尖瓣关闭不全 (MI)、肥厚型心肌病 (HCM) 及其他后天性或先天性心脏病，系统性高血压例如与肾病有关的高血压，慢性肾病及其他血管疾病，代谢性疾病如糖尿病。如上所述，最优选慢性肾病（优选慢性肾衰竭）。

[0060] 优选的沙坦为上述以实例性方式所提及的那些。最优选使用替米沙坦或其任一可药用盐，例如 **Micardis**<sup>®</sup>。可用于本发明的优选剂量是如上文所提及的那些。优选给药途径为口服、含服、肠胃外、经鼻、经直肠或局部给药，其中最优选口服给药。肠胃外给药可包括皮下、静脉内、肌内及皮内注射及输注技术。

## 实施例

[0061] 下述实施例用于进一步示例性地说明本发明；但不应将其理解为将本发明的范围限制于此。

[0062] 实施例 1：

[0063] 这种探索性研究的目的是为了研究单次口服或静脉内给药替米沙坦后其在雄性和雌性猫的血浆中的药代动力学特性以及绝对生物利用度。

[0064] 该研究使用四只临床健康的雄性和雌性家养短毛猫 (HsdCpb :CADS)，其体重在 2.6-4.2kg 的范围内。将该动物随机分成 2 组，每组 2 只动物。该研究设计成 2×2 交叉试验（即，两个时期，第 1 和 15 天），其中测试物质替米沙坦是以 1mg/kg 体重的剂量以单次口服或静脉内给药来进行。

[0065] 在每次处理后 0 小时（即，处理前）、5（仅静脉内注射后）、15、30 和 60 分钟以及 2、4、8、24、72 和 96 小时时抽取血样。也在这些时间点实施临床观察。将血浆样品送至分析实验室并在这里使用验证的方法进行分析。对每一动物中所测量的血浆浓度进行各种药代动力学计算。

[0066] 该研究的结果可总结如下：

[0067] 在整个研究过程期间未观察到特异性临床体征。

[0068] 替米沙坦的药代动力学分析显示为如下结果：

[0069]

参数	给药途径		
		口服	静脉内
t <sub>max</sub> [小时]	平均值	0.438	-
C <sub>max</sub> [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 <sub>1/2</sub> [小时]	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 [小时]	平均值	1.969	0.789

[0070] 绝对生物利用度的点的估计对于 AUC 0 → t 为 0.316 且对于 AUC 0 → ∞ 为 0.336，同时 95% 置信区间分别为 0.086-1.165 及 0.090-1.245。单个数据显示 101 号动物的生物利用度（即，对于 AUC 0 → ∞ 为 0.116）与其他动物（即，0.387-0.582）相比明显较低。

[0071] 该测试物质替米沙坦以 1mg/kg 体重的剂量单次口服或静脉内给药后的耐受性良好。

[0072] 直到口服给药替米沙坦 15-30 分钟后平均血浆浓度才升高，且之后快速降低。在

两种途径（口服及静脉内）24 小时后，无不可定量的血浆浓度。

[0073] 口服给药后绝对生物利用度为 33%。

[0074] 实施例 2

[0075] 该研究的目的是为了研究在给药血管紧张素 II 后增加的替米沙坦的静脉内剂量对经麻醉猫血压反应的影响。该研究最初预期的目的是寻找抑制  $\geq 90\%$  血管紧张素血压反应的替米沙坦剂量。

[0076] 该研究使用四只临床健康的成年雄性和雌性家养短毛猫 (HsdCpb :CADS)，其体重在 2.5–3.5kg 的范围内。用戊巴比妥钠麻醉该动物且持续输注稀释的麻醉剂来维持麻醉。将导管插入颈动脉并连接至压力传感器用以记录动脉压。将另一导管插入股静脉内用以给药血管紧张素 II (A2) 或测试物质替米沙坦。按下文所述以不连续的间隔记录并分析颈动脉中的收缩压和舒张压 [mmHg]。

[0077] 首先，每 5 分钟记录 6 次舒张压。将这 6 次测量的平均值定为基线血压。然后以 10 分钟的间隔以  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  的剂量给药两次 A2 浓注 (bolus injection)。将自第二次 A2- 浓注获得的舒张压相对于基线血压的最大增加作为对照血管紧张素 II- 血压反应（即，基准值）。

[0078] 获得基准值后 5 分钟，给药注射第一次替米沙坦。30 分钟后记录舒张压，随后立即以  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  的剂量浓注 A2，并获得舒张压的最大增加。如此重复该程序直至达到实验的预期终点（即，A2- 压力反应  $\leq 10\%$  的对照 A2- 压力反应，其对应于  $\geq 90\%$  抑制）。在实验过程期间，已显示出为了增加效果需要在单一时间点增加替米沙坦的剂量。此外，即使在上述若干连续步骤之后，4 只动物中的 3 只不能达到 90% 抑制的终点，所以该实验在这些个别动物达到终点之前结束。在实验结束时，用超剂量的戊巴比妥钠对这些经麻醉的动物实施无痛处死。

[0079] 该研究的结果可总结如下（参见图 1）：

[0080] 个体动物的平均基线舒张压在 82–99mmHg 的范围内且对照血管紧张素 II- 血压反应介于 34 与 63mmHg 之间。

[0081] 用替米沙坦处理后，在 3 只动物（即，102、151、152 号动物）中反应模式类似。与 101 号动物的 50% 抑制相比，在这些动物中，相对于对照血管紧张系 II- 血压反应血压增加的最大抑制为约 80–95%。

[0082] 然而，在该动物中测试物质的最终累积剂量仅为  $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ ，而在其他动物中此剂量介于 0.34 与  $0.4 \text{mg}/\text{kg}$  范围内。

[0083] 在 101 号动物中，在  $0.05 \text{mg}/\text{kg}$  的累积剂量时达到 50% 抑制的最大效果。在 102 及 152 号动物中，分别在 0.04 与  $0.02 \text{mg}/\text{kg}$  的第一次剂量后即达到 73% 抑制。在 151 号动物中，在  $0.04 \text{mg}/\text{kg}$  的累积剂量时达到 73% 的相同抑制。在所有 4 只动物中，进一步逐渐增加剂量并未产生与剂量增加适当相关的显著更高的效果。

[0084] 总之，在给药血管紧张素 II 后，逐渐增加测试物质替米沙坦的静脉内剂量导致抑制经麻醉猫的舒张压的增加。

[0085] 4 只动物中的 3 只在  $0.04 \text{mg}/\text{kg}$  替米沙坦的累积剂量时出现 73% 的抑制。在一只动物中，在  $0.05 \text{mg}/\text{kg}$  的累积剂量时观察到 50% 的最大抑制。在所有 4 只动物中，进一步的剂量增加并未产生一种适宜的剂量反应关系。

[0086] 实施例 3：

[0087] 该盲法对照的随机探索性研究的目的是为了研究在雄性和雌性猫中在四周内重复口服替米沙坦后的安全性。

[0088] 此研究使用 12 只临床健康约 1 岁的雄性和雌性家养短毛猫 (HsdCpb :CADS), 其体重在 2.5-5.1kg 的范围内。将该等动物分成 3 组, 每组 4 只动物。在第 0 至 27 天, 用测试物质替米沙坦或对照物质 (即, 安慰剂) 处理所有动物, 一天处理一次。将测试 / 对照物质以 0.0 (安慰剂; I 组)、1 (II 组) 及 3 (III 组) mg 替米沙坦 / kg 体重的三种不同剂量浓度口服给药。为达到盲法研究, 除动物编号以外, 其他装有测试 / 对照物质的瓶子看起来相同。

[0089] 在第 -1 天 (即, 第一次处理前), 自该动物中收集用于血液学及临床化学的血样且在第 3、7、14、28 天再次收集。每周测量体重并于第 -1、14、21 及 28 天记录心电图。于第 -1、7、14、22 及 28 天实施包括直肠温度及呼吸频率测定的详细身体检查。自处理前开始直至尸体解剖, 每周有 5 天时间测定收缩压 (每日一次) 及心率 (每日两次)。在整个处理过程的不同时间点使用评估系统评估所给药物物质的适口性。在该研究的第 28 天, 对所有动物进行尸体解剖且对胃及肾脏实施组织病理学检查。使用适当统计程序分析相关参数。

[0090] 该研究结果可总结如下：

[0091] 在整个研究时期期间, 未观察到因用测试物质处理而产生明显的临床结果。

[0092] 尽管未发现显著差异, 但是适口性的评估结果可表明测试物质制剂的适口性稍微降低。然而, 在处理组 II 和 III 两组动物中, 适口性好或可接受占绝大多数。

[0093] 在研究的所有时间点, 身体检查及 ECG 检查皆未显示出与处理相关的结果。

[0094] 在研究过程期间, 体重、直肠温度、呼吸频率及心率未发现显著差异。

[0095] 处理开始后在单个时期, 处理组 II 和 III 的收缩压与对照组 I 相比显著降低。此外, 包括处理前的时间在内发现界线显著性有差异。基线的变化显示处理组与对照组间无显著差异。然而, 平均值随时间的变化过程可表明, 自第 20 天之后与组 I 相比, 组 II 和 III 收缩压有轻微降低的倾向。

[0096] 研究期间每天的检查都未发现处理组与同期对照在包括白细胞分类计数的血液学及临床化学参数中有与处理相关的差异。尿液分析也未提供处理作用的证据。

[0097] 在尸体解剖期间, 动物未显示出任何特异性发现。

[0098] 虽然组织病理学检查揭示出在胃及肾脏中的一些发现, 但是认为并无与处理相关的组织病理学发现。

[0099] 由于该研究的探索性质, 故每一处理组的动物数量相当少。考虑到这种事实, 本研究的结果可得出下列结论：

[0100] 可确定包含替米沙坦的测试物质制剂的适口性稍微降低。

[0101] 平均值随时间的变化过程可表明, 该研究时期快结束时用替米沙坦处理的动物中收缩压具有轻微降低的倾向。

[0102] 在四周内以 1 及 3mg/kg 体重的剂量重复口服给药替米沙坦测试物质至猫后, 其耐受性良好。

[0103] 综上所述, 本发明涉及以下技术项：

[0104] 1. 血管紧张素 II 受体 1 (AT-1) 拮抗剂 (沙坦) 在制备用于治疗猫全身性疾病的药物组合物中的用途, 其中该药物组合物包含治疗有效量的所述血管紧张素 II 受体 1 (AT-1)

拮抗剂。

[0105] 2. 如技术项 1 的用途,其中所述全身性疾病选自心血管疾病如扩张型心肌病(DCM)、二尖瓣关闭不全(MI)、肥厚型心肌病(HCM)及其他后天性或先天性心脏病,系统性高血压如与肾病相关的高血压,慢性肾病及其他血管疾病,代谢性疾病如糖尿病。

[0106] 3. 如技术项 1 或 2 的用途,其中所述全身性疾病为慢性肾病。

[0107] 4. 如技术项 1 至 3 中任一项的用途,其中所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂选自坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦及其可药用盐。

[0108] 5. 如技术项 1 至 4 中任一项的用途,其中所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂的治疗有效量为约 0.01 至约 5.0mg/kg 体重。

[0109] 6. 如技术项 1 至 5 中任一项的用途,其中该药物组合物是以每千克体重约 0.01 至约 1mg 血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂的剂量通过肠胃外途径或以每千克体重约 0.03 至约 5.0mg 血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂的剂量经口服、直肠、经鼻或吸入途径给药至有此需要的对象。

[0110] 7. 如技术项 1 至 6 中任一项的用途,其中该药物组合物是以产生至少约 0.025mg/kg 体重的血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂的累积静脉内剂量的治疗有效量给药至有此需要的对象。

[0111] 8. 如技术项 1 至 7 中任一项的用途,其中该包含治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂的药物组合物是与至少一种其他药物一起给药至有此治疗需要的猫。

[0112] 9. 如技术项 8 的用途,其中所述其他药物选自 Ca<sup>+</sup>通道阻滞剂(例如氨氯地平)、β-阻滞剂(例如阿替洛尔、卡维地洛)、强心性 -Ca<sup>+</sup>增敏剂(例如匹莫苯、左西孟旦)、选择性 If<sup>-</sup>电流抑制剂(即,西洛雷定、伊伐布雷定)、ACE 抑制剂(例如,雷米普利、贝那普利、依那普利);减肥药(例如安非他命衍生物、西布曲明、奥利司他、利莫那班)。

[0113] 10. 一种预防或治疗猫全身性疾病的方法,其中该方法包括向有此治疗需要的猫给药治疗有效量的血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂(沙坦)。

[0114] 11. 如技术项 10 的方法,其中所述全身性疾病选自心血管疾病如扩张型心肌病(DCM)、二尖瓣关闭不全(MI)、肥厚型心肌病(HCM)及其他后天性或先天性心脏病,系统性高血压,慢性肾病及其他血管疾病,代谢性疾病如糖尿病。

[0115] 12. 如技术项 10 或 11 的方法,其中所述全身性疾病为慢性肾病。

[0116] 13. 如技术项 10 至 12 中任一项的方法,其中所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂选自坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦及其可药用盐。

[0117] 14. 如技术项 10 至 13 中任一项的方法,其中所述血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂的治疗有效量为约 0.01 至约 5.0mg/kg 体重。

[0118] 15. 如技术项 10 至 14 中任一项的方法,其中血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂是以约 0.01 至约 1mg/kg 体重的剂量通过肠胃外途径或以约 0.03 至约 5.0mg/kg 体重的剂量经口服、直肠、经鼻或吸入途径给药。

[0119] 16. 如技术项 10 至 15 中任一项的方法,其中血管紧张素 II 受体 1(AT-1)拮抗剂以产生至少约 0.025mg/kg 体重的累积静脉内剂量的治疗有效量给药。

[0120] 17. 如技术项 10 至 16 中任一项的方法,其中该方法还包含向有此治疗需要的猫给

药至少一种其他药物。

[0121] 18. 如技术项 17 的方法,其中所述其他药物是选自 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂(例如氨氯地平)、 $\beta$ -阻滞剂(例如阿替洛尔、卡维地洛)、强心性 -Ca<sup>2+</sup> 增敏剂(例如匹莫苯、左西孟旦)、选择性 If<sup>+</sup> 电流抑制剂(即,西洛雷定、伊伐布雷定)、ACE 抑制剂(例如,雷米普利、贝那普利、依那普利);减肥药(例如安非他命衍生物、西布曲明、奥利司他、利莫那班)。

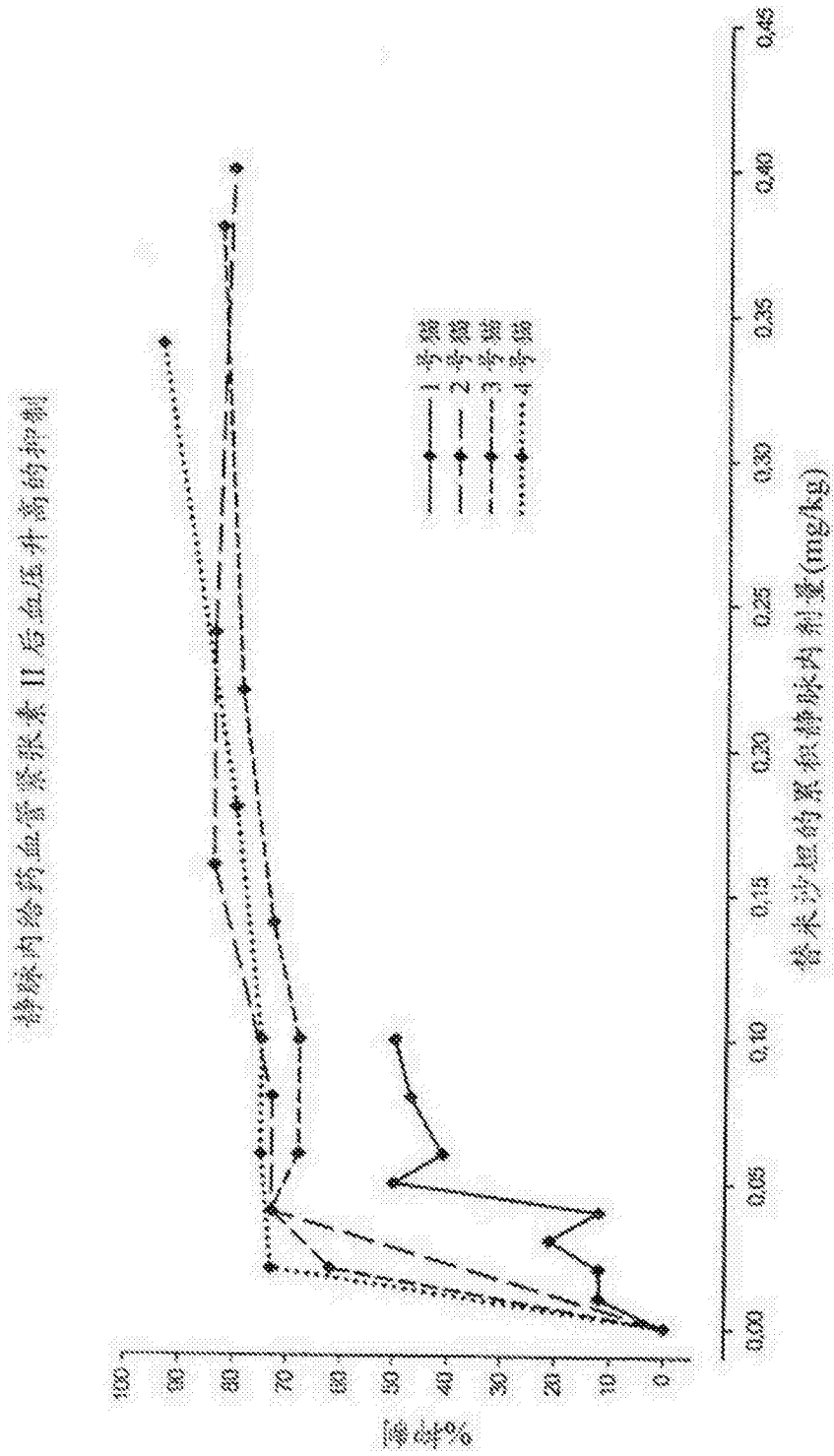


图 1