

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99809776.4

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 1 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1234357C

[22] 申请日 1999.7.9 [21] 申请号 99809776.4

[30] 优先权

[32] 1998. 7. 10 [33] US [31] 09/113,893

[86] 国际申请 PCT/EP1999/004842 1999. 7. 9

[87] 国际公布 WO2000/002543 英 2000. 1. 20

[85] 进入国家阶段日期 2001. 2. 16

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·德格斯帕罗 R·L·威波

审查员 何 瑜

[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 周中琦

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

缬沙坦和钙通道阻断剂的抗超敏组合

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗或预防选自下列病症和疾病的方法：高血压，(急性和慢性)充血性心衰，左心室功能障碍和肥大性心肌病，心肌梗塞及其后遗症，室上和心室心律失常、心房纤维性颤动或心房扑动，动脉粥样硬化、绞痛(不论稳定或不稳定)，肾机能不全(糖尿病性和非糖尿病性)，心衰，心绞痛，糖尿病，患有 NIDDM 患者的高血压；继发性醛固酮增多症，原发性和继发性肺醛固酮过多症，原发性和肺高血压，肾衰病症，如糖尿病性肾病，肾小球性肾炎，硬皮病，肾小球硬化，原发性肾性疾病的蛋白尿症，以及肾血管高血压，糖尿病性视网膜病，控制其它血管疾病，如偏头痛、雷诺氏病、腔体增生、认知机能障碍(如阿尔茨海默氏病)，和中风；该方法包括给需此治疗的哺乳动物施用治疗有效量的(i) AT₁拮抗剂缬沙坦或其可药用

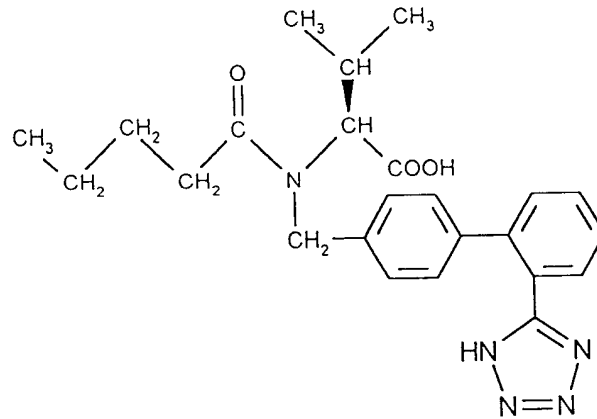
盐和(ii)钙通道阻断剂或其可药用盐以及可药用载体的组合和涉及相应的药物组合物。

1. 缬沙坦与维拉帕米的组合在制备用于治疗或预防糖尿病、糖尿病患者的高血压、用于减缓糖尿病肾病进展或用于减轻糖尿病患者的蛋白尿的药物中的用途。
2. 权利要求1的用途，其中所述药物包含20 mg-120 mg的缬沙坦。
3. 权利要求1的用途，其中所述药物包含40 mg-80 mg的缬沙坦。
4. 权利要求1的用途，其中所述药物包含2.5 mg-50 mg的维拉帕米。

缬沙坦和钙通道阻断剂的抗超敏组合

本发明涉及一种含有下列作为活性成分的药物组合物:

(i) AT₁ 受体拮抗剂式 (I) 的 (S)-N-(1-羧基-2-甲基-丙-1-基)-N-戊酰基-N-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基-甲基]胺 (缬沙坦 (valsartan)) 或其可药用盐:



和

(ii) 钙通道阻断剂 (CCB) 或其可药用盐, 和
(iii) 可药用载体。

缬沙坦具体且全面公开在 EP 0443983A 中。

CCB 类主要包括二氢吡啶类化合物 (DHP 类) 和非 DHP 类化合物, 例如硫氮革酮类和维拉帕米类 CCB。

适用于所述组合中的 CCB 优选是选自氨氯地平、费乐地平、瑞西丁 (ryosidine)、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平 (niguldipine)、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平和尼伐地平的 DHP 代表物, 并且优选是选自氟桂嗪、普尼拉明、硫氮革酮、芬地林、加罗帕米、米拜拉地 (mibefradil)、阿尼帕米 (anipamil)、噻帕米 (tiapamil) 和维拉帕米的非 DHP 代表物, 以及其药用盐。所有这些 CCB 类化合物在治疗上有效, 即作为抗高血压、抗心绞痛或抗心律失常药物。优选的 CCB 类化合物包括氨氯地平、硫氮革酮、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平和维拉帕米, 或

例如根据特定的 CCB 是其可药用盐。尤其优选作为 DHP 的是氨氯地平或其可药用盐，尤其是其苯磺酸盐(besylate)。特别优选的非 DHP 类代表物是维拉帕米或其可药用盐，尤其是其盐酸盐。

被组合的化合物可以作为可药用盐存在。譬如，如果这些化合物具有至少一个碱性中心，它们可以形成酸加成盐。如果必要，也可以形成具有另外存在的碱性中心的相应酸加成盐。具有至少一个酸性基团(例如 COOH)的化合物还可以与碱形成盐。如果化合物的式中例如同时含有羧酸基团和氨基，则可以进一步生成相应的内盐。

相应 CCB 类化合物的优选盐是氨氯地平苯磺酸盐、盐酸硫氮萘酮、盐酸芬地林、氟桂嗪二盐酸盐、盐酸加罗帕米、米拜拉地(mibefradil)二盐酸盐、盐酸尼卡地平和盐酸维拉帕米。

血管紧张素 II 通过其对无条纹平滑肌细胞的作用、刺激肾上腺素能激素肾上腺素和去甲肾上腺素的形成以及由于生成去甲肾上腺素致使交感神经系统活性增强而产生血管收缩效应。血管紧张素 II 对电解质平衡也有影响，例如在肾脏中产生抗尿钠排泄和制尿作用，并且由此一方面促进垂体腺释放血管升压素肽，同时另一方面促进肾上腺小球释放醛固酮。所有这些影响在调节血压、增加循环体积和外周阻力中起重要作用。血管紧张素 II 也参与细胞的生长和迁移以及细胞外基质形成。

血管紧张素 II 与靶细胞表面上的特异性受体相互作用。已经可能鉴定出受体亚型，它们称作例如 AT_1 -和 AT_2 -受体。目前大量努力用来鉴定与 AT_1 -受体结合的物质。此类活性成分常常被称作血管紧张素 II 拮抗剂。因对 AT_1 -受体的抑制作用，此类拮抗剂可用作例如抗高血压或治疗充血性心衰。

所以血管紧张素 II 拮抗剂被理解为是那些与 AT_1 受体亚型结合但不导致该受体活化的活性成分。

持续和未受控制的高血压血管疾病最终将导致靶向器官(如心脏和肾脏)发生多种病变。持续高血压也可导致中风发生率增高。因此，急需评估抗高血压治疗的功效，一种附加心血管终点的检查，除了评估降低血压的那些之外，可进一步洞察联合治疗的效果。

高血压血管疾病的本质是多因素的。在某些情况下，人们已经将具有不同作用机制的药物合并使用。然而，仅仅考虑具有不同作用方式的药物的任何组合不一定能使有利作用加合。

AT₁拮抗剂和CCB通过不同但互补的机制减少细胞内的钙并且促进氧化氮的血管舒张作用，特别能有效逆转内皮机能障碍。

所有更令人惊奇的实验发现是，联合施用的AT₁拮抗剂缬沙坦或其可药用盐以及一种CCB或其可药用盐不但可产生协同治疗效果，而且还由联合治疗获得附加效果，例如疗效意外地延长并且治疗性处理更加广泛多样。这包括血液动力、肾脏、抗增生、抗血栓形成和抗动脉粥样化的特性。

用于评估治疗引起肥大退化的治疗的心脏质量测定提供数据支持了本发明组合的超附加作用。左心室肥大对于心肌梗塞的发展是一个独立危险因素。因此，有效降低血压与消退或防止左心室肥大发展能力相结合可以影响心衰的两个重要和决定因素。

其它有益之处在于，按照本发明联合的各个药物的低剂量可用来减少给药，例如给药不但常常可减小用量而且还可减少施用次数；或可以用来消除副作用的发生率。这符合被治疗患者的愿望和要求。

可以看出，缬沙坦和钙通道阻断剂的联合治疗通过提高功效和增加效应率产生更有效的抗高血压疗效（不论是恶性、原发性、肾血管、糖尿病、孤立的收缩期，或是其它继发型高血压）。所述组合还可有效治疗或预防（急性和慢性）充血性心衰、左心室功能障碍和肥大性心肌病、糖尿病性心肌病、室上和心室心律失常、心房纤维性颤动或心房扑动。可以进一步看出，缬沙坦+CCB疗法在心肌梗塞及其后遗症中显示出有益作用。缬沙坦加CCB的组合也可有效治疗动脉粥样硬化、心绞痛（不论稳定或不稳定）和肾机能不全（糖尿病性和非糖尿病性）。此外，采用缬沙坦+CCB的联合疗法可改善内皮功能障碍，由此在其中正常内皮功能遭破坏的疾病如心衰、心绞痛和糖尿病（如非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM））中产生疗效。此外，本发明的组合可用于治疗或预防继发性醛固酮增多症，原发性和继发性肺部醛固酮过多症，原发性和继发性高

血压, 肾衰病症如糖尿病性肾病、肾小球性肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾性疾病的蛋白尿症, 和肾血管高血压, 糖尿病性视网膜病, 控制其它血管疾病, 例如偏头痛、雷诺病、腔体增生 (luminal hyperplasia)、认知机能障碍(如阿耳茨海默氏病)和中风。

所属领域中的技术人员完全能够选择有关试验模型来证实此前和此后所述的治疗指征。

用缬沙坦和氨氯地平的组合进行的代表性研究采用了例如下列方法。所有试验是在由 Taconic Farms, Germantown, New York 提供的自发性高血压大鼠 (SHR) 中进行 (Tac: N(SHR)fBR)。将无线电遥测装置 (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minnesota) 植入所有 14-16 周龄的试验动物的下腹主动脉中。在试验开始之前令全部 SHR 自植入手术后至少复原 2 周。经无线电传送器持续监测心血管参数并且传送至接收器, 随后接收器收集数字化信号并且利用电脑数据获取系统保存。监测有意识、可自由运动且安静的 SHR 在其笼中的血压 (平均动脉压, 收缩压和舒张压) 和心律。每 10 分钟监测 10 秒动脉血压和心律并且作记录。报告各大鼠的数据代表 24 小时期间的平均值并且由每天在 144 个时间点收集的 10 分钟间隔期样本组成。血压和心律的基线数值是由药物治疗之前由三个连续 24 小时采集的平均数据组成。将全部大鼠各自圈养在温度和湿度受控制的室内并且维持 12 小时光照/黑暗的周期。

除了心血管参数以外, 每周测量一次所有大鼠的体重并且作记录。由于所有处理均施用在饮用水中, 所有每周测量 5 次耗水量。由此基于各大鼠的耗水量、饮用水中药物的浓度和各自的体重计算出每只大鼠的缬沙坦和氨氯地平的给药量。饮用水的所有药物溶液均每 3 至 4 天进行更新。

在完成 6 周的治疗后, 将 SHR 麻醉并且迅速取出心脏。分离并取下心耳后, 测量左心室和左心室加右心室 (总) 的重量并且作记录。随后左心室和全部心室的重量与体重规格化并且作出报告。报告血压和心脏重量的所有数据代表该组的平均值 + SEM。

将缬沙坦和氨氯地平经饮用水单独或联合施用给开始 18 周龄的 SHR 并且连续 6 周。基于析因设计, 采用 7 个处理组评估对血压和心律的联合治疗作用。处理组由在饮用水中单独含有浓度为 240mg/L 的缬沙坦(高剂量), 单独含有 120mg/L 氨氯地平(高剂量), 同时含有缬沙坦(120mg/L)和氨氯地平(60), 缬沙坦(120)和氨氯地平(120), 缬沙坦(240)和氨氯地平(60), 缬沙坦(240)和氨氯地平(120)的组构成以及定时饮水的赋形剂对照组。因此, 4 组 SHR 接受联合治疗。

对 SHR 进行研究, 并且证实 CCB 的加入赋予缬沙坦单一疗法另外的疗效。有意识 SHR 中血压的曲线下面积(AUC)反映出响应 6 周处理的变化。

在完成 6 周处理后, 取出心脏评估左心室重量并且将其与体重规格化。

有效结果表明本发明的组合具有出乎意料的疗效。

用缬沙坦和 CCB, 尤其是其非 DHP 代表物如维拉帕米的组合进行进一步的代表性研究。

糖尿病性肾病是末期肾病的致病因素。高血压是糖尿病性疾病尤其是糖尿病性肾病恶化速度的一个主要决定因素。已知降低血压可以减慢糖尿病患者中糖尿病性肾病和蛋白尿症的降低, 然而这取决于被给药的抗高血压的类型。

在糖尿病性 SHR 中高血压的存在是肾损伤的一个重要决定因素, 表现为机能病变如蛋白尿和超微结构损伤。例如, 糖尿病性 SHR 表现出心室肥大并且发展为导致死亡事件的肾病。所以, 所属领域普遍采用这种动物模型, 并且适合用来评估药物对糖尿病性肾病发展的作用。迫切需要通过治疗糖尿病中的高血压(尤其是 NIDDM)来显著提高存活率。已知 CCB 类药物在例如 NIDDM 治疗中并未被视作一线抗高血压药物。虽然使用 CCB 类药物可以获得某些类型的血压降低, 它们并没有被指出用于治疗与糖尿病相关的肾病。令人惊奇的是, 用缬沙坦和 CCB, 尤其是非 DHP 类, 优选维拉帕米的组合治疗与高血压有关的糖尿病, 可证实应用糖尿病性 SHR 的试验模型中突发性死亡事件明显减少和由此大幅度

提高存活率的结果。

通过用例如链脲菌素处理在约 6-8 周龄体重约 250 至 300g 的 SHR 中诱发糖尿病。利用管饲法每天给药 2 次。未处理糖尿病 SHR 用作对照组(第 1 组)。其它组的糖尿病 SHR 用 30mg/kg 的缬沙坦(第 2 组)、用 20mg/kg 维拉帕米(第 3 组)和用 20mg/kg 缬沙坦与 15mg/kg 维拉帕米的组合(第 4 组)处理。

在规则的基础上,除存活率以外,监测处理 21 周后的其它参数。在研究的第 21 周中,测定出以下存活率:

试验组	存活率[%]
1	29.7
2	45.9
3	42.9
4	67.1

该研究的结果清楚显示,虽然 CCB 通常不用来治疗糖尿病患者中的高血压,但当将缬沙坦和维拉帕米的组合(与一种药物单独给药时的用量相比两种成分在组合中的用量均减少)施用给糖尿病性 SHR 时不但可降低血压,而且明显提高存活率。在糖尿病性 SHR 中观察到的提高的存活率与终末器官损害的衰减一致。所以,缬沙坦和 CCB 的组合可以适用于治疗(并且也可以预防)糖尿病,例如糖尿病患者中的高血压,尤其是患有 NIDDM 的高血压患者中,并且可以用来减缓糖尿病性肾病的进程,例如与 NIDDM 有关的糖尿病性肾病,还可以用于减轻糖尿病患者中的蛋白尿症。

本发明的一个目的在于提供一种药物并用组合物,例如用于治疗或预防选自下列的病症或疾病:高血压,(急性和慢性)充血性心衰,左心室机能障碍和肥大性心肌病,糖尿病性心肌病,室上和心室心律失常、心房纤维性颤动或心房扑动,心肌梗塞及其后遗症,动脉粥样硬化、绞痛(不论稳定或不稳定),肾机能不全(糖尿病性和非糖尿病性),心衰,心绞痛,糖尿病,例如糖尿病患者中的高血压,尤其是患有 NIDDM 的高血压患者中,继发性醛固酮增多症,原发性和继发性肺醛固酮过多症,

原发性和肺高血压，肾衰病症，如糖尿病性肾病，肾小球性肾炎，硬皮病，肾小球硬化（glomerular sclerosis），原发性肾疾病的蛋白尿症，以及肾血管高血压，糖尿病性视网膜病，治疗其它血管疾病，例如偏头痛、雷诺氏病、腔体增生、认知机能障碍（如阿耳茨海默氏病（Alzheimer's））和中风，该组合物含有(i)AT₁拮抗剂缬沙坦或其可药用盐和(ii)CCB或其可药用盐以及可药用载体。

在这种组合物中，可以获得成分(i)和(ii)并且一起、顺序或单独以一个组合单位剂型或以两个独立单位剂型给药。单位剂型也可以是一个固定组合。

本发明的另一方面是一种含有(i)AT₁拮抗剂缬沙坦或其可药用盐和(ii)CCB或其可药用盐以及可药用载体的药物组合物在制备用于治疗或预防选自下列病症或疾病的治疗有效药物组合物中的应用：高血压，（急性和慢性）充血性心衰，左心室机能障碍和肥大性心肌病，心肌梗塞及其后遗症，室上和心室心律失常、心房纤维性颤动或心房扑动，动脉粥样硬化、稳定的绞痛（不论稳定或不稳定），肾机能不全（糖尿病性和非糖尿病性），心衰，心绞痛，糖尿病，例如糖尿病患者中的高血压，尤其是患有NIDDM的高血压患者中，继发性醛固酮增多症，原发性和继发性肺醛固酮过多症，原发性和肺高血压，肾衰病症，如糖尿病性肾病，肾小球性肾炎，硬皮病，肾小球硬化，原发性肾疾病的蛋白尿症，以及肾血管高血压，糖尿病性视网膜病，治疗其它血管疾病，例如偏头痛、雷诺氏病、腔体增生、认知机能障碍（如阿耳茨海默氏病）和中风。

本发明的另一个方面是一种治疗或预防选自下列病症或疾病的方法：高血压，（急性和慢性）充血性心衰，左心室机能障碍和肥大性心肌病，心肌梗塞及其后遗症，室上和心室心律失常、心房纤维性颤动或心房扑动，动脉粥样硬化、绞痛（不论稳定或不稳定），肾机能不全（糖尿病性和非糖尿病性），心衰，心绞痛，糖尿病，例如糖尿病患者中的高血压，尤其是患有NIDDM的高血压患者中，继发性醛固酮增多症，原发性和继发性肺醛固酮过多症，原发性和肺高血压，肾衰病症，如糖尿

病性肾病，肾小球性肾炎，硬皮病，肾小球硬化，原发性肾疾病的蛋白尿症，以及肾血管高血压，糖尿病性视网膜病，治疗其它血管疾病，例如偏头痛、雷诺氏病、腔体增生、认知机能障碍(如阿耳茨海默氏病)和中风，该方法包括给需此治疗的哺乳动物施用治疗有效量的(i)AT₁拮抗剂缬沙坦或其可药用盐和(ii)CCB或其可药用盐以及可药用载体的组合。

本发明组合中治疗有效量的各成分可以同时或顺序和以任何次序给药。

相应活性成分或其可药用盐还可以以水合物或含有其它结晶用溶剂的形式应用。

本发明的药物制剂可以以已知方式制备，并且适合肠内如口服或直肠和非肠道给药于哺乳动物(温血动物)，包括人；所述组合物含有治疗有效量的药理学活性化合物，这些化合物可单用或与一种或多种可药用载体，尤其是适合肠内或非肠道应用的载体合用。

新的药物制剂含有例如约10%至约100%，优选80%，优选自约20%至约60%的活性成分。本发明的用于肠内或非肠道给药的药物制剂是例如单位剂型的制剂，例如糖衣片剂、片剂、胶囊或栓剂，和安瓿。这些制剂是以已知方式制备，例如通过常规的混合、制粒、包糖衣、溶解或冷冻干燥过程。因此，通过将活性成分与固态载体混合可以获得口服用药物制剂，如果必要可将所得混合物制粒，并且加工该混合物或颗粒，如果必要或必须，加入适当的赋形剂后得到片剂或糖包衣片芯。

所属领域普通技术人员能够判断出获得预期疗效所必需的活性成分的剂量。该剂量取决于温血动物的物种、年龄和个体情况以及给药方式。在通常情况中，在口服给药的情况中，对于体重约75kg的患者来说口服用的大致日剂量约为10mg至约200mg，尤其是约20mg至约120mg，最优选约40mg至约80mg的缬沙坦和约1.0mg至约180mg，优选约2.5mg至约50mg的CCB，这取决于具体的CCB。

下列实施例举例说明本发明；然而，它们不以任何方式限定其范围。
缬沙坦片剂80mg + 氨氯地平5mg(辊压)

剂量 (mg)	80mg 缬沙坦 + 5mg 氨氯地平
直径 (mm)	9
形状	圆形
断裂线	无
片重 (mg)	215

片剂缬沙坦 80mg + 氨氯地平 5mg 的配方

	剂型强度	制剂中赋形剂的功能	80mg 缬沙坦 + 5mg 氨氯地平
I.	压实部分		mg:
1	缬沙坦 DS	药物	80.0
2	氨氯地平 DS	药物	5.0
3	Avicel PH 102	填充剂	104.0
4	PVPP-XL	崩解剂	20.0
5	Aerosil 200	助流剂	0.75
6	硬脂酸镁	润滑剂	2.5
II	外层相		
7	Aerosil 200	助流剂	0.75
8	硬脂酸镁	润滑剂	2.0
	总量		215.0