



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I468164 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：100120215 (22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K31/55 (2006.01) C07D223/14 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/15 法國 10/02525

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：杜烈 克里斯丁 THUILLEZ, CHRISTIAN (FR)；穆德 保律 MULDER, PAULUS (NL)；維連 尚 保羅 VILAINE, JEAN-PAUL (FR)；法特奇 瑪莉 多米尼克 FRATACCI, MARIE-DOMINIQUE (FR)；賴瑞鮑爾斯 佩吉歐尼爾 蓋 LEREBOURS-PIGEONNIERE, GUY (FR)；費德蒙 路克 FELDMANN, LUC (FR)；盧梭 傑若姆 ROUSSEL, JEROME (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1422153A

CN 101386594A

Kirichenko LL ET AL., "Comparison of endothelial function in patients with Stage I-II arterial hypertension and stable angina, receiving various bradycardic agents and perindopril", CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, 8(7), 25-30, 2009.

Reil JC, ET AL., "Heart rate reduction by I(f)-channel inhibition and its potential role in heart failure with reduced and preserved ejection fraction.", Trends Cardiovasc Med., 19(5), 152-157, 2009.

Brugts JJ ET AL., "Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease", Expert Rev Cardiovasc Ther., 7(4), 345-360, 2009.

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：4 共 23 頁

(54)名稱

竇房結 I_f 電流抑制劑及血管收縮素轉化酶抑制劑之結合用於治療心衰竭之用途

USE OF THE ASSOCIATION OF A SINUS NODE I_F CURRENT INHIBITOR AND AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

(57)摘要

本發明係關於一種選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑(更特定言之是指伊伐布雷定(ivabradine)或 N-{{(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基}甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺)與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合，以獲得意欲治療心衰竭(更特定言之是指具有保留收縮功能之心衰竭)之藥物之用途。

Use of the association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor, more especially ivabradine or N -{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H -3-benzazepin-3-yl)-N -methyl-3-oxo-1-propanamine, and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme in obtaining medicaments intended for the treatment of heart failure, more especially heart failure having preserved systolic function.

(無元件符號說明)

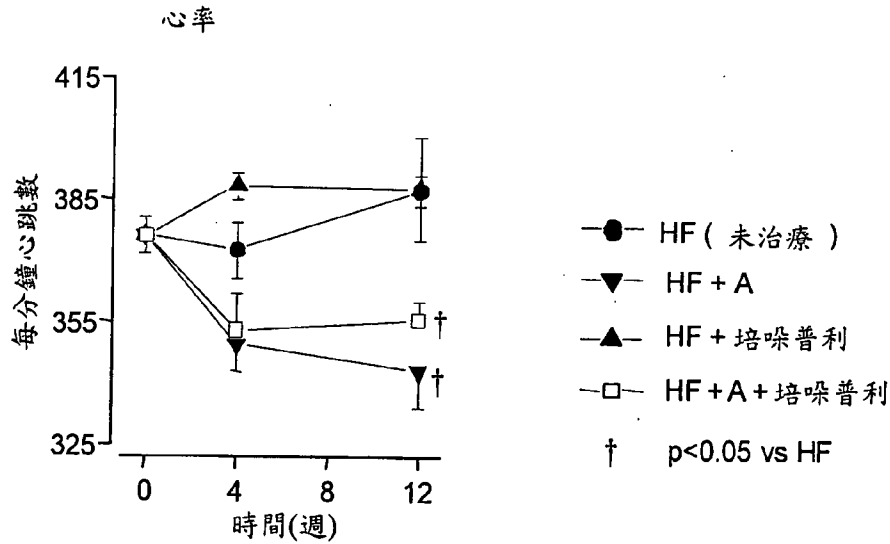
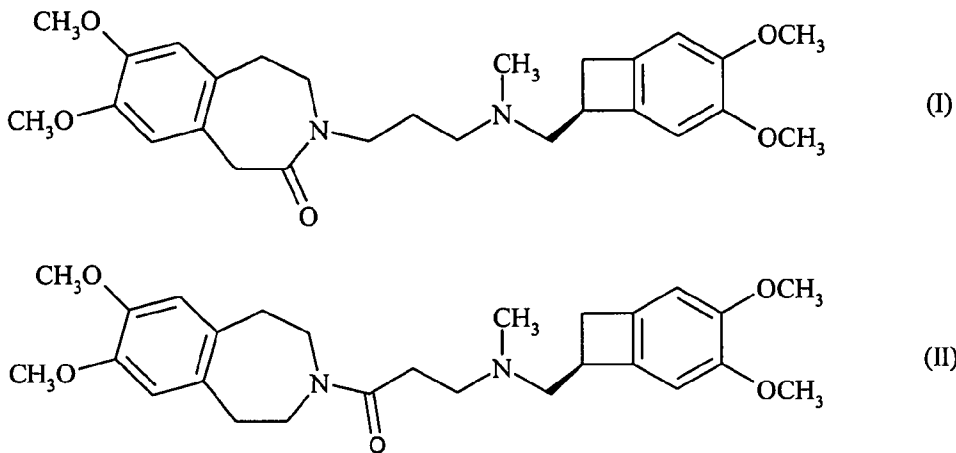


圖 1



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100 120 21 5

※申請日：100 . 6 . 9

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/55 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 223/14 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

竇房結 I_f 電流抑制劑及血管收縮素轉化酶抑制劑之結合用於治療心衰
竭之用途

USE OF THE ASSOCIATION OF A SINUS NODE I_f CURRENT
INHIBITOR AND AN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
INHIBITOR IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑(更特定言之是指伊伐布雷定(ivabradine)或N-{[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮吡-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺)與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合，以獲得意欲治療心衰竭(更特定言之是指具有保留收縮功能之心衰竭)之藥物之用途。

三、英文發明摘要：

Use of the association of a selective and specific sinus node I_f current inhibitor, more especially ivabradine or N-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-methyl}-3-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)-N-methyl-3-oxo-1-propanamine, and an agent that inhibits angiotensin-converting enzyme in obtaining medicaments intended for the treatment of heart failure, more especially heart failure having preserved systolic function.

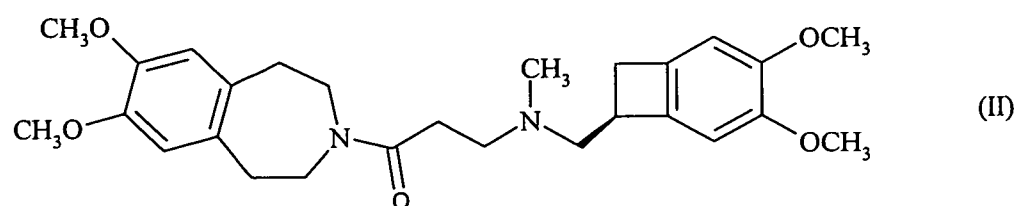
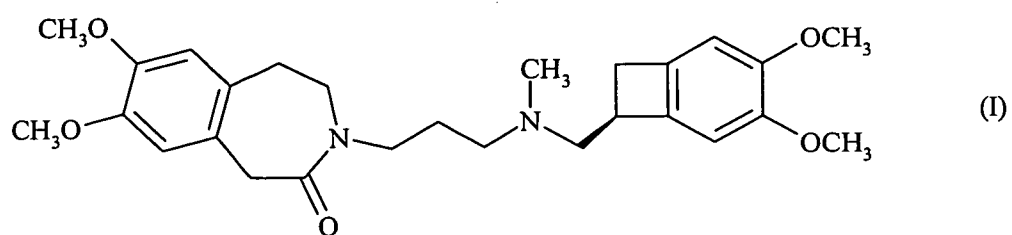
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

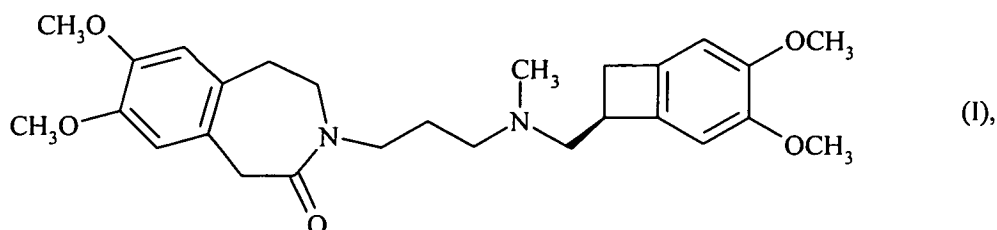
102 年 9 月 18 日	修正 補充	頁 久
----------------	----------	--------

本發明係關於一種選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)之結合，以獲得意欲治療心衰竭(更特定言之是指具有保留收縮功能之心衰竭)之藥物之用途。

【發明內容】

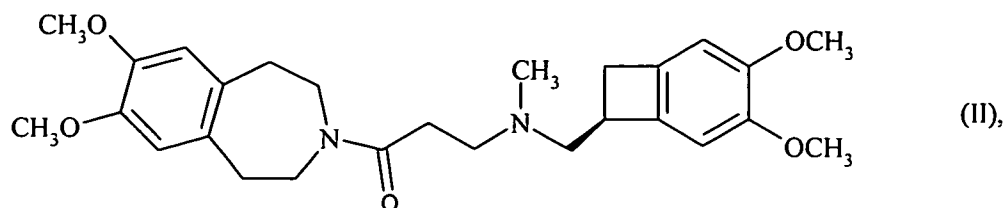
本發明更特定言之是關於一種選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合的用途，其中該選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑係選自：

- 伊伐布雷定(ivabradine，下式(I)之3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}(甲基)胺基]丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)：



及其與醫藥上可接受酸之加成鹽、其水合物及結晶型，

- 式(II)之N-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基]-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺：



及其與醫藥上可接受酸之加成鹽、其水合物及結晶型。

在醫藥上可接受之酸中係述及(不含任何限制)：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸、樟腦酸、雙羥萘酸及1,5-萘二磺酸。

選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑，且更特定言之：

- 伊伐布雷定(ivabradine)及其與醫藥上可接受酸之加成鹽，及更特定言之其鹽酸鹽，其水合物及結晶型，
- *N*-{[(7*S*)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3*H*-3-苯并氮吡-3-基)-*N*-甲基-3-側氧基-1-丙胺及其與醫藥上可接受酸之加成鹽，及更特定言之其鹽酸鹽及其富馬酸鹽，其水合物及結晶型，

具有極有價值的藥理及治療特性，尤其是降低心跳節律效應(降低心率)特性，此使得該等化合物可適用於治療或預防與心肌局部缺血相關之各種心血管疾病(諸如，心絞痛、心肌梗塞及相關性心律紊亂)或改善其預後，且亦適用於與心律紊亂相關之各種症狀(尤其是室上性心律紊亂)、及慢性心衰竭。

在歐洲專利說明書EP 0 534 859中已描述伊伐布雷定及其與醫藥上可接受酸之加成鹽(更特定言之是指其鹽酸鹽)之製備及治療用途。

在歐洲專利說明書EP 2 036 892中已描述*N*-{[(7*S*)-3,4-二

甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺及其與醫藥上可接受酸之加成鹽(更特定言之是指其鹽酸鹽及其富馬酸鹽)之製備及治療用途。

血管收縮素轉化酶抑制劑係一種治療動脈高血壓之主要治療類別，其主要係藉由抑制血管收縮素II之合成及藉由阻斷緩激肽之分解而起作用。

除降低動脈血壓以外，其等已顯示可改善高血壓患者、糖尿病患者及罹患既存冠狀動脈疾病之患者之發病率(心肌梗塞、腦血管事故)及心血管疾病的死亡率。

本申請人已發現選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑(更特定言之是指：

- 伊伐布雷定(3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基](甲基)胺基]丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮)，或
- N-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基]-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺

與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合具有有價值的特性，從而允許其用於治療心衰竭，更特定言之是指具有保留收縮功能之心衰竭。

由於左心室收縮功能障礙所引起之心衰竭並非心衰竭之唯一形式。越來越多患有心衰竭患者具有大於40%之噴血分率，被稱為「舒張性心衰竭」(更確切而言是指「具有

132-9 18 修正頁

保留收縮功能之心衰竭」)的心衰竭比例會隨年齡而增加。目前，其佔因心衰竭住院的30至40%，且80歲之後，因為收縮功能障礙，其頻率會超過心衰竭所引起者。舒張性心衰竭一般特徵係心室鬆弛延長及左心室擴張性降低。基本原因係缺血、高血壓及老年患者之心臟病。誘發因素有年齡、性別(女性)、糖尿病、肥胖及動脈性高血壓。兼有肥大或無肥大之左心室之同心重塑一直引起舒張功能之混亂。在大多數情況下，發現觸發因素係充血性發作之原因。「舒張性」心衰竭之頻率會隨年齡而增加。其生理病理仍然複雜且值得醫師更好地理解。

迄今未有療法顯示在此疾病中之療效，其死亡率(4年為50%)相當於收縮性心衰竭。

本申請人已發現使用選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合可獲得優於當單獨使用選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑或單獨使用血管收縮素轉化酶抑制劑所觀測到之藥理療效。此外，使用選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合可使所觀測到之生理參數恢復至極接近於正常值。此等觀察結果使得可預期使用該選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合以治療心衰竭，更特定言之是指具有保留收縮功能之心衰竭。

所使用之選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑較佳係將選自：

- 呈鹽酸鹽或一種其水合物或結晶型形式之伊伐布雷

定，及

- 呈鹽酸鹽或富馬酸鹽或一種其水合物或結晶型形式之
 N -{[($7S$)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]
 甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫- $3H$ -3-苯并氮吡-
 3-基)- N -甲基-3-側氧基-1-丙胺。

該血管收縮素轉化酶抑制劑較佳係選自下列化合物：視情況呈其活性代謝物培哌普利拉(perindoprilat)形式之培哌普利(perindopril)、視情況呈其活性代謝物雷米普利拉(ramiprilat)形式之雷米普利(ramipril)、視情況呈其活性代謝物依那普利拉(enalaprilat)形式之依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、賴諾普利(lisinopril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinapril)、螺普利(spirapril)、咪達普利(imidapril)、視情況呈其活性代謝物群多普利拉(trandolaprilat)形式之群多普利(trandolapril)、貝那普利(benazepril)、西拉普利(cilazapril)、替莫普利(temocapril)、阿拉普利(alacepril)、西羅普利(ceronapril)、莫維普利(moveltipril)及莫西普利(moexipril)、及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽、其水合物及其結晶型。

較佳所使用之血管收縮素轉化酶之抑制劑係培哌普利、卡托普利、依那普利、雷米普利、賴諾普利、貝那普利、喹那普利及地拉普利，及其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽、其水合物及結晶型。

甚至更佳所使用之血管收縮素轉化酶之抑制劑係培哌普利或一種其與醫藥上可接受酸或鹼之加成鹽，且更特定言

之是指其第三丁胺或精胺酸鹽、其水合物及結晶型。

本發明亦關於一種包含如下物質作為活性成分之醫藥組合物：

- 伊伐布雷定或一種其水合物、結晶型、及與醫藥上可接受酸之加成鹽，且更特定言之是指其鹽酸鹽，或 *N*-{[(7*S*)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3*H*-3-苯并氮吡-3-基)-*N*-甲基-3-側氧基-1-丙胺、或一種其與醫藥上可接受酸之加成鹽，且更特定言之是指其鹽酸鹽或其富馬酸鹽、其水合物或結晶型，及
- 培哌普利或一種其與醫藥上可接受鹼之加成鹽，且更特定言之是指其第三丁胺或精胺酸鹽、其水合物及結晶型，

其係用於治療心衰竭，更特定言之是指具有保留收縮功能之心衰竭。

可使用之該等醫藥組合物係彼等適用於經口、非經腸或經鼻投與者，錠劑、糖衣丸劑、舌下錠劑、膠囊、含錠、栓劑、乳膏、軟膏、皮膚凝膠等，及具有程控、延遲、延長或延遲釋放之醫藥組合物。

除該選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑及該抑制血管收縮素轉化酶之化合物以外，該等醫藥組合物包含一或多種選自稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、吸收劑、著色劑、甜味劑等之賦形劑或載劑。

就非限制性實例而言，係述及：

- ◆ 作為稀釋劑：乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、甘油，
- ◆ 作為潤滑劑：矽石、滑石、硬脂酸及其鎂及鈣鹽、聚乙二醇，
- ◆ 作為黏合劑：矽酸鎂鋁、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及聚乙烯吡咯啉酮，
- ◆ 作為崩解劑：瓊脂、海藻酸及其鈉鹽、發泡混合物。

適用劑量係根據患者的性別、年齡及體重、投藥途徑、失調症及任何相關治療之性質而變化，且範圍係2.5至30 mg 伊伐布雷定/24小時，且更佳係5至15 mg/天，且甚至更佳係10至15 mg/天。N- $\{[(7S)-3,4\text{-二甲氧基二環}[4.2.0]\text{八-}1,3,5\text{-三烯-}7\text{-基}]$ 甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺(下文稱為化合物A)之劑量可自5至100 mg/天變化。該血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量可少於當單獨投與其時所用之劑量。

當該血管收縮素轉化酶抑制劑為培哌普利時，其日劑量較佳係介於1與10 mg(包含)之間。

本發明亦關於一種N- $\{[(7S)-3,4\text{-二甲氧基二環}[4.2.0]\text{八-}1,3,5\text{-三烯-}7\text{-基}]$ 甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺或一種其與醫藥上可接受酸之加成鹽、其水合物或結晶型與培哌普利或一種其與醫藥上可接受鹼之加成鹽，且更特定言之是指其第三丁胺或精胺酸鹽、其水合物或結晶型之結合。

【實施方式】

以下實例闡述本發明。

所使用之縮寫列表

dP/dt _{max}	:	最大每秒壓力增加值
dP/dt _{min}	:	最大每秒壓力降低值
HF	:	心衰竭
LVEDP	:	左心室舒張末壓
√ LVEDPVR	:	左心室舒張末壓體積關係
LVESP	:	左心室收縮末壓
LVESPVR	:	左心室收縮末壓體積關係
LV	:	左心室

藥理測試：

藉由結紮大鼠的左冠狀動脈(其造成左心室壁之部份缺血)，誘發心衰竭(對照動物經歷手術，但未經結紮)。使該等動物恢復7天，且隨後12週，對其投與3 mg/kg之化合物A、或0.4 mg/kg之培哌普利或同時投與培哌普利及化合物A。

在該操作12週後，發現已經歷冠狀動脈結紮之動物發展成收縮性(噴血異常)及舒張性(充血異常)心衰竭。

在此等動物中，單獨或與培哌普利(perindopril)結合之化合物A可使心率顯著降低(表1及圖1)。

表 1

心率 (bpm)	治療持續 時間		HF	HF + A	HF +	HF + A +
			(未治療)		培哌普利	培哌普利
	4週		372.5	349.3	388.2	352.8
	12週		387.2	342.7 [†]	387.7	353.1 [†]

[†] p < 0.05 vs HF

利用培哌普利及化合物A共同治療可顯著增加左心室之縮短分率，意即，改善其收縮性(表2及圖2)。因此，相比於未經治療之患有心衰竭之動物而言，心率提高。

表 2

	HF (未治療)	HF + A	HF + 培哌普利	HF + A + 培哌普利
縮短分率 (LV直徑的%)	14.4	18.0	17.1	22.3 [†]
心率(mL/min)	114	127	142 [†]	140 [†]

[†] p<0.05 vs HF

如表3顯示(圖3)，心衰竭會改變各種心臟收縮及舒張參數。左心室收縮少很多(HF動物之dP/dt_{max}及LVESPVR顯著低於健康的對照組)，其顯示心臟收縮受損。心臟舒張功能存在嚴重退化：心臟舒張末期之心室內壓力升高(LVEDP)，鬆弛時間(tau)延長且順應性(心室擴張之能力)較低(LVEDPVR增加)。

表 3

	對照	HF (未治療)	HF + A	HF + 培哌普利	HF + A + 培哌普利
LVESP (mm Hg)	140	120	118	99	105
dP/dt _{max} (10 ³ mm Hg/s)	9.92	6.89*	6.78	5.97	7.69
LVESPVR (mm Hg/RVU)	26.4	11.1*	16.1 [†]	16.4 [†]	15.6 [†]
LVEDP (mm Hg)	1.86	9.43*	4.89 [†]	5.17 [†]	3.32 [†]
dP/dt _{min} (-10 ³ mm Hg/s)	10.24	5.66*	5.87	5.11	6.19
tau (ms)	3.54	12.64*	8.37 [†]	7.31 [†]	6.05 [†]
LVEDPVR (mm Hg/RVU)	0.84	6.93*	2.70 [†]	2.36 [†]	1.37 ^{††}

* p<0.05 vs 對照；[†] p<0.05 vs HF；^{††} p<0.05 vs HF+A及vs HF+培哌普利

經發現，無論單獨用培哌普利或單獨用化合物A治療患

有心衰竭之動物皆可改善心臟收縮功能，其可自LVESPVR(唯一的負載獨立性參數)觀察到。

藉由單獨的培哌普利或單獨的化合物A，明顯改善舒張末壓及鬆弛時間，且當同時投與該兩種物質時，觀察到此兩個參數進一步降低之趨勢。藉由培哌普利及化合物A，明顯改善左心室之順應性(由LVEDPVR測得)，其係唯一的負載獨立性參數。令人驚訝地，當同時提供該兩種治療給該等動物時，此效果顯著增加。

事實上，化合物A及培哌普利之結合可顯著改善順應性，其恢復至接近於對照動物之水平。

因此，培哌普利及N-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基]-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-N-甲基-3-側氧基-1-丙胺]之結合可改善心臟舒張功能之退化。

隨後，使用培哌普利及不同的 I_f 電流抑制劑伊伐布雷定，研究對心臟收縮功能及舒張功能之影響。

經發現，單獨用培哌普利或與伊伐布雷定結合治療可改善心臟收縮功能(表4a及圖4a)。

關於心臟舒張功能障礙，利用培哌普利及伊伐布雷定之治療明顯比單獨的培哌普利更有效(單獨使用伊伐布雷定之效果係相當於單獨使用培哌普利，參見表4b及圖4b)。左心室之順應性恢復至類似於健康動物之水平。

表 4a

	對照	HF (未治療)	HF + 培哌普利	HF + 伊伐布雷定 + 培哌普利
LVESP (mm Hg)	163	134*	102 [†]	100 [†]
dP/dt _{max} (10 ³ mm Hg/s)	10.11	7.68*	6.08 [†]	6.10 [†]
LVESPVR (mm Hg/RVU)	20.2	6.6*	14.5 [†]	> 12.6 ^{†‡}
LVEDP (mm Hg)	3.29	13.93*	6.88 [†]	5.01 [†]
dP/dt _{min} (-10 ³ mm Hg/s)	10.63	5.54*	4.99	4.97
tau (ms)	3.21	14.29*	10.92 [†]	8.52 [†]
LVEDPVR (mm Hg/RVU)	0.79	4.06*	2.25 [†]	1.15 ^{†‡}

* p<0.05 vs 對照；[†] p<0.05 vs HF；[‡] p<0.05 vs HF+A 及 vs HF+培哌普利

表 4b

	對照	HF (未治療)	HF + 伊伐布雷定
LVESPVR (mm Hg/RVU)	35.53	9.66*	20.63* [†]
LVEDPVR (mm Hg/RVU)	0.85	5.33*	1.87* [†]

* p<0.05 vs 對照；[†] p<0.05 vs HF

此等實驗顯示：在心衰竭模型中，選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與血管收縮素轉化酶抑制劑之結合可改善心臟舒張功能，其係大於用單獨使用該兩種治療中之一者所獲得之改善，此改善允許恢復至正常的心臟舒張功能。

醫藥組合物：

製備 1000 片各含有 7.5 mg 伊伐布雷定及 2 mg 培哌普利第三丁胺作為活性成分之錠劑之配方：

伊伐布雷定鹽酸鹽	8.085 g
培哌普利第三丁胺	2 g
乳糖單水合物	62 g

硬脂酸鎂	1.3 g
聚維酮	9 g
無水膠態矽石	0.3 g
纖維素羥乙酸鈉	30 g
硬脂酸	2.6 g

製備 1000 片各含有 10 mg 化合物 A 及 2 mg 培哌普利第三丁胺作為活性成分之錠劑之配方：

化合物 A 富馬酸鹽	12.48 g
培哌普利第三丁胺	2 g
乳糖單水合物	62 g
硬脂酸鎂	1.3 g
聚維酮	9 g
無水膠態矽石	0.3 g
纖維素羥乙酸鈉	30 g
硬脂酸	2.6 g

根據本發明醫藥組合物之其他實例係如下所示，但其不意味任何限制。

實例	伊伐布雷定 (mg)	化合物 A (mg)	培哌普利第三丁胺鹽 (mg)	培哌普利精胺酸鹽 (mg)
1	10	-	2	-
2	15	-	4	-
3	10	-	-	2.5
4	15	-	-	5
5	-	60	2	-
6	-	80	4	-
7	-	60	-	2.5
8	-	80	-	5

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示單獨或與培哌普利(perindopril)結合之化合物 A 可使心率顯著降低；

圖 2 顯示經培哌普利與化合物 A 共同治療可使左心室縮短分率顯著增加，且因此相比於未接受治療之患有心衰竭之動物，心率會提高；

圖 3 顯示經心衰竭改變之各種心臟收縮及舒張參數；及

圖 4a 及 4b 顯示經培哌普利單獨治療或與伊伐布雷定(ivabradine)結合治療改善心臟收縮功能，且培哌普利與伊伐布雷定之結合在改善心臟舒張功能上明顯比單獨的培哌普利更有效。

七、申請專利範圍：

P.1-3

1. 一種下列組合之用途：

伊伐布雷定 (ivabradine, 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}(甲基)胺基]丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮), 或一種其與醫藥上可接受酸之加成鹽、其水合物及結晶型, 或

N-{[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-*N*-甲基-3-側氧基-1-丙胺, 或一種其與醫藥上可接受酸之加成鹽、其水合物及結晶型, 及

培哌普利 (perindopril)、或一種其與醫藥上可接受鹼之加成鹽、其水合物或結晶型,

其係用於製備治療具有保留收縮功能之心衰竭之藥物。

2. 如請求項 1 之用途, 其特徵在於伊伐布雷定係呈鹽酸鹽、或一種其水合物或結晶型形式。

3. 如請求項 1 之用途, 其特徵在於 *N*-{[(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)-*N*-甲基-3-側氧基-1-丙胺係呈鹽酸鹽或富馬酸鹽、或一種其水合物或結晶型形式。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之用途, 其特徵在於該培哌普利係呈第三丁胺或精胺酸鹽或一種其水合物或結晶型形式。

5. 如請求項1之用途，其特徵在於伊伐布雷定係呈鹽酸鹽或一種其水合物或結晶型形式，且培哌普利係呈第三丁胺或精胺酸鹽或一種其水合物或結晶型形式。
6. 如請求項1之用途，其特徵在於 N -{[(7*S*)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3*H*-3-苯并氮呋-3-基)- N -甲基-3-側氧基-1-丙胺係呈鹽酸鹽或富馬酸鹽、或一種其水合物或結晶型形式，且培哌普利係呈第三丁胺或精胺酸鹽或一種其水合物或結晶型形式。
7. 一種包含以下物質作為活性成分之醫藥組合物之用途：
呈鹽酸鹽或一種其水合物或結晶型形式之伊伐布雷定，及
呈第三丁胺或精胺酸鹽或一種其水合物或結晶型形式之培哌普利，
其等係單獨或與一或多種醫藥上可接受的賦形劑組合使用，
其係用於製備治療具有保留收縮功能之心衰竭之藥物。
8. 一種包含以下物質作為活性成分之醫藥組合物之用途：
呈鹽酸鹽或富馬酸鹽、或一種其水合物或結晶型形式之 N -{[(7*S*)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3*H*-3-苯并氮呋-3-基)- N -甲基-3-側氧基-1-丙胺，及
呈第三丁胺或精胺酸鹽或一種其水合物或結晶型形式

之培哌普利，

其等係單獨或與一或多種醫藥上可接受的賦形劑組合使用，

其係用於製備治療具有保留收縮功能之心衰竭之藥物。

9. 一種下列組合之用途： N -{[(7*S*)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯-7-基]甲基}-3-(7,8-二甲氧基-1,2,4,5-四氫-3*H*-3-苯并氮呋-3-基)- N -甲基-3-側氧基-1-丙胺或一種其與醫藥上可接受酸之加成鹽、其水合物或結晶型及呈第三丁胺或精胺酸鹽或一種其水合物或結晶型形式之培哌普利，

其係用於製備治療具有保留收縮功能之心衰竭之藥物。

八、圖式：

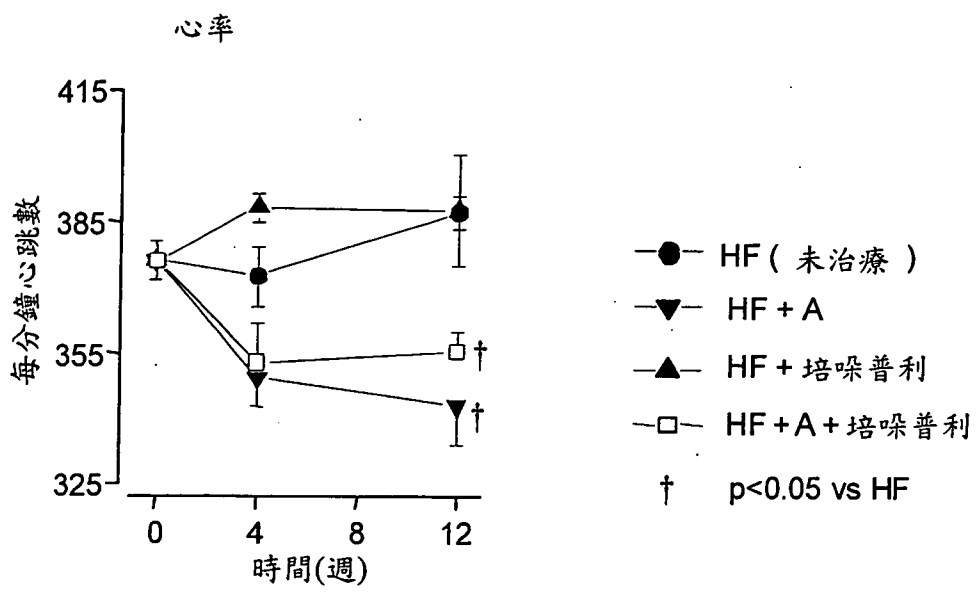


圖 1

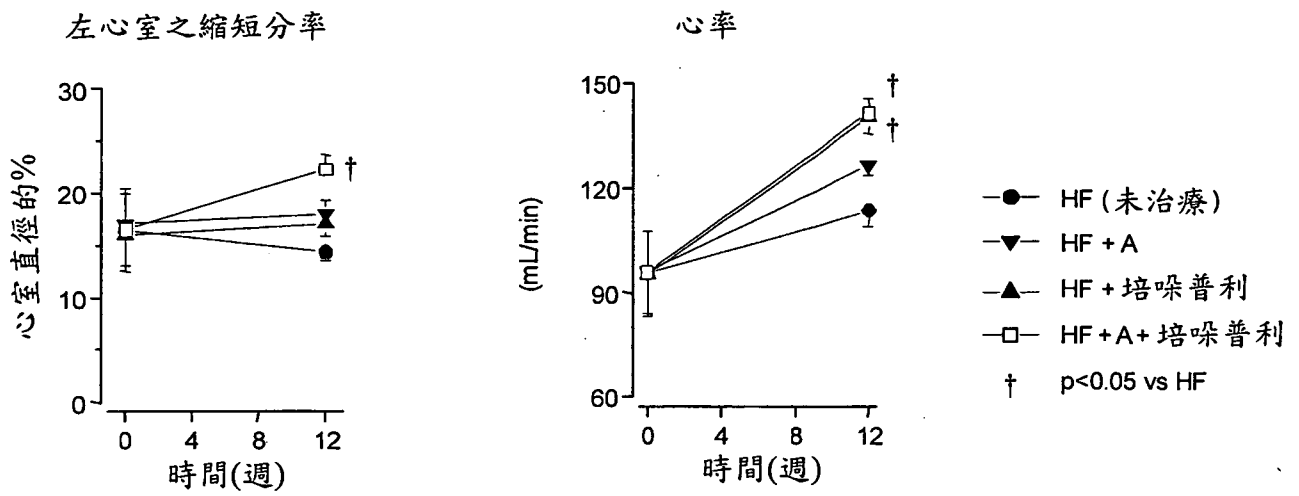


圖 2

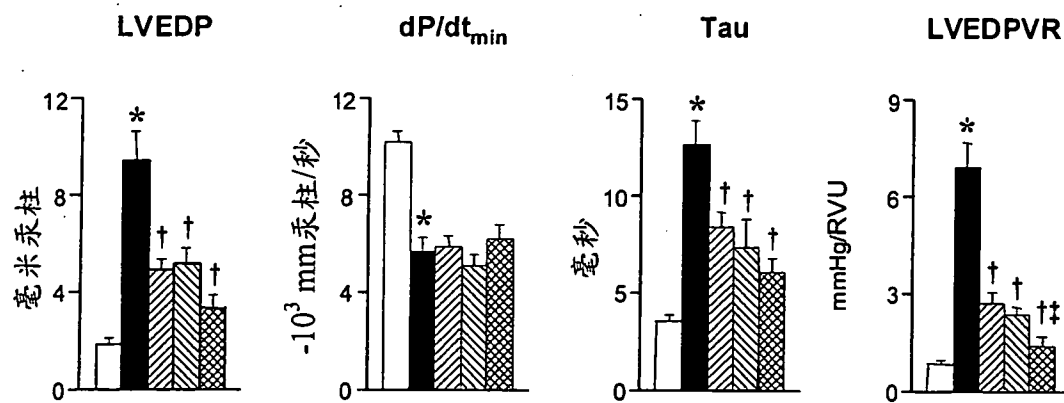
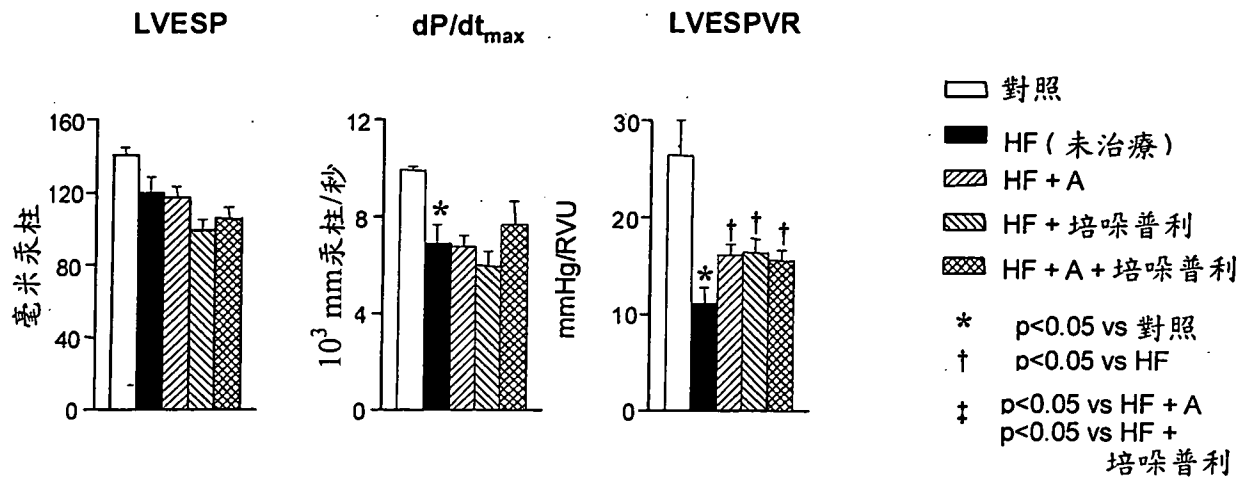


圖 3

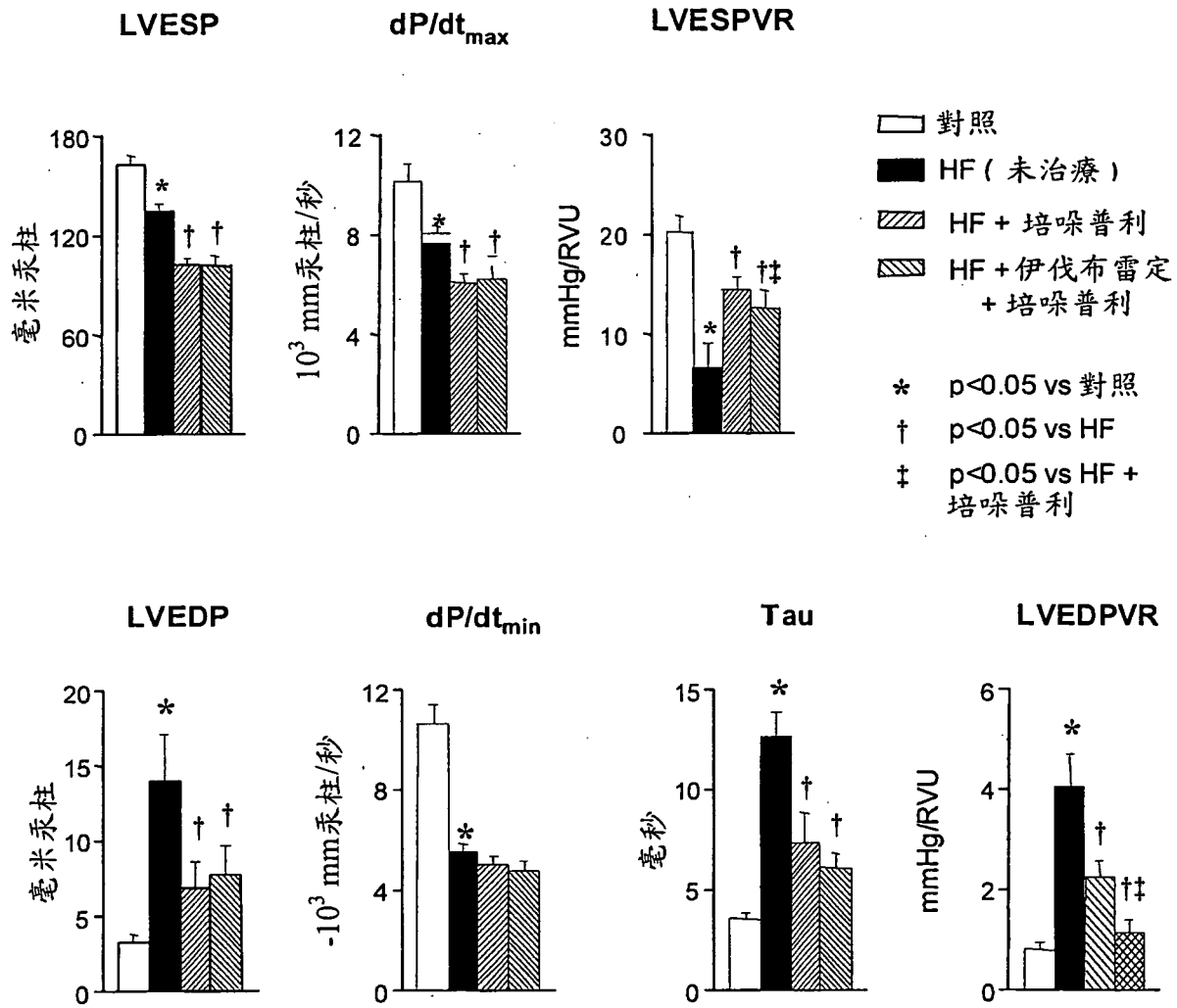


圖 4a

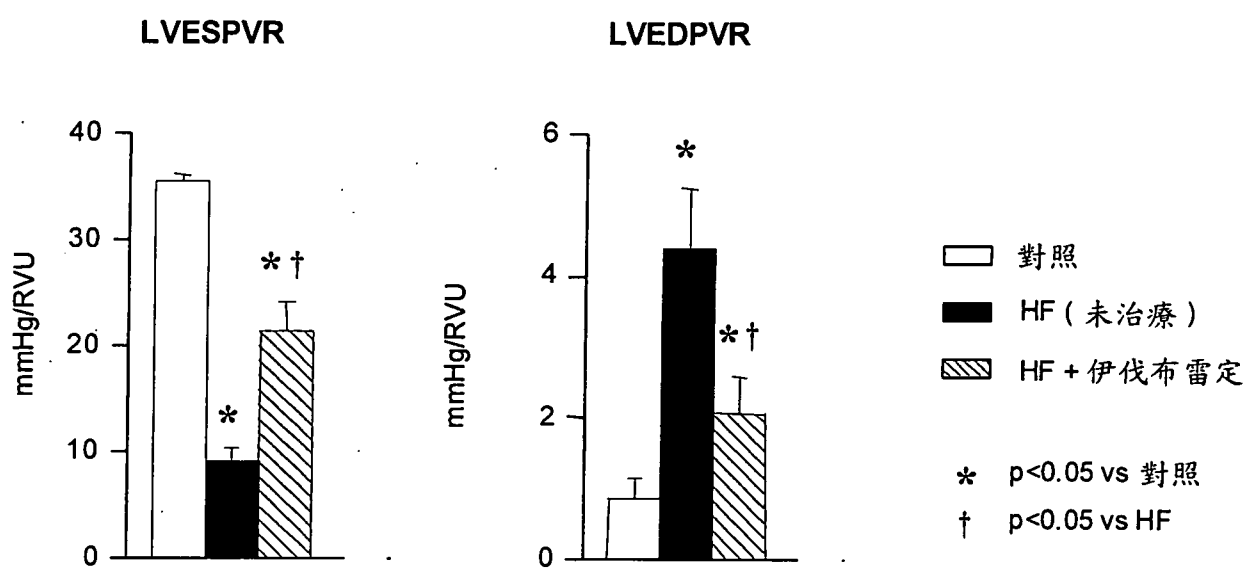


圖 4b