

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4184

A61K 31/19

C07D401/12

A61K 31/44

A61K 31/196



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03811244.2

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1652777A

[22] 申请日 2003.5.16 [21] 申请号 03811244.2

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 17 [33] US [31] 60/381,547

[86] 国际申请 PCT/EP2003/005180 2003.5.16

[87] 国际公布 WO2003/097045 英 2003.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.17

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 S·S·舍蒂 R·L·韦布

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 4 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 有机化合物组合

[57] 摘要

本发明涉及有机化合物组合、包含所述的有机化合物组合的药物组合物和成套药盒，还涉及治疗或预防某些病症或疾病的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 药物组合物，其包含：

- (i) 血管紧张素受体阻断剂(ARB)或其可药用盐，
- (ii) 钙通道阻断剂(CCB)或其可药用盐，和
- (iii) 利尿药或其可药用盐。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中(i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)选自坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、E-4177、SC-52458 和 ZD8731；(ii)钙通道阻断剂(CCB)选自氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平、柳地平、艾利派米、地尔硫革、芬地林、氟桂利嗪、加洛帕米、米非地尔、普尼拉明、噻烷丙胺和维拉帕米；且(iii)利尿药选自布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托塞米、阿米洛利、螺内酯、氨苯蝶啶、氯噻酮、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美托拉宗和双氯非那胺。

3. 权利要求 2 的药物组合物，其中(i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)是缬沙坦；(ii)钙通道阻断剂(CCB)是氨氯地平；且(iii)利尿药是氢氯噻嗪。

4. 权利要求 3 的药物组合物，其中缬沙坦的含量为约 20 至约 640mg，氨氯地平的含量为约 1mg 至约 60mg，且氢氯噻嗪的含量为约 5mg 至约 200mg。

5. 权利要求 4 的药物组合物，其中缬沙坦的含量为约 40 至约 320mg，氨氯地平的含量为约 2.5mg 至约 10mg，且氢氯噻嗪的含量为约 5mg 至约 25mg。

6. 成套药盒，其包含：

- (i) 血管紧张素受体阻断剂(ARB)的药物组合物，
 - (ii) 钙通道阻断剂(CCB)的药物组合物，和
 - (iii) 利尿药的药物组合物，
- 形式是组分(i)至(iii)中的两种或三种的单独的单位。

7. 权利要求 6 的成套药盒, 其中(i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)选自坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、E-4177、SC-52458 和 ZD8731; (ii)钙通道阻断剂(CCB)选自氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平、柳地平、艾利派米、地尔硫革、芬地林、氟桂利嗪、加洛帕米、米非地尔、普尼拉明、噻烷丙胺和维拉帕米; 且(iii)利尿药选自布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托塞米、阿米洛利、螺内酯、氨苯蝶啶、氯噻酮、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美托拉宗和双氯非那胺。

8. 权利要求 7 的成套药盒, 其中(i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)是缬沙坦; (ii)钙通道阻断剂(CCB)是氨氯地平; 且(iii)利尿药是氢氯噻嗪。

9. 权利要求 8 的成套药盒, 其中缬沙坦的含量为约 20 至约 640mg, 氨氯地平的含量为约 1mg 至约 60mg, 且氢氯噻嗪的含量为约 5mg 至约 200mg。

10. 权利要求 9 的成套药盒, 其中缬沙坦的含量为约 40 至约 320mg, 氨氯地平的含量为约 2.5mg 至约 10mg, 且氢氯噻嗪的含量为约 5mg 至约 25mg。

11. 治疗或预防选自下组的病症或疾病的方法: 高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动、有害性血管重塑、心肌梗死及其后遗症、动脉粥样硬化、(无论是不稳定型还是稳定型)绞痛、(糖尿病性和非糖尿病性)肾功能不全、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺动脉高压、肾衰竭病症, 如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿, 以及肾性高血压、糖尿病性视网膜病变、其它血管疾病, 如偏头痛、外周血管疾病、腮腺炎后咽喉肌麻痹、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风, 该方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的包含以下组分的组合: (i)选自下组的 ARB: 坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯

沙坦、奥美沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、E-4177、SC-52458 和 ZD8731, 或其可药用盐; (ii)选自下组的 CCB: 均属于二氢吡啶(DHP)类的氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平和柳地平以及非-DHP CCB 艾利派米、地尔硫革、芬地林、氟桂利嗪、加洛帕米、米非地尔、普尼拉明、噻烷丙胺和维拉帕米, 或其可药用盐; 和(iii)选自下组的利尿药: 布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托塞米、阿米洛利、螺内酯、氨苯蝶啶、氯噻酮、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美托拉宗和双氯非那胺, 或者适宜时其可药用盐; 以及可药用载体。

12. 市售成套包装, 其包含:

(i) 血管紧张素受体阻断剂(ARB)的药物组合物,

(ii) 钙通道阻断剂(CCB)的药物组合物, 和

(iii) 利尿药的药物组合物,

形式是组分(i)至(iii)中的两种或三种的单独的单位,

以及关于其同时、分别或相继使用用于治疗或预防选自下组的病症或疾病的使用说明书: 高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动、有害性血管重塑、心肌梗死及其后遗症、动脉粥样硬化、(无论是不稳定型还是稳定型)绞痛、(糖尿病性和非糖尿病性)肾功能不全、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺动脉高压、肾衰竭病症, 如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿, 以及肾性高血压、糖尿病性视网膜病变、其它血管疾病, 如偏头痛、外周血管疾病、腮腺炎后咽喉肌麻痹、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风。

13. 权利要求 12 的市售成套包装, 其中(i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)是缬沙坦; (ii)钙通道阻断剂(CCB)是氨氯地平; 且(iii)利尿药是氢氯噻嗪。

14. 权利要求 13 的市售成套包装, 其中血管紧张素受体阻断剂(ARB)(i)和利尿药(iii)以 Co-DIOVAN®的形式存在, 或者其中血管紧张素受体阻断

剂(ARB)(i)、CCB(ii)和利尿药(iii)以 Co-DIOVAN[®]和 Norvasc[®]的形式存在。

15. 权利要求 1 至 5 中任一项的组合物或权利要求 6 至 10 中任一项的成套药盒在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗或预防选自下组的病症或疾病: 高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动、有害性血管重塑、心肌梗死及其后遗症、动脉粥样硬化、(无论是不稳定型还是稳定型)绞痛、(糖尿病性和非糖尿病性)肾功能不全、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺动脉高压、肾衰竭病症, 如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿, 以及肾性高血压、糖尿病性视网膜病变、其它血管疾病, 如偏头痛、外周血管疾病、腮腺炎后咽喉肌麻痹、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风。

16. 权利要求 1 至 5 中任一项的组合物或权利要求 6 至 10 中任一项的成套药盒用于治疗或预防选自下组的病症或疾病的用途: 高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动、有害性血管重塑、心肌梗死及其后遗症、动脉粥样硬化、(无论是不稳定型还是稳定型)绞痛、(糖尿病性和非糖尿病性)肾功能不全、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺动脉高压、肾衰竭病症, 如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿, 以及肾性高血压、糖尿病性视网膜病变、其它血管疾病, 如偏头痛、外周血管疾病、腮腺炎后咽喉肌麻痹、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风。

有机化合物组合

本发明涉及有机化合物组合，所述化合物为具有互补作用方式的抗高血压药，用于引起血压降低以及减轻高血压和一些其它心血管疾病的各种病理后遗症。此外，本发明涉及不同年龄和/或种族的人对抗高血压单一药物治疗的不同反应(Campo C, Segura J, Ruilope LM, J Clin Hypertens (Greenwich) 2002 年 1 月, 4(1): 35-40)。最后，对药物的选择及其在组合方案中的各自剂量进行了设计以便通过最小化与各个药物相关的剂量依赖性副作用的危险而增强耐受性。

多种临床研究已经表明：降低高血压患者的血压可减少死亡率和发病率(Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH, Lancet 1990, 335(8693): 827-38)。尽管治疗该医学病症有各种类型的药物可供选择和使用，但并不总是能实现对血压的充分控制(Waeber B, Brunner HR, Am J Hypertens 1997, 10(7 Pt 2): 131S-137S)。使用药物组合是实现所期望的治疗终点的一条途径。任意选择不同种类的抗高血压药进行组合治疗并不必然有助于在包括人在内的高血压哺乳动物中达到目标血压水平(MacGregor GA, Markandu ND, Banks RA, Bayliss J, Roulston JE, Jones JC, Br Med J (Clin Res Ed), 284(6317):693-6)。因此，显然存在进一步开发治疗方法、组合和药物组合物的需要。

具体而言，本发明涉及药物组合物，其包含(i)选自下组的血管紧张素受体(1型，AT₁)阻断剂(ARB)：坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、E-4177、SC-52458和 ZD8731，及其可药用盐；(ii)选自下组的钙通道阻断剂：氟氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平、柳地平(ryosidine)、艾

利派米、地尔硫革、芬地林、氟桂利嗪、加洛帕米、米非地尔、普尼拉明、噻烷丙胺和维拉帕米，及其可药用盐；和(iii)选自下组的利尿药：布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托塞米、阿米洛利、螺内酯、氯苯蝶啶、氯噻酮(chlorothalidone)、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美托拉宗和双氯非那胺，以及适宜时、即利尿药化合物未以可药用盐形式存在时，其可药用盐，例如氢氯噻嗪；任选地存在可药用载体。本发明还提供了通过向包括人在内的哺乳动物施用包含(i)血管紧张素受体阻断剂(ARB)、(ii)钙通道阻断剂(CCB)、(iii)利尿药的药物组合物治疗高血压和以下列举的各种心血管疾病及其后遗症的方法。

因此，本发明还涉及药物组合物或成套药盒(kit of parts)，例如用于治疗或预防选自下组的病症或疾病的药物组合物或成套药盒：高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动、有害性血管重塑、心肌梗死及其后遗症、动脉粥样硬化、(无论是不稳定型还是稳定型)绞痛、(糖尿病性和非糖尿病性)肾功能不全、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺动脉高压、肾衰竭病症，如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿，以及肾性高血压、糖尿病性视网膜病变、其它血管疾病，如偏头痛、外周血管疾病、腮腺炎后咽喉肌麻痹、腔增生(luminal hyperplasia)、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风，该组合物(或成套药盒)包含(i)选自下组的 ARB：坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、E-4177、SC-52458 和 ZD8731，或其可药用盐；和(ii)选自下组的 CCB：均属于二氢吡啶(DHP)类的氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平和柳地平以及非-DHP CCB 艾利派米、地尔硫革、芬地林、氟桂利嗪、加洛帕米、米非地尔、普尼拉明、噻烷丙胺和维拉帕米，或其可药用盐；和(iii)选自下组的利尿药：布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托塞米、阿米洛利、螺内酯、氯苯蝶啶、

氯噻酮、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美托拉宗和双氯非那胺，或者适宜时其可药用盐，以及可药用载体。

本发明的另一个方面是治疗或预防选自下组的病症或疾病的方法：高血压、心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动、有害性血管重塑、心肌梗死及其后遗症、动脉粥样硬化、(无论是不稳定型还是稳定型)绞痛、(糖尿病性和非糖尿病性)肾功能不全、心力衰竭、心绞痛、糖尿病、继发性醛固酮症、原发性和继发性肺动脉高压、肾衰竭病症，如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿，以及肾性高血压、糖尿病性视网膜病变、其它血管疾病，如偏头痛、外周血管疾病、腮腺炎后咽喉肌麻痹、腔增生、认知功能障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风，该方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的包含以下组分的组合：(i)选自下组的 ARB：坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、E-4177、SC-52458 和 ZD8731，或其可药用盐；(ii)选自下组的 CCB：均属于二氢吡啶(DHP)类的氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼古地平、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平和柳地平以及非-DHP CCB 艾利派米、地尔硫革、芬地林、氟桂利嗪、加洛帕米、米非地尔、普尼拉明、噻烷丙胺和维拉帕米，或其可药用盐；和(iii)选自下组的利尿药：布美他尼、依他尼酸、呋塞米、托塞米、阿米洛利、螺内酯、氯苯蝶啶、氯噻酮、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美托拉宗和双氯非那胺，或者适宜时其可药用盐，以及可药用载体。

本发明还涉及以药盒形式组合的单独的药物组合物。即组合两种或三种单独的单位的药盒，例如包含 ARB 的药物组合物、包含 CCB 的药物组合物和包含利尿药的药物组合物的药盒；或者包含 ARB 和利尿药的药物组合物和包含 CCB 的药物组合物的药盒；或者包含 CCB 和利尿药的药物组合物和包含 ARB 的药物组合物的药盒。尽管当各单独的组分必须以不

同剂型(例如胃肠外缬沙坦制剂和口服氨氯地平或氢氯噻嗪制剂)施用或以不同给药间隔施用。药盒形式特别有利,但所述成套药盒中各个组分的施用可毫无限制地在时间上同时、相继或交错进行。

在一项优选实施方案中,(市售)产品为市售成套包装,其包含作为活性成分的本发明的组合(形式是组分(i)至(iii)中的两种或三种单独的单位)以及关于其同时、分别或相继使用或其任何组合用于延缓恶化或治疗在此提及的疾病的使用说明书。优选的市售成套包装为其中 ARB(i)和利尿药(iii)以 Co-DIOVAN[®]形式存在的市售成套包装或其中 ACE 抑制剂(i)、CCB(ii)和利尿药(iii)以 Co-DIOVAN[®]和 NORVASC[®]形式存在的市售成套包装。

本发明的药物制剂用于经肠如口服以及直肠或者经胃肠外施用于温血动物,所述制剂包含单独的或与常规药用辅料一起的药理学活性化合物。例如,药物制剂包含约 0.1%至 90%、优选约 1%至约 80%的活性化合物。用于经肠或经胃肠外施用的药物制剂是例如单位剂量形式,如包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂以及安瓿剂。这些制剂以本身已知的方法制备,例如使用常规的混合、制粒、包衣、溶解或冻干方法制备。因此,用于口服使用的药物制剂可通过以下方法获得:将活性化合物与固体赋形剂混合,如果需要,将已获得的混合物制粒,并且如果需要或必要,加入适宜的辅料后将混合物或颗粒加工成片剂或包衣片芯。

活性化合物的剂量可取决于多种因素,如施用方式、温血动物的种类、年龄和/或个体状况。本发明的药物组合中的活性成分的优选剂量为治疗有效剂量,尤其是市售可得的那些。通常,对于口服施用,估计例如用于重约 75kg 的患者的大约日剂量为约 20mg 至约 900mg 活性剂,即 ARB 加 CCB 加利尿药。

在本发明中,优选的 ARB 是已有市售的那些药物,如缬沙坦和氯沙坦。这同样适用于本发明中所用的 CCB,其中优选氨氯地平和非洛地平。最优选的利尿药是氢氯噻嗪(HCTZ)。

非常令人惊奇的是发现:(i)ARB、(ii)CCB 和(iii)利尿药的组合、特别是包含缬沙坦、氨氯地平和 HCTZ 的组合较单独施用缬沙坦、氨氯地平或

HCTZ 或者组合施用这些药物中的两种产生更大的治疗效果。作用持续时间延长也可以视为是更大的功效。可通过在给予下一剂量之前返回基线的时间或通过曲线下面积(AUC)来监控作用持续时间, 并用以毫米汞柱为单位的血压变化(mmHg 变化)和作用的持续时间(分钟、小时或天)之积表示。上文所述的组合治疗也出乎意料地以平稳且持续的方式降低高血压哺乳动物的血压。该组合显示出的谷:峰血压比几乎一致, 在交错给药期间产生更均匀的血压控制。该组合方案几乎完全没有直立性低血压或首剂量低血压(first-dose hypotension), 并且停止治疗后高血压反弹的发生率也非常小。可以证明本发明的组合治疗导致高血压哺乳动物的脉压减小。

此外, 该组合治疗可改善内皮功能障碍并改善高血压哺乳动物的血管顺应性和膨胀性。其还可减缓这些哺乳动物心脏、肾和脑末端器官(end-organ)损伤的恶化。其它益处是: 可使用更低剂量的各个药物按照本发明进行组合以减少剂量, 例如所需的剂量不仅通常更小而且应用频率更小, 或者可用于减少副作用的发生率。令人惊奇的是, 与在仅用氯氯地平治疗的哺乳动物中所观察到的结果相比, 缬沙坦、氯氯地平和 HCTZ 的组合显著减少外周水肿的发生率。而且, HCTZ 对血清脂类、葡萄糖和尿酸水平的不希望的作用在用缬沙坦、氯氯地平和 HCTZ 的组合方案治疗的哺乳动物中令人惊奇地减轻。

特别是无论病症的根本病因如何, 组合施用缬沙坦或其可药用盐、氯氯地平或其可药用盐和 HCTZ 较单一药物治疗或组合治疗、例如缬沙坦和 HCTZ 的组合治疗可导致更大百分数的被治疗患者有显著应答, 即更大的应答者比例。这符合所治疗患者的愿望和要求。所述组合治疗可有效降低包括绝经前和绝经后妇女在内的所有年龄组的高血压患者的血压。可以证明: 用缬沙坦、氯氯地平和 HCTZ 进行组合治疗可通过增强的功效产生更有效的抗高血压治疗(无论是对于恶性高血压、原发性高血压、肾性高血压、糖尿病性高血压、单纯收缩期高血压还是其它继发性种类的高血压)并降低脉压。所述组合还可用于治疗或预防心力衰竭如(急性和慢性)充血性心力衰竭、左心室功能障碍和肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上性和室性

心律失常、心房纤维性颤动、心房扑动或有害性血管重塑。还可以证明：缬沙坦、氯氯地平 and HCTZ 的组合治疗对治疗和预防心肌梗死及其后遗症有益。缬沙坦、氯氯地平 and HCTZ 组合还可用于治疗动脉粥样硬化、(无论是稳定型还是不稳定型)绞痛、(糖尿病性和非糖尿病性)肾功能不全、外周血管疾病、认知功能障碍和中风。此外，使用缬沙坦、氯氯地平 and HCTZ 进行组合治疗改善内皮功能对其中正常内皮功能被破坏的疾病如心力衰竭、心绞痛和糖尿病有益。另外，本发明的组合可用于治疗或预防继发性醛固酮症、原发性和继发性肺动脉高压、肾衰竭病症，如糖尿病性肾病、肾小球肾炎、硬皮病、肾小球硬化、原发性肾病蛋白尿，以及肾性高血压、糖尿病性视网膜病变、其它血管疾病，如偏头痛、外周血管疾病、腮腺炎后咽喉肌麻痹、腔增生、认知障碍(如阿尔茨海默病)、青光眼和中风。该组合方案还令人惊奇地降低心脏、肾和脑末端器官损伤的恶化率。通过提供增强的功效、安全性和耐受性，本发明所述的药物组合还具有增强患者依从性的潜能，而患者依从性在高血压的药理学治疗中是主要考虑因素。

相关领域的技术人员完全能够选择相关的试验模型以证明本发明的组合对上下文所述的治疗适应症的功效。

本发明的优点可例如在基本如下文所述的临床研究或试验方案中被证明。适于试验我们的组合的许多临床研究方案是本领域技术人员所公知的。可用于证明我们的新组合的出乎意料的优点的一个临床试验实例如 Waeber B 等 (J Hypertens. 2001 年 11 月; 19(11): 2097-104)所述。用我们的优选组合如缬沙坦 80mg、氯氯噻嗪 12.5mg 和氯氯地平 5mg 的组合、优选固定剂量的组合进行了相同的研究方案。在此将该出版物的该方案引入本申请作为参考。

应用以下方法用缬沙坦、氯氯地平 and HCTZ 的组合进行了代表性研究。在各种动物模型中评价了药物功效，包括醋酸去氧皮质酮-盐(DOCA-盐)大鼠和自发性高血压大鼠(SHR)，其以正常盐食物或用盐负荷(salt loading)(大鼠食物中含 4-8%的盐或用 1%的 NaCl 作为饮用水)喂养。

DOCA-盐试验模型使用急性或慢性研究方案。急性研究方案包括在 6

小时的实验期间内使用具有留置股动脉和股静脉导管的大鼠评价各种供试物质的效果。急性研究方案评价供试物质在 DOCA-盐高血压确定期 (established phase)期间降低血压的能力。相反,慢性研究方案评价供试物质在 DOCA-盐高血压发展期(development phase)期间预防或延缓血压升高的能力。因此,在慢性研究方案中用无线电发射器监控血压。在开始 DOCA-盐处理之前,从而在诱发高血压之前,将无线电发射器手术植入大鼠的腹主动脉。在长达 6 周(大约在施用 DOCA-盐之前 1 周、之后 5 周)的期间内长期监控血压。

用在氧气中的 2-3%的异氟烷吸入剂、然后用腹膜内施用的异戊巴比妥钠(异戊巴比妥)100mg/kg 麻醉大鼠。通过稳定的有节奏的呼吸模式评价麻醉水平。

急性研究方案:

在 DOCA 植入时大鼠经历单侧肾切除术。剪除左肋腹和颈背面的毛并用无菌乙醇药签和聚维酮/碘酒擦洗。手术期间将大鼠置于加热垫上以保持体温为 37℃。

穿过皮肤和下面的肌肉切开一条 20mm 的切口以暴露左肾。将肾由周围组织中游离出来、将肾取出,并围绕肾动脉和肾静脉在它们与主动脉结合处的近端牢固地系紧两条结扎线(3-0 丝线)。然后将肾动脉和肾静脉切断并摘除肾。将肌肉和皮肤伤口分别用 4-0 丝质缝合线 and 不锈钢伤口夹闭合。同时,在颈背面切开一条 15mm 的切口并皮下植入含有醋酸去氧皮质酮(100mg/kg)的 3-周-释放小丸(Innovative Research of America, Sarasota, Florida)。然后将伤口用不锈钢夹闭合并将两处伤口均用聚维酮/碘酒处理;手术后,对大鼠进行普鲁卡因青霉素 G(100,000 U)肌肉注射和丁丙诺啡(0.05-0.1mg/kg)皮下注射。将大鼠立即置于 1% NaCl + 0.2% KCl 饮用水附近;该处理持续至少 3 周,届时这些动物已患有高血压并且可用于实验。

实验前 48 小时,将动物用异氟烷麻醉并将导管植入股动脉和股静脉以测量动脉压、采集血液和施用供试化合物。使大鼠恢复 48 小时,但是将其

限制在有机玻璃鼠笼中，该鼠笼也用作实验箱。

慢性研究方案：

除了在进行单侧肾切除术和开始给予 DOCA 及盐之前 7-10 天将大鼠植入无线电发射器之外，该方案与以上方案相同。此外，大鼠不经历股动脉和股静脉导管置入手术。如 M. K. Bazil, C. Krulan 和 R. L. Webb., 遥感监控清醒的自发性高血压大鼠的心血管参数, J. Cardiovasc. Pharmacol. 22: 897-905, 1993 中所述植入无线电发射器。

然后在计算机上设定研究方案以在预定时间点测量血压、心率等。在各个时间点并在各个时间间隔中采集基线数据。例如，基线或给药前的数值通常包括施用药物前 3 个连续的 24-小时时间期间中的数据采集和求均值。

在施用药物之前、期间和之后的各个预先选定的时间点测定血压、心率和活动。所有测量均在不受约束且不受干扰的动物中进行。最长研究时间可长达 9 个月，这取决于电池的寿命。对于所述持续时间内的研究，对大鼠每天不超过两次地口服给药(1-3ml/kg 赋形剂)，或者通过饮用水施用药物或将药物与食物混合。对于更短持续时间、即不超过 8 周的研究，通过皮下植入微型渗透泵给予药物。根据药物递送速度和时间选择微型渗透泵。缬沙坦的剂量为 1 至 100mg/kg/天，氯氯地平剂量为 1 至 75mg/kg/天，HCTZ 的剂量为 1 至 75mg/kg/天。

另外，使用 SHR 研究了与氯氯地平以及 HCTZ 组合的缬沙坦的效果。在 SHR 中，用旨在抑制 RAS 的长期盐负荷或旨在活化 RAS 的长期盐耗竭调整 SHR 的高血压背景。进行这些操作的目的是更广泛地评价各种供试物质的功效。用由 Taconic Farms, Germantown, New York 提供的自发性高血压大鼠(SHR) (Tac:N(SHR)fBR)进行实验。在 14 至 16 周龄的所有试验动物的下腹主动脉内植入无线电遥测装置(Data Sciences International 公司, St. Paul, Minnesota)。实验开始前使所有 SHR 从手术植入操作中恢复至少 2 周。通过无线电发射器对心血管参数进行连续监测

并将其传输给接收器，然后用计算机化的数据采集系统在接收器上采集数字化信号并进行存储。对居住在鼠笼内的清醒、自由运动且不受打扰的 SHR 进行血压(平均动脉压、收缩压和舒张压)和心率监测。动脉血压和心率每 10 分钟测定 10 秒并进行记录。每只大鼠的报告数据用 24 小时期间内平均的均值表示，并且由每天采集的 144 个 10 分钟样本组成。血压和心率的基线值由开始药物治疗前获得的三个连续 24 小时的读数的平均值构成。在控制温度和湿度的室内对所有大鼠单独饲养，并维持 12 小时光照黑暗循环。

除了心血管参数外，还记录所有大鼠每周的体重测定值。以饮用水通过每天口服灌胃或以上述的微型渗透泵实施治疗。如果以饮用水给药，则每周 5 次测量水消耗量。然后根据每只大鼠的水消耗量、药物物质在饮用水中的浓度和各个动物的体重计算各个大鼠的缬沙坦、氯氯地平和 HCTZ 剂量。所有药物的饮用水溶液均每 3 至 4 天进行新鲜配制。饮用水中缬沙坦的典型剂量为 1 至 100mg/kg/天，氯氯地平的剂量为 1 至 75mg/kg/天，HCTZ 的剂量为 1 至 75mg/kg/天。在大部分情况下，当作为单一药物治疗施用，日剂量不超过 100mg/kg/天。在组合中，使用每种药物的更低剂量，相应地，缬沙坦的给药剂量为 1 至 30mg/kg/天，氯氯地平和 HCTZ 的给药剂量为低于 50mg/kg/天。

当药物通过口服灌胃施用，缬沙坦的剂量为 1 至 50mg/kg/天，氯氯地平和 HCTZ 的剂量分别不超过 75mg/kg/天。

慢性研究完成时，将 SHR 或 DOCA-盐大鼠麻醉，获取用于生物化学分析的血液样品并迅速取出心脏。分离并除去心耳后，对左心室以及左加右心室(总计)进行称重并记录。然后将左心室和总心室质量对体重标准化并写入报告。

治疗后对血管功能和结构进行评价以便评定所述组合的有益效果。根据 Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL, Circulation 1999, 100 (22): 2267-2275 所述的方法对 SHR 进行研究。类似地，用于评价 DOCA-盐大鼠血管功能的方法如 Intengan HD, Park JB, Schiffrin, EL, Hypertension,

1999, 34(4 Part 2): 907-913 所述。用组合方案治疗后根据 Ceiler DL, Nelissen-Vrancken HJ, De Mey JG, Smits JF, J Cardiovasc Pharmacol 1998, 31(4): 630-7 所述的方法对血管顺应性和膨胀性进行评价。用组合方案治疗后根据 Nagura J, Yamamoto M, Hui C, Yasuda S, Hachisu M, Konno F, Clin Exp Pharmacol Physiol 1996, 23(3): 229-35 所述的方法在盐负荷易中风 of 自发性高血压大鼠中对高血压引发的心脏、肾和脑损伤的改善进行评价。用 Nabata H, Aono J, Ishizuka N, Sakai K, Arch Int Pharmacodyn Ther 1985, 277(1): 104-18 所述的方法在 SHR 中评价组合治疗引发体位性低血压或直立性低血压的倾向。用 Lacolley P, Poitevin P, Koen R, Levy BI, J Hypertens 1998, 16(3): 349-55 所述的方法评价组合方案产生外周水肿的倾向。

缬沙坦以适宜的剂量单位形式提供，例如胶囊剂或片剂，其包含可施用于患者的治疗有效量的、例如约 20 至约 320 或 640mg 的缬沙坦。可每天不超过 3 次地施用活性成分，例如以 20mg 或 40mg 缬沙坦的日剂量开始，经每天 80mg 增加并进一步增加至每天 160mg，直至每天 320mg 或 640mg。优选地，在心力衰竭患者中分别以 80mg 或 160mg 的剂量每天 1 次或 2 次施用缬沙坦。相应的剂量可以例如在早晨、中午或晚上摄入。对于心力衰竭，优选每天一次或每天两次施用。

对于氨氯地平，当口服施用时，优选的剂量单位形式是例如片剂或胶囊剂，其包含例如每天约 1mg 至约 60mg、优选 2.5 至 20mg、更优选 2.5 至 10mg 的氨氯地平。

对于 HCTZ，优选的剂量单位形式是例如片剂或胶囊剂，其包含例如约 5mg 至约 200mg、优选约 50mg 至约 150mg、甚至更优选约 25mg 至约 100mg 且甚至更优选约 5mg 至约 25mg 的 HCTZ，每天一次口服施用。

优选的组合物的一个实例含量为 60 至 100mg、例如 80mg 的缬沙坦，量为 2 至 12mg、例如 2.5 或 5mg 的氨氯地平以及量为 8 至 16mg、例如 12.5mg 的 HCTZ。

优选的组合物的另一个实例含量为 140 至 180mg、例如 160mg 的缬

沙坦,量为2至12mg、例如2.5或5或10mg的氨氯地平以及量为8至16mg、例如12.5mg的HCTZ。

优选的组合物的另一个实例含量为140至180mg、例如160mg的缬沙坦,量为4至12mg、例如5mg或10mg的氨氯地平以及量为20至30mg、例如25mg的HCTZ。

(i)ARB、(ii)CCB和(iii)利尿药的组合可以根据本发明进行制备并以各个药学活性剂的自由或固定剂量组合进行施用。以易于调整每种单独药物的施用剂量的自由组合开始治疗是有利的。当达到理想给药方案(其通常取决于待治疗个体的具体状况、个体的体重、施用于该个体的其它药物等)时,可以施用固定剂量组合,条件是每天一次或者例如每天两次或三次施用是可能的并且实现了对血压的充分控制。

目前,优选对组分(i)至(iii)中的两种进行组合并在相同或不同的时间分开施用第三种组分。

缬沙坦以商品名 Diovan[®]市售。缬沙坦和 HCTZ 的组合以商品名 Co-Diovan[®]市售,氨氯地平以商品名 Norvasc[®]市售。所有这些市售产品均可以以此形式用于本发明的组合治疗。

以下实施例用于举例说明上述的本发明,但并非旨在以任何方式限制本发明的范围。

制剂实施例 1:**Diovan®片剂的组合物和每批的量**

组分	每个单位的组成 (mg)				每批的量 ¹ (kg)			
制粒	40mg	80mg	160mg	320mg	40mg	80mg	160mg	320mg
药物物质 Diovan	40.000	80.000	160.000	320.000	144.000	144.000	144.000	144.000
微晶纤维素(NF, 欧洲药典) Avicel PH102	27.000	54.000	108.000	216.000	97.200	97.200	97.200	97.200
交联聚维酮 (NF, 欧洲药典)	7.500	15.000	30.000	60.000	27.000	27.000	27.000	27.000
无水胶态二氧化硅(欧洲药典)/胶态二氧化硅(NF)/Aerosil 200	0.750	1.500	3.000	6.000	2.700	2.700	2.700	2.700
硬脂酸镁 (NF, 欧洲药典)	1.500	3.000	6.000	12.000	5.400	5.400	5.400	5.400
混合								
硬脂酸镁 (NF, 欧洲药典)	0.750	1.500	3.000	6.000	2.700	2.700	2.700	2.700
包衣								
DIOLACK Gelb F32892	2.800				11.090 ²			
DIOLACK Blassrot F34899		6.000				12.420 ³		
DIOLACK Hellbraun F33172			9.000				9.720 ⁴	
DIOLACK Braun F16711				16.000				8.640 ⁴
纯化水					62.843	70.380	55.080	48.960
总片/批重	80.300	161.000	319.000	636.000	289.080	289.800	287.100	286.200

¹ 每批 2 次制粒的总和。

² 制备 10%过量的包衣溶液以弥补包衣过程中的损失。

³ 制备 15%过量的包衣溶液以弥补包衣过程中的损失。

⁴ 制备 20%过量的包衣溶液以弥补包衣过程中的损失。

Diolack 组合物

DIOLACK	HPMC USP/欧洲 药典 (603)	PEG 8000 USP/欧洲 药典	二氧化钛 (白) USP/ 欧洲药典	氧化铁 (红)法国药 典/NF/ E172/CFR/ CI 77491	氧化铁 (黄) 法国 药典/NF/ E172/CFR/ CI 77492	氧化铁 (棕) 氧化铁红& 黑混合物	氧化铁 (黑) E172/CF R/ CI 77499
Gelb F32892	80.00%	4.00%	13.48%	0.01%	2.50%	—	0.01%
Blassrot F34899	80.00%	4.00%	15.50%	0.40%	0.10%	—	—
Hellbraun F33172	80.00%	4.00%	9.34%	0.25%	6.40%	—	0.01%
Braun F16711	80.00%	4.00%	14.00%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%

将药物物质 Diovan、微晶纤维素、交联聚维酮、一部分无水胶态二氧化硅/胶态二氧化硅/Aerosile 200、二氧化硅和硬脂酸镁的混合物在扩散混合机中进行预混合，然后通过筛分磨(screening mill)过筛。将得到的混合物再次在扩散混合机中进行预混合，在滚压机中压缩，然后通过筛分磨过筛。向得到的混合物中加入剩余的无水胶态二氧化硅/胶态二氧化硅/Aerosile 200 并在扩散混合机中制备终混合物。将全部混合物在旋转压片机中进行压制并使用适合的 Diolack 组合物在有孔盘(perforated pan)中将片剂包薄膜衣。

制剂实施例 2:**Co-Diovan® 片剂的组合物和量**

组分	每个单位的组成 (mg)	每个单位的组成 (mg)	每个单位的组成 (mg)
制粒			
药物物质 Diovan	80.000	160.000	160.00
药物物质 Esidrex (微)	12.500	12.500	25.00
微晶纤维素 (NF, 欧洲药典)/ Avicel PH 102	31.500	75.500	63.00
交联聚维酮(NF, 欧洲药典)	20.000	40.000	40.00
无水胶态二氧化硅(欧洲药典)/胶态二氧化硅 (NF)/Aerosil 200	1.500	3.00	3.00
硬脂酸镁 (NF, 欧洲药典)	3.000	6.000	6.00
混合			
硬脂酸镁, NF, 欧洲药典	1.500	3.000	3.00
包衣			
欧巴代黑 OOF17713	-	-	0.096
欧巴代红 OOF15613	-	-	0.762
欧巴代黄 OOF12951	-	-	3.808
欧巴代白 OOF18296	-	-	5.334
羟丙基甲基纤维素	2.76	5.510	-
氧化铁黄	0.025	-	-
氧化铁红	0.025	0.750	-
聚乙二醇 8000	0.50	1.000	-
滑石粉	2.000	3.990	-
二氧化钛	0.70	0.750	-
总片/批重	156.000	312.000	310.00

欧巴代组合物

欧巴代	HPMC USP/欧 洲药典 (603)	PEG 4000 USP/欧 洲药典	滑石粉 USP/欧 洲药典	二氧化 钛 USP/ 欧洲药 典(白)	氧化铁 (红) 法国 药典/NF/ E172/CFR / CI 77491	氧化铁 (黄) 法国 药典/NF/ E172/CFR / CI 77492	氧化铁 (黑) E172/CFR / CI 77499
欧巴代白 OOF18296*	71.4%	7.15%	7.15%	14.3%	-	-	-
欧巴代红 OOF15613*	71.4%	7.15%	7.15%	-	14.3%	-	-
欧巴代红 OOF15613*	71.4%	7.15%	7.15%	-	-	14.3%	-
欧巴代黑 OOF17713*	71.4%	7.15%	7.15%	-	-	-	14.3%

将药物物质 Diovan、药物物质 Esidrex(微)、微晶纤维素、交联聚维酮、无水胶态二氧化硅/Aerosil 200、一部分硬脂酸镁的混合物在扩散混合机中进行预混合，然后通过筛分磨过筛。将得到的混合物再次在扩散混合机中进行预混合，在滚压机中压缩，然后通过筛分磨过筛。在加入预先手动过筛的剩余部分硬脂酸镁条件下在扩散混合机中制备终混合物。将全部混合物在旋转压片机中压缩并使用适合的欧巴代组合物在有孔盘中将片剂包薄膜衣。

制剂实施例 3:

缬沙坦和氯氯地平组合的组合物和量

组分	每个单位的组成 (mg)	组成(%)
药物物质 Diovan	80.00	43.02
药物物质氯氯地平	6.94	3.73
Avicel 102 (I)	54.00	29.04
Avicel 102 (II)	20.00	10.76
交联聚维酮(I)	15.00	8.07
交联聚维酮(II)	4.0	2.15
Cab-O-Sil	1.50	0.81
硬脂酸镁 (I)	3.00	1.61
硬脂酸镁 (II)	1.50	0.81
	185.94	100.00

片剂例如基本如制剂实施例 1 中所述进行制备。