

發明專利說明書

101. 2. - 8

中文說明書替換本(101年2月)8日

(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：095148015

※ 申請日期：95. 12. 20

※IPC 分類：A61K 45/06, 3/55
A61P 9/10

一、發明名稱：(中文/英文)

竇房結(SINUS NODE) I_f 電流抑制劑與鈣抑制劑之新組合及包含該組合之醫藥組合物NEW COMBINATION OF A SINUS NODE I_f CURRENT INHIBITOR
AND A CALCIUM INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING IT

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商施維雅藥廠

LES LABORATOIRES SERVIER

代表人：(中文/英文)

奧迪理 歐司特曼

OSTERMANN, ODILE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國庫貝佛依市防禦區12號

12, PLACE DE LA DEFENSE, 92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 維托 貝納塔
BENATAR, VIDAL
2. 蓋 賴瑞鮑爾斯-佩吉歐尼爾
LEREBOURS-PIGEONNIERE, GUY

國 籍：(中文/英文)

1. 法國 FRANCE
2. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2005年12月21日；0513008

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

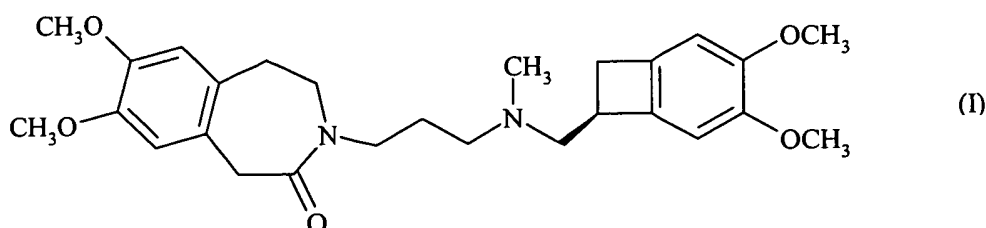
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑與鈣抑制劑之新組合。

更特定言之，本發明係關於選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑；與鈣抑制劑，更尤其來自二氫吡啶類之鈣抑制劑之新組合，該選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑為伊伐佈雷定，或下式 (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，



及其水合物及結晶形式及其與醫藥學上可接受之酸的加成鹽。

【先前技術】

選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑，更尤其伊伐佈雷定及其水合物及結晶形式及其與醫藥學上可接受之酸的加成鹽，更尤其其鹽酸鹽具有極有價值之藥理學及治療性質，尤其負性變時性質 (降低心率)，其使得此等化合物適用於治療或預防心肌局部缺血，諸如心絞痛、心肌梗塞及相關心律紊亂之各種臨床情境，亦及涉及心律紊亂，尤其室上心律紊亂之各種病狀及心臟衰竭。

已在歐洲專利說明書EP 0 534 859中描述伊伐佈雷定及其與醫藥學上可接受之酸的加成鹽，更尤其其鹽酸鹽之製備及治療用途。

【發明內容】

意外地，申請人現已發現與鈣抑制劑，更尤其來自二氫吡啶類之鈣抑制劑組合使用之選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑，更尤其伊伐佈雷定或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-苯并氮吡-2-酮具有使其以組合方式用於治療絞痛之極有價值之性質。

鈣抑制劑為具有阻斷細胞膜之某些通道對鈣之滲透性之基本性質之化合物。其阻止壓敏通道孔之開放且因此阻止鈣進入血管平滑肌纖維中。其降低細胞內游離鈣之含量，其具有降低周邊及冠狀血管之平滑肌張力(tone)之後果。相應地，在治療絞痛中尤其需要此等化合物及(更尤其)彼等屬於二氫吡啶類之化合物，因為其降低靜脈血回流，藉以降低左心室之工作荷載且其一方面降低心肌氧消耗且另一方面藉由其對大心外膜動脈之血管舒張作用改良冠狀動脈血流量。二氫吡啶之周邊血管舒張效應之一個後果為造成可在治療心絞痛之患者中持續之反射性心搏過速。已知在冠狀病患者之心率增加與心血管死亡率之間存在重要關係。此不得不與關於二氫吡啶所報道之增加心血管死亡率及心肌梗塞之可能危險相聯繫。

二氫吡啶最經常遭遇之副作用為劑量依賴性之心搏過

速、心悸、頭痛及下肢水腫。因此，確實需要新治療，其可受益於彼等化合物之正性效應，同時增加其安全範圍，尤其其心血管安全範圍。

意外地，申請人現已發現選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑，更尤其伊伐佈雷定，不僅僅能夠加強鈣抑制劑及更尤其彼等屬於二氫吡啶類之鈣抑制劑之效應，且此外展示其自身能夠極好地改善彼等鈣拮抗劑之安全概況，更尤其是心臟副作用、下肢水腫及頭痛。此雙效應使得有可能考量在絞痛治療中使用根據本發明之具有增加的使用安全性之組合。

在根據本發明之組合中之選擇性及特定竇房 I_f 電流抑制劑為(更尤其)伊伐佈雷定(ivabradine)、紫替雷定(zatebradine)及西洛雷定(cilobradine)亦及其水合物、結晶形式及與醫藥學上可接受之酸或鹼之加成鹽。

在根據本發明之組合中之鈣抑制劑為(更尤其)彼等屬於二氫吡啶類之鈣抑制劑。在不包含任何限制之情況下，根據本發明之組合中之鈣抑制劑為：胺氯地平(amlodipine)、硝苯地平(nifedipine)、非洛地平(felodipine)及其水合物、結晶形式及與醫藥學上可接受之酸或鹼之加成鹽及，更尤其其苯磺酸鹽或順丁烯二酸鹽。

本發明更尤其係關於伊伐佈雷定或其水合物、結晶形式及與醫藥學上可接受之酸的加成鹽，更尤其其鹽酸鹽之一者與鈣抑制劑或其水合物、結晶形式及與醫藥學上可接受之酸的加成鹽之一者之間的組合。

甚至更佳地，本發明係關於伊伐佈雷定或其水合物、結晶形式及與醫藥學上可接受之酸的加成鹽，更尤其其鹽酸鹽之一者與胺氯地平或其水合物、結晶形式及與醫藥學上可接受之酸的加成鹽，更尤其其苯磺酸鹽或順丁烯二酸鹽之一者之間的組合。

本發明亦係關於包括與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合之選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑與鈣抑制劑之組合之醫藥組合物。

本發明更尤其係關於包括與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合之為伊伐佈雷定或其水合物、結晶形式或與醫藥學上可接受之酸的加成鹽，更尤其其鹽酸鹽之選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑與鈣抑制劑，更尤其自二氫吡啶類之鈣抑制劑之組合之醫藥組合物。

在根據本發明之醫藥組合物中，更尤其可提及彼等適於用於經口、非經腸或鼻投藥者、錠劑、糖衣藥丸(dragées)、舌下錠劑、膠囊、口含劑、栓劑、乳膏劑、軟膏、皮膚凝膠等，亦及具有漸進式、延遲、延長或延緩釋放之醫藥組合物。

除選擇性及特定竇房結 I_f 電流抑制劑與鈣抑制劑外，根據本發明之醫藥組合物包括一或多種選自稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、吸附劑、著色劑、甜味劑等之賦形劑或載劑。

經由非限制性實例，可能提及：

- ◆ 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：二氧化矽、滑石粉、硬脂酸及其鎂及鈣鹽、聚乙二醇，
- ◆ 作為黏合劑：鋁及鎂矽酸鹽、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、褐藻酸及其鈉鹽、起泡混合物。

適用劑量根據患者之性別、年齡及體重、投藥途徑、病症之性質及任何相關治療而變化且每24小時1 mg至500 mg伊伐佈雷定且更佳每日15 mg至20 mg，且亦較佳每日5 mg至15 mg變化。鈣抑制劑之劑量可小於當其單獨投予時所使用之彼劑量。

【實施方式】

以下實例說明本發明但不以任何方式限制其。

醫藥組合物：

用於每一者包含10 mg伊伐佈雷定及5 mg胺氣地平之1000

個錠劑之製劑配方：

伊伐佈雷定鹽酸鹽	10 g
胺氣地平苯磺酸鹽	5 g
乳糖單水合物	62 g
硬脂酸鎂	1.3 g
聚乙烯吡咯啉酮(Povidone).....	9 g
無水膠態二氧化矽	0.3 g
羥基乙酸纖維素鈉	30 g
硬脂酸	2.6 g

根據本發明之醫藥組合物之其他實例在下文給出，且不包含任何限制：

實例 1

組份	量(mg)
伊伐佈雷定	10
胺氯地平	5

實例 2

組份	量(mg)
伊伐佈雷定	15
胺氯地平	5

實例 3

組份	量(mg)
伊伐佈雷定	10
胺氯地平	10

實例 4

組份	量(mg)
伊伐佈雷定	15
胺氯地平	10

用於上述醫藥組合物之劑量由每24小時經口投予之一個錠劑組成。

在對應於患高血壓及75歲以上之患者的處於危險中之人群中，由經口途徑投予之初始關鍵劑量為以錠劑形式，每24小時5 mg伊伐佈雷定及5 mg胺氯地平。

臨床研究：

以二氫吡啶類鈣拮抗劑治療仍訴說疼痛心絞痛發病(儘管有鈣拮抗劑)之患者所進行之兩種臨床研究顯示用伊伐佈雷定之伴隨治療使得可能大幅降低此等發病(約60%)。

表 1 :

在參與時投予二氫吡啶且已投予伊伐佈雷定1年之患者
中之絞痛發病數之變化。

心絞痛發病數(每週)

	參與時	治療之後	%
研究019 :			
n=27	1.9 ± 2.8	0.7 ± 1.3	-61.4
研究021 :			
n=114	2.2 ± 3.4	0.9 ± 2.9	-58.9

n=患者數

另外，以令人驚訝的方式，伊伐佈雷定與胺氯地平之組合引起胺氯地平之安全性及可接受性概況之改良。在用於治療心絞痛之伊伐佈雷定之臨床研製過程中，伊伐佈雷定可接受性之研究係與胺氯地平單治療或組合有伊伐佈雷定之胺氯地平比較進行。結果顯示當伊伐佈雷定與胺氯地平組合時，後者之使用安全性，尤其其心臟安全性增加：

表 2 :

在單獨用胺氯地平或用胺氯地平+伊伐佈雷定組合，每
100患者-年之暴露治療之冠狀病患者中之反作用

	伊伐佈雷定+鈣拮抗劑n=686 患者-年：262.6	胺氯地平單獨 n=401 患者-年：94.8
心臟反作用	40.0	58.0
-心臟心律不齊	28.6	35.9
-不穩定絞痛	2.3	5.3
-心肌梗塞	1.9	3.2
-冠心病之惡化	0.4	2.1
-心悸	1.1	3.1
下肢水腫	22.9	33.5
頭痛	3.8	9.5

n=患者數

當將伊伐佈雷定添加至胺氯地平中時，可清楚地看到尤其對於心臟心律不齊類型及冠狀動脈缺血作用類型之心臟作用(不穩定絞痛、心肌梗塞及冠心病之惡化)之較低程度之反作用。重要地應注意當添加伊伐佈雷定時，為胺氯地平之最常見副作用及為在接近10%之病例中停止治療之原因的下肢水腫之發生極顯著地降低，此亦為對於頭痛之情況。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種包括選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑，更特定而言伊伐佈雷定(ivabradine)，與鈣抑制劑之組合。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種用於治療絞痛的選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與鈣抑制劑之組合，其中該選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑為伊伐佈雷定(ivabradine)，或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，或其水合物、結晶形式或與醫藥學上可接受之酸的加成鹽之一者，且該鈣抑制劑為胺氯地平(amlodipine)，或其水合物、結晶形式或與醫藥學上可接受之酸的加成鹽之一者。
2. 如請求項1之組合，其中該選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑為伊伐佈雷定或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-酮鹽酸鹽，或其水合物或結晶形式之一者。
3. 如請求項1之組合，其中該鈣抑制劑為胺氯地平苯磺酸鹽，或其水合物或結晶形式之一者。
4. 如請求項1之組合，其包括伊伐佈雷定鹽酸鹽或其水合物或結晶形式之一者，及胺氯地平苯磺酸鹽或其水合物或結晶形式之一者。
5. 一種用於治療絞痛醫藥組合物，其包括單獨作為活性成份之如請求項1至4中任一項之選擇性及特異性竇房結 I_f 電流抑制劑與鈣抑制劑，或其與一或多種醫藥學上可接受賦形劑。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其包括單獨作為活性成份之

伊伐佈雷定鹽酸鹽或其水合物或結晶形式之一者與胺氯地平苯磺酸鹽或其水合物或結晶形式之一者，或其與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

7. 如請求項5及6中任一項之醫藥組合物，其製造用於治療絞痛之藥物。
8. 一種如請求項1至4中任一項之組合之用途，其用於製造治療絞痛之藥物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

