



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111405899 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 16

(21) 申请号 201880076562.0  
(22) 申请日 2018.11.29  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
    申请公布号 CN 111405899 A  
(43) 申请公布日 2020.07.10  
(30) 优先权数据  
    PCT/EP2017/081050 2017.11.30 EP  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
    2020.05.27  
(86) PCT国际申请的申请数据  
    PCT/EP2018/082947 2018.11.29  
(87) PCT国际申请的公布数据  
    W02019/106066 EN 2019.06.06  
(73) 专利权人 爱杜西亚药品有限公司  
    地址 瑞士阿施维尔  
(72) 发明人 马克·贝列特 马克·艾格拉尔兹  
(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263  
    专利代理师 樊英如 张静

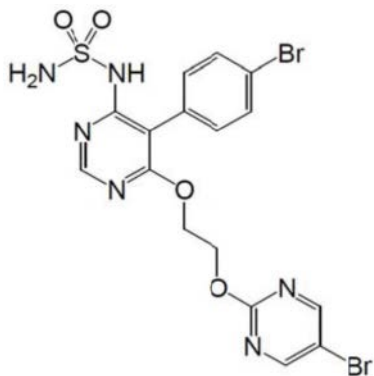
(51) Int.Cl.  
    A61K 31/506 (2006.01)  
    A61K 31/70 (2006.01)  
    A61K 31/7042 (2006.01)  
    A61K 31/7048 (2006.01)  
    A61K 31/7056 (2006.01)  
    A61P 9/10 (2006.01)  
    A61P 17/02 (2006.01)  
    A61P 13/12 (2006.01)  
    A61P 9/12 (2006.01)  
    A61P 3/10 (2006.01)  
(56) 对比文件  
    US 2012142716 A1, 2012.06.07  
    US 2017145000 A1, 2017.05.25  
    US 2014315832 A1, 2014.10.23  
    US 2002137903 A1, 2002.09.26  
    王建中. 依帕列净能够减缓2型糖尿病的肾脏病进展. 中华肾病研究电子杂志. 2016, 第5卷 (第4期), 第192页第2段.

审查员 王倩

权利要求书2页 说明书36页 附图9页

(54) 发明名称  
    用于治疗内皮素相关疾病的4-嘧啶磺酰胺  
    衍生物与SGLT-2抑制剂的组合

(57) 摘要  
    本发明涉及化合物阿普昔腾坦 {5- (4-溴-苯基)-6- [2- (5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺:



及其作为内皮素

受体拮抗剂与SGLT-2抑制剂组合的用途。本发明进一步涉及包含阿普昔腾坦与该SGLT-2抑制剂组合的医药组合物。本发明进一步涉及包含阿普昔腾坦的结晶形式的这种医药组合物。

1. 一种医药组合物,其含有作为活性成分的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐的组合,以及至少一种医药学上可接受的赋形剂,其中该SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为卡格列净、达格列净或依帕列净或其医药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的医药组合物,其中该SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为依帕列净或其医药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的医药组合物,其中该SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为达格列净或其医药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的医药组合物,其中阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天10至50mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中。

5. 根据权利要求2所述的医药组合物,其中  
阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天10至50mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且

依帕列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天5至50mg的依帕列净的医药单位剂型中。

6. 根据权利要求3所述的医药组合物,其中  
• 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含在适合于每天口服10至50mg阿普昔腾坦的药物单位剂型中;并且  
• 达格列净或其医药学上可接受的盐包含在适合于每天口服1至20mg达格列净的药物单位剂型中。

7. 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐的组合在制备药物中的用途,其中所述药物,

- 用于治疗由高血压引起/与高血压相关的慢性肾病 (CKD);
- 用于治疗与高血压相关的糖尿病性肾脏疾病 (DKD);
- 用于降低患有糖尿病的患者发生重大心血管事件的风险,其中所述糖尿病伴有至少一种包括高血压的其他心血管风险因素;或
- 用于治疗高血压,包括难治性高血压;

其中SGLT-2抑制剂是卡格列净、达格列净或依帕列净,或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述药物

用于治疗由高血压引起/与高血压相关的CKD。

9. 根据权利要求7所述的用途,其中所述药物用于治疗另外与高血压相关的糖尿病性肾脏疾病 (DKD)。

10. 根据权利要求7、8或9中任一项所述的用途;其中该SGLT-2抑制剂为依帕列净或其医药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求7、8或9中任一项所述的用途;其中该SGLT-2抑制剂为达格列净或其医药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求7、8或9中任一项所述的用途;其中该SGLT-2抑制剂为卡格列净或其医药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求7、8或9中任一项所述的用途;其中阿普昔腾坦或其医药学上可接受

的盐以适于经口施用每天10至50mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型施用。

14. 根据权利要求7、8或9中任一项所述的用途；其中阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐以适于经口施用每天10至50mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型施用；且

如果卡格列净或其医药学上可接受的盐存在，则其以适于经口施用每天50至400mg的卡格列净的医药单位剂型施用；

如果达格列净或其医药学上可接受的盐存在，则其以适于经口施用每天1至20mg的达格列净的医药单位剂型施用；且

如果依帕列净或其医药学上可接受的盐存在，则其以适于经口施用每天5至50mg的依帕列净的医药单位剂型施用。

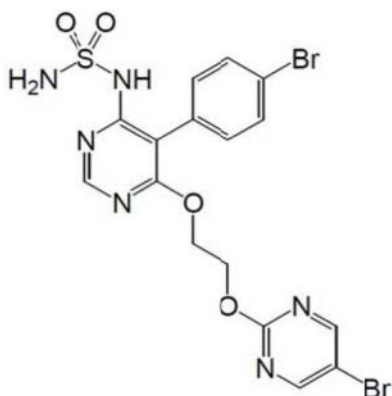
## 用于治疗内皮素相关疾病的4-嘧啶磺酰胺衍生物与SGLT-2抑制剂的组合

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化合物阿普昔腾坦(aprocitentan)及其作为内皮素受体拮抗剂与其他活性成分或包含钠葡萄糖共运输蛋白2(sodium glucose cotransporter 2, SGLT-2)抑制剂的组合的用途以预防或治疗某些内皮素相关疾病。本发明进一步涉及包含阿普昔腾坦与所述其他活性成分或治疗剂组合的医药组合物。本发明进一步涉及包含阿普昔腾坦的新颖结晶形式的该等医药组合物;由这种结晶形式制备的医药组合物,且涉及这种结晶形式与所述其他活性成分或治疗剂组合在预防或治疗所述内皮素相关疾病中的用途。

### 背景技术

[0002] 阿普昔腾坦{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺(以下亦称作“化合物”)具有式I



[0003]

式I

[0004] 还已知商品名为且称作ACT-132577的式I化合物为内皮素受体拮抗剂。式I化合物为先前一般公开于WO 02/053557中的结构家族的成员。尤其,尽管展示内皮素受体拮抗剂活性,式I化合物与相应烷基化衍生物相比呈现活体内长得多的半衰期及短得多的清除率。此使式I化合物尤其适于长效医药组合物,如WO 2009/024906中所公开。

[0005] 由于其抑制内皮素结合的能力,式I化合物可用于治疗内皮素相关疾病,其与血管收缩增加、由于内皮素出现在许多心-肾代谢疾病中而增殖或发炎相关。该等内皮素相关疾病的实例为高血压,尤其包括难以治疗/顽固性高血压;肺高血压;冠状动脉疾病;心机能不全;肾及心肌缺血;慢性肾病(CKD)[尤其如由改善全球肾病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)准则所定义的1至4期CKD(且特别地3期CKD)],及尤其由高血压引起/与高血压相关的(特别地这些期的)CKD或由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(糖尿病性肾脏疾病(DKD),包括另外与高血压相关的DKD);糖尿病及糖尿病相关疾病,诸如糖尿病性动脉病变、糖尿病性肾病变、糖尿病性视网膜病变或糖尿病性血管病变;降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件(诸如由于心血管病因的心脏衰竭(heart failure, HF)、心肌梗塞、中风或死亡)的风险,尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素

(诸如高血压、高脂质血症、血栓现象)的糖尿病的患者;糖尿病性并发症的疗法及预防;(急性及慢性)肾衰竭;丝球体肾炎;结缔组织疾病;动脉粥样硬化;周边动脉疾病,包括慢性周边(闭塞性)动脉病变;指端溃疡;糖尿病足溃疡及/或降低患有糖尿病、或为吸烟者、或患有动脉粥样硬化的患者的下肢肢端截肢的风险;心脏衰竭(HF),其定义为尤其包括慢性HF,尤其包括收缩性HF/射血分数降低的HF(HF with reduced ejection fraction,HFrEF)(亦即,射血分数<约40%),及舒张性HF/射血分数保持的HF(HF with preserved ejection fraction,HFpEF)(亦即,射血分数>约50%);降低发展处于心血管风险下的患者(诸如患有冠状动脉疾病的患者及/或已证实充血性心脏衰竭的临床症状的患者)的严重心血管事件(诸如由于心血管病因的心脏衰竭(HF)、心肌梗塞、中风或死亡)的风险;心绞痛;及舒张功能障碍。式I化合物也可用于治疗或预防大脑缺血;痴呆症;偏头痛;蛛网膜下腔出血;雷诺氏症候群(Raynaud's syndrome);门静脉高血压;球囊或血管内支架血管成形术后再狭窄;发炎;胃及十二指肠溃疡;癌症;黑色素瘤;前列腺癌;前列腺肥大;勃起功能障碍;惊厥;听觉损失;黑蒙;慢性支气管炎;哮喘;肺纤维化;革兰氏阴性败血症(gram negative septicemia);休克;镰状细胞贫血;肾绞痛;青光眼;血管或心肌手术或器官移植后的并发症;环孢素治疗或展示肾毒性概况的等效疗法的并发症;疼痛;血脂异常;以及当前已知与内皮素相关的其他疾病。

[0006] 临床研究已展示内皮素受体拮抗剂(ERA)可在罹患无论是否与糖尿病相关的高血压及/或肾病的患者中具有显著治疗效果。由于内皮素1(ET-1)对调节斑形成、血栓、血管收缩及血管肥大的作用且因为其加强其他系统,尤其肾素血管收缩素及交感神经系统及/或胰岛素信号传递的作用,其可能在慢性糖尿病性动脉病变的病原性机制中起作用。因此,ERA可通过具有急性(周边血管扩张)及慢性(血管扩张、血管结构改善及交感神经活性调节、抗血栓剂、消炎)效果而有益于治疗周边动脉闭塞性疾病,包括糖尿病性动脉病变。在患有糖尿病及CKD的成人中进行的研究的临床网状脉络分析(包含43,256名患者的157个研究)中,ERA评为用于预防末期肾病的最有效试剂(S.C.Palmer等人,Lancet(2015),385(9982):2047-2056)。然而,治疗益处需要针对潜在副作用进行加权,诸如一般与ERA相关的致畸活性的潜在风险。另外且更重要的,选择性ET<sub>A</sub>拮抗剂及ET<sub>A</sub>及ET<sub>B</sub>受体两者的双拮抗剂两者均可使流体滞留,一种与许多先前研究ERA相关的常见副作用且有时(例如,若不可用利尿剂管理)导致诸如心脏衰竭或死亡的主要不良心脏事件增加。尽管风险-收益平衡在大多数情况下有利于用ERA治疗诸如肺高血压的适应症(过去通过连续市场批准反映,例如对于ERA,双拮抗剂波生坦(bosentan)及马西替坦(macitentan),及ET<sub>A</sub>选择性拮抗剂安立生坦(ambisentan)),ERA在原发性高血压的管理中无作用(Laffin等人Seminars in Nephrology 2015,35,168-175),且在考虑到可能用ERA治疗难以治疗/顽固性高血压(rHT)、与糖尿病及/或高血压相关或不相关的慢性肾病(CKD)或其他高血压相关疾病时,诸如流体滞留的副作用可能仍成问题。

[0007] 已发展ET<sub>A</sub>选择性内皮素受体拮抗剂达卢生坦(darusentan)用于治疗顽固性高血压(resistant hypertension,rHT)(Bakris等人,Hypertension 2010,56,824-830,亦参见W02007/098390)。在患有rHT的患者的14周第3阶段试验中,证实降低可走动血压的功效,但未能展示对原发性终点收缩血压的显著治疗效果。若患者患有耐治疗性高血压(收缩血压高于140mm Hg),则尽管以经优化剂量用三种或更多种来自不同药物类别的抗高血压药物

(包括利尿剂)治疗,其仍适合参与。需要每天25mg的最小剂量的氢氯噻嗪(或其他噻嗪利尿剂药物的其等效物)。即使在试验期间,利尿剂疗法可由研究者酌情处理加强以管理流体滞留,与达卢生坦相关的最常见的不良事件为在其他组中的各者中为28%比12%的流体滞留/水肿。与安慰剂相比,由于达卢生坦的不良事件,更多患者退出。

[0008] 在研究阿伏生坦(avosentan)对患有2型糖尿病的患者中的明显糖尿病性肾病进展的效果的试验中,ET<sub>A</sub>选择性ERA阿伏生坦展示显著治疗效果,其与由于主要关于流体过载及充血性心脏衰竭的不良事件,试验药物的中断显著增加相关(Mann等人,“Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy”, J Am Soc Nephrol.2010,21(3):527-535.)。复合主要结果为血清肌酐、ESRD或死亡加倍的时间。次要结果包括白蛋白与肌酐比(ACR)及心血管结果改变。研究未检测到各组之间主要结果的频率的差异。阿伏生坦显著降低ACR。由于用阿伏生坦有过多心血管事件,因此中间随访4个月(最多16个月)后提前终止试验,且作者总结出“可能25至50mg阿伏生坦的剂量对于ET<sub>A</sub>受体具有较少选择性,且因此引起钠及水滞留及周边血管扩张,其中流体可能自血管内转移至血管外空间”。由于抑制肾ET<sub>A</sub>受体,可能考虑对白蛋白尿的作用,由于先前发现混合类型ET<sub>A/B</sub>受体拮抗剂对蛋白尿具有较弱效果或无效果。根据作者,假设用较高剂量的阿伏生坦阻断ET<sub>B</sub>受体进一步由数据支持,该数据展示选择性ET<sub>A</sub>受体阻断在用ACE抑制剂治疗的人类中的利尿钠效果。因此,在最终结果中可能导致试验中断的利尿钠效果/流体滞留归因于ET<sub>A</sub>及ET<sub>B</sub>受体的双阻断,阻止在该临床配置中使用双作用ERA。

[0009] 其他临床前数据展示,与ACE抑制剂依那普利(enalapril)组合的ET<sub>A</sub>选择性ERA的血压的协同作用通过同时阻断ET<sub>B</sub>受体消除(Goddard等人, J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 2601-2610),因此,阻止在可能需要ACE抑制剂作为背景疗法的临床配置中使用双作用ERA。

[0010] 在“Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease”(Br J Clin Pharmacol(2012),76:4,573-579)的综述中,D.E.Kohan等人陈述“一般而言,主要观点为与组合ET<sub>A/B</sub>相反,ET<sub>A</sub>受体拮抗剂优选用于治疗CKD”。三年后,Kohan等人总结出,关于在Clin J Am Soc Nephrol(2015),10:1568-1574中公布的研究,“ERA的流体保持效果最可能是指对肾管钠运输的直接效果,而ERA的抗蛋白尿效果可能与对血管系统及/或肾小球的作用相关。最终,可预见,蛋白尿本身的ERA抑制将有利于肾流体排泄;然而,ERA可仍通过对小管钠及水再吸收的单独效果促进流体滞留”。

[0011] W02016/073846提供针对包括糖尿病性及非糖尿病性CKD及rHT的各种适应症测试的ERA的综合发明内容。W02016/073846进一步提供实例,其中流体滞留可导致ERA波生坦、替唑生坦(tezosentan)、安立生坦及阿曲生坦(atrasentan)的副作用增加。W02016/073846总结出提出使用流体滞留的预测值,用ERA,尤其用ET<sub>A</sub>选择性ERA阿曲生坦治疗CKD的方法;该方法包含若向受试者施用ERA,则测定流体滞留的风险;且若风险在可接受水平时向受试者施用ERA。评估在以医疗标准添加时试验用化合物阿曲生坦的作用对患有2至4期慢性肾病及2型糖尿病的患者肾病的进展的临床第3阶段研究(SONAR)的详细研究方案公布于Heerspink等人,Diabetes Obes.Metab.2018,1-8中。方案反映在研究设计中剂量优化及同时控制钠滞留/流体滞留的重要性,导致研究设计需要“选择在高疾病风险下(预后增浓)的个体,该等个体亦证实对研究治疗(预测增浓)的良好反应”。然而,在2017年12月01日,AbbVie宣布其策略决定为关闭SONAR研究。新闻稿陈述“在研究中观测到的肾事件的正在进

行的监测已公开比此时间期望的显著更少的终点,此将可能影响测试SONAR研究假设的能力。因此,AbbVie已确定其无法证明患者继续参与研究。早期关闭SONAR研究的决定与任何安全问题无关”。

[0012] 与阿伏生坦试验得出的结论相反,临床前及临床数据表明,ET<sub>A</sub>选择性拮抗剂西他塞坦(sitaxentan)及安立生坦与双ERA波生坦及马西替坦相比造成流体滞留的更大风险(Vercauteren等人,JPET 2017,361,322-333)。作者陈述,其发现“指示在大鼠中,在ET<sub>A</sub>受体拮抗剂存在下未阻断的ET<sub>B</sub>受体的刺激,而非ET<sub>A</sub>受体本身的功能性拮抗作用,可能为不利的,且两种受体的阻断比单一受体阻断更不可能导致水保留”,且继续推测“与血管渗透性增大组合的血浆体积膨胀可解释用ET<sub>A</sub>选择性拮抗剂获得的观测结果”。作者总结出,“使用ET<sub>A</sub>选择性拮抗剂的若干临床研究导致与流体滞留问题相关的死亡率增加,而此用双ERA未观测到。然而,在先前存在的流体滞留或精胺酸升压素(arginine vasopressin,AVP)增加的条件下,诸如慢性心脏衰竭或慢性肾衰竭,双ERA已引起显著流体滞留”。

[0013] 在第2阶段临床试验中已展示,阿普昔腾坦,一种使得内皮素受体有效双阻断的ERA可使得有效控制患有原发性高血压的受试者的血压(阿普昔腾坦以单一疗法施用,亦即无背景抗高血压疗法)(Actelion Pharmaceuticals Ltd,2017年5月22日新闻稿)。即使观测到潜在的流体滞留的一些适应症(例如,在较高剂量下体重增加、血红素浓度的剂量相关减少、在较高剂量下四种情况的周边水肿),不良事件的整体频率类似于在安慰剂组中观测到的频率。因此,不同于W02016/073846的方法,针对阿普昔腾坦,在用于治疗高血压相关疾病,尤其顽固性高血压时,可需要无风险评估及/或剂量减少以降低关于流体滞留的副作用。因此,与在糖尿病性及非糖尿病性患者的顽固性高血压或慢性肾病中迄今为止测试的主要ET<sub>A</sub>选择性拮抗剂相比,阿普昔腾坦可具有不同药理学概况。

[0014] 另外,在高血压的大鼠模型中已发现,与单独的各个活性成分的作用相比,阿普昔腾坦可具有与血管收缩素受体阻断剂(ARB)缬沙坦(valsartan)组合的协同药理学效果、与血管收缩素转化酶(ACE)抑制剂依那普利组合的协同药理学效果及与钙通道阻断剂(CCB)氨氯地平(amlodipine)组合的协同药理学效果。ARB、ACE抑制剂及CCB为根据准则要求的标准治疗,一般单独或呈组合形式指定给高血压患者,通常与利尿剂,尤其噻嗪类别(诸如氢氯噻嗪)的利尿剂组合。

[0015] SGLT-2抑制剂阻止葡萄糖在肾中再吸收,增加葡萄糖排泄且降低血糖浓度。除此良好特征化作用模式以外,SGLT-2抑制剂还降低血压、降低血管硬度、改善内皮功能且具有与ERA的那些类似的消炎及抗纤维化特性(H.J.Heerspink等人,Circulation(2016),134(10):752-772)。此独特的作用机制使得发展及市场批准若干SGLT-2抑制剂,其包含卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin)及依帕列净(empagliflozin),其所有皆指示改善患有2型糖尿病的成人的血糖控制,依帕列净另外指示降低已确诊心血管疾病的该等患者的心脏血管死亡风险。索格列净(sotagliflozin)为双SGLT-1及SGLT-2抑制剂,其已据报导在临床试验中用于1型糖尿病。

[0016] W02010/138535主张治疗先前已用一或多种经口抗糖尿病剂及/或一或多种可注射抗糖尿病剂治疗的哺乳动物患者的2型糖尿病的方法,该等试剂先前治疗已失败,该方法包含向需要治疗的该患者施用治疗有效量的SGLT2抑制剂,尤其达格列净。在多种其他推测性组合中,W02010/138535进一步公开使用与一或多种抗高血压剂组合的诸如达格列净的

SGLT2抑制剂的该方法,该抗高血压剂为例如 $\beta$ 肾上腺素阻断剂、钙离子通道阻断剂(L型及/或T型;例如,地尔硫卓(diltiazem)、维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平及米贝地尔(mybefradil))、利尿剂(例如,氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟甲噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸三库来那芬(ethacrynic acid tricrynafen)、氯噻酮、呋喃苯胺酸、姆索利胺(musolimine)、布美他尼(bumetanide)、胺苯喋啶(triamtrenene)、胺氯吡脒(amiloride)、螺内酯(spironolactone))、肾素抑制剂、ACE抑制剂(例如,卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、福辛普利(fosinopril)、依那普利(enalapril)、西那普利(ceranopril)、西唑普利(cilazopril)、地拉普利(delapril)、喷托普利(pentopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、赖诺普利(lisinopril))、AT-I受体拮抗剂(例如,洛沙坦(losartan)、依贝沙坦(irbesartan)、缬沙坦)、ET受体拮抗剂(例如,西他生坦(sitaxsentan)、阿曲生坦(atrasentan)及美国专利第5,612,359号及第6,043,265号中所公开的化合物)、双ET/AII拮抗剂、中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(双NEP-ACE抑制剂)或硝酸盐。无数数据支持提供与其他所提出组合相比与抗高血压剂的组合,亦无数数据支持在各种抗高血压剂中提供任何特定组合疗法。类似地,Kissei Pharmaceuticals Ltd在若干专利申请中公开SGLT-1及/或SGLT-2抑制剂适用于治疗高血糖症,诸如糖尿病、糖尿病性并发症或肥胖症(参见例如US7,732,596、US 7,989,424),其在多种其他推测性组合中经公开适用于与内皮素受体拮抗剂组合,诸如L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、西他生坦钠、BMS-193884、达卢生坦、TBC-3711、波生坦、替唑生坦钠、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、恩拉生坦(enlasentan)、BMS-207940或其类似物。

[0017] 糖尿病通常与心脏衰竭(HF)一起存在,且可促进其发展。诸如依帕列净的SGLT-2抑制剂可在治疗选项非常有限的情况下适于治疗慢性HF,亦尤其包括HFpEF。EMPA-REG OUTCOME试验(依帕列净、心血管结果及2型糖尿病的死亡率)将具有高心血管风险的II型糖尿病患者随机分成恩格列净或医疗标准。结果表明,心脏血管死亡、非致命心肌梗塞、非致命中风、HF的住院及由于任何病因的死亡得到改善。在基线下观察诊断有HF的患者,事后分析研究表明心脏血管死亡、HF住院及所有病因住院显著降低(D.H.Kim等人,“Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies”Curr Cardiol.Rep(2017)19:94)。SGLT-2的作用模式使得同时抑制葡萄糖及钠在肾单位的近端小管中吸收,相信引起肾小管反馈的重置假定地引起肾小球高滤过的现象。相信SGLT-2抑制剂的功效随着血浆葡萄糖含量降低或肾小球滤过率(GFR)下降而降低,因此,SGLT-2抑制剂具有发展低血糖的固有低风险。因此,SGLT-2抑制剂的特性可开辟治疗非糖尿病性患者的包括HFpEF的HF的一条途径(P.Martens等人,“Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure:Diabetes and Beyond”,Curr Treat Options Cardio Med(2017)19:23)。

[0018] 与SGLT-2抑制剂的药理学效果相关的副作用为体积消耗/血管内体积收缩,可能导致脱水、低血容量症、直立性低血压或低血压。因此,SGLT-2抑制剂一般诱发血容比(Hct)(浓血症的标记)增大及血液黏度增大,其为周边血管疾病的情况下血管损害的假定病因。在评估患有2型糖尿病的患者SGLT-2抑制剂卡格列净的两个大型试验(CANVAS及CANVAS-R)中,观测到下部四肢截肢的风险增大。欧洲药物管理局(European Medicines Agency)评



估这些发现(EMA/PRAC/637349/2016),鉴于与下部四肢的体积减小及组织灌注受损相关的潜在类别效果,因此具有已经受损灌注的患者将可能罹患导致截肢的病况。EMA总结出,类别效果既不可证实亦不可反驳。

[0019] 此外,来自大型临床试验的数据表明SGLT2抑制剂可诱发急性肾损害及肾功能的损伤,尤其在考虑到低血容量症、慢性肾机能不全、充血性心脏衰竭及伴随药物治疗(利尿剂、ACE抑制剂、ARB及NSAID)的情况下易患急性肾损害的患者中。SGLT-2抑制剂对肾的药理学作用包括血清肌酐增加及eGFR减少。

[0020] 因此,阿普昔腾坦,一种产生内皮素受体的有效双阻断的ERA可尤其适于治疗内皮素相关疾病,同时指定与SGLT-2抑制剂组合,诸如阿格列净(atigliflozin)、贝沙格列净(bexagliflozin)、卡格列净、达格列净(dapagliflozin)、依帕列净、艾托格列净(ertugliflozin)、恒格列净(henagliflozin)、伊格列净(ipragliflozin)、鲁格列净(luseogliflozin)、瑞格列净(remogliflozin)、索格列净、泰格列净(tianagliflozin)或托格列净(tofogliflozin)(尤其卡格列净、达格列净或依帕列净;尤其卡格列净)。鉴于互补、累加或甚至协同治疗作用以及该组合疗法的各活性成分的各个副作用的互补抑制,双ERA阿普昔腾坦与SGLT-2抑制剂组合的用途可引起两种作用模式的特别有益的互补药理学作用。

[0021] 在使ERA与SGLT-2抑制剂组合时,该SGLT-2抑制剂的利尿剂效果及其在降低心脏衰竭风险中的潜在的药理学作用可适于减少一般与ERA相关的最突出的副作用,诸如流体滞留及潜在相关的增大的充血性心脏衰竭风险。尤其是,在(原发性)高血压患者中的第II阶段研究中已展示特别温和的安全概况的阿普昔腾坦可适于该组合。该组合治疗可引起对所公开的内皮素相关疾病的药理学作用,同时在与单独的阿普昔腾坦的最大耐受剂量或例如与标准利尿剂(诸如噻嗪类利尿剂,包括氢氯噻嗪)及/或醛固酮拮抗剂的组合的阿普昔腾坦相比时,甚至在阿普昔腾坦的最佳有效剂量下,潜在地甚至在阿普昔腾坦的增大剂量下保持温和的副作用概况。在阿普昔腾坦与SGLT-2抑制剂组合使用时,例如,由于减轻的副作用而可获得的阿普昔腾坦的剂量增大可允许增强对由广泛地分布于有机体中的内皮素旁分泌系统的不利的影响引起的疾病的影响。该组合治疗可提高益处/风险比,且例如不需要W02016/073846的风险评估方法及/或降低副作用(例如,关于流体滞留)的剂量减少。

[0022] 除以上提及的SGLT-2抑制剂对药理学效果及/或ERA阿普昔腾坦的副作用概况的潜在效果以外,ERA阿普昔腾坦继而可对药理学效果及/或各个SGLT-2抑制剂的副作用概况具有互补效果。已描述ERA通过血液稀释降低血容比(Hct)。因此,在与SGLT-2抑制剂组合使用时,阿普昔腾坦可拮抗一般与SGLT-2抑制剂相关的最突出副作用,诸如由于体积消耗作用的浓血症,可能导致下部肢端/四肢截肢的风险增大。此外,已描述ERA提供肾保护且改善肾血流动力学。因此,在与SGLT-2抑制剂组合使用时,阿普昔腾坦可降低急性肾衰竭的风险,其为当前经过批准的SGLT-2抑制剂的经报导风险中的一者。此外,期望ERA通过阻止由其结合至ET受体产生的ET-1的血管收缩效果而降低血压,因此,在与SGLT-2抑制剂组合使用时,阿普昔腾坦可促进其对血压降低及其后果(血管重塑、终端器官损坏、由糖尿病引起/与糖尿病及/或高血压相关的心血管风险降低)的显著药理学效果。此外,已描述ERA通过各种机制(血流增大、胰岛素信号传导改善)来改善血糖含量。因此,在与SGLT-2抑制剂组合使用时,阿普昔腾坦可对血糖降低具有累加或甚至协同作用。另外,体积消耗可能与血液黏度

增大相关。Sloop等人(Ther Adv Cardiovasc Dis (2015), 9(1) 19-25)陈述“慢性血管疾病(包括动脉粥样硬化、高血压及代谢症候群)的发病机制的所以尚未由主流充分理解,是因为忽略了血液黏度的作用。”且“理论上,因为流速与黏度成反比,所以降低血液黏度应改善肌肉灌注且增大葡萄糖利用率,降低血糖含量”。因此,通过对一般与SGLT-2抑制剂相关的体积消耗作用的互补标准化及一般与ERA相关的流体滞留作用,阿普昔腾坦及SGLT-2抑制剂的组合可产生上文提及的有益的药理学效果,且可能产生与血液黏度相关的其他有益的药理学效果。最终,在与选择性ET<sub>A</sub>受体拮抗剂相比时,具有双ERA的药理学效果的阿普昔腾坦可特别适于该组合法,因为其可对SGLT-2抑制剂对钠再吸收的有益效果具有低抵消活性,其中钠再吸收与SGLT-2对葡萄糖再吸收的主要药理学效果相关。

## 发明内容

[0023] 已进一步发现,在某些条件下可发现适于制造医药组合物的阿普昔腾坦的某些结晶形式。鉴于阿普昔腾坦作为活性医药成分的潜在用途,阿普昔腾坦的该等结晶形式可具有有利特性。该等优势可包括愈佳流动特性;较不吸湿性;制造中的更好再现性(例如,更好过滤参数、更好形成再现性及/或更好沉降);及/或经定义形态。阿普昔腾坦的该等结晶形式可尤其适用于制造某些医药组合物的方法。亦已发现,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐尤其适用于治疗某些病症,尤其在与其他活性成分或治疗剂组合使用时。

## 附图说明

[0024] 图1展示如自实例1获得的呈结晶形式A的化合物的X射线粉末绕射图。X射线绕射图展示与图中最强峰相比,在经指示折射角 $2\theta$ (报导自具有大于10%的相对强度的范围 $3-33^\circ 2\theta$ 选择的峰)下具有以下百分比(括号中给出相对峰强度)的相对强度的峰: $9.8^\circ$  (18%)、 $9.9^\circ$  (18%)、 $11.7^\circ$  (14%)、 $14.5^\circ$  (10%)、 $15.4^\circ$  (14%)、 $15.6^\circ$  (29%)、 $16.9^\circ$  (19%)、 $17.2^\circ$  (16%)、 $17.8^\circ$  (100%)、 $18.6^\circ$  (50%)、 $19.9^\circ$  (54%)、 $20.0^\circ$  (67%)、 $21.5^\circ$  (24%)、 $21.9^\circ$  (10%)、 $22.8^\circ$  (18%)、 $23.2^\circ$  (49%)、 $23.5^\circ$  (83%)、 $24.9^\circ$  (32%)、 $25.1^\circ$  (20%)、 $25.3^\circ$  (24%)、 $25.6^\circ$  (33%)、 $25.9^\circ$  (16%)、 $27.1^\circ$  (23%)、 $27.3^\circ$  (39%)、 $28.5^\circ$  (13%)、 $29.0^\circ$  (23%)、 $29.4^\circ$  (15%)、 $30.1^\circ$  (12%)及 $30.6^\circ$  (10%)。

[0025] 图2展示如自实例2获得的呈结晶形式C的化合物的X射线粉末绕射图。X射线绕射图展示与图中最强峰相比,在经指示折射角 $2\theta$ (报导自具有大于10%的相对强度的范围 $3-33^\circ 2\theta$ 选择的峰)下具有以下百分比(括号中给出相对峰强度)的相对强度的峰: $7.8^\circ$  (23%)、 $9.7^\circ$  (42%)、 $15.7^\circ$  (37%)、 $17.2^\circ$  (16%)、 $17.8^\circ$  (15%)、 $18.8^\circ$  (26%)、 $19.8^\circ$  (71%)、 $20.1^\circ$  (51%)、 $20.6^\circ$  (15%)、 $21.6^\circ$  (15%)、 $22.0^\circ$  (100%)、 $23.4^\circ$  (27%)、 $23.6^\circ$  (40%)、 $24.1^\circ$  (23%)、 $24.5^\circ$  (16%)、 $25.1^\circ$  (13%)、 $25.3^\circ$  (39%)、 $25.7^\circ$  (28%)、 $26.8^\circ$  (19%)、 $27.1^\circ$  (16%)、 $28.5^\circ$  (31%)、 $30.8^\circ$  (13%)及 $30.8^\circ$  (13%)

[0026] 应理解,本文所公开的结晶形式包含呈游离碱的结晶形式(亦即不呈盐形式)的化合物。此外,该等结晶形式可包含非配位及/或配位溶剂。配位溶剂在本文中用作结晶溶合物的术语。同样,非配位溶剂在本文中用作物理吸附或物理包覆溶剂的术语(根据Pharmaceutical Industry (Ed.R.Hilfiker, VCH, 2006), 第8章:U.J.Griesser: The Importance of Solvates中的多形现象定义)。结晶形式A及C为无水物/非溶合物形式。

[0027] 图3展示ACT-132577对有意识的雄性高血压Dahl盐敏感的大鼠的平均动脉血压(mean arterial blood pressure, “MAP”)的急性效果。

[0028] 图4展示ACT-132577对有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠的MAP的急性效果。

[0029] 图5展示ACT-132577对有意识的雄性自发性高血压大鼠的MAP的急性效果。

[0030] 图6展示单独或与缬沙坦组合使用的ACT-132577对有意识的雄性自发性高血压大鼠的MAP的急性效果。

[0031] 图7展示单独或与缬沙坦组合使用的ACT-132577对有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠的MAP的急性效果。

[0032] 图8展示单独或与依那普利组合使用的ACT-132577对有意识的雄性自发性高血压大鼠的MAP的急性效果。

[0033] 图9展示单独或与氨氯地平组合使用的ACT-132577对有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠的MAP的急性效果。

[0034] 图10展示长期经口施用ACT-132577对有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠的MAP的效果。

[0035] 图11展示长期经口施用ACT-132577对有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠的肾血管耐药性的效果。

[0036] 图12展示在向韦斯大鼠(Wistar rat)单次经口施用后24小时阿普昔腾坦(1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg)对血球比容(haematocrit, Hct)的急性剂量-反应效果。

[0037] 图13展示单独或与卡格列净组合使用的ACT-132577对有意识的雄性自发性高血压大鼠的MAP的最大作用的急性效果。

[0038] 图14展示单独或与依帕列净组合使用的ACT-132577对有意识的雄性自发性高血压大鼠的MAP的最大作用的急性效果。

[0039] 图15展示EXFORGE HCT®单独及与ACT-132577组合的EXFORGE HCT®在雄性自发性高血压大鼠中的急性效果。

[0040] 图16展示EXFORGE HCT®及与螺内酯组合的EXFORGE HCT®在雄性自发性高血压大鼠中的急性效果。

[0041] 图17展示EXFORGE HCT®单独及与ACT-132577组合的EXFORGE HCT®在雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠中的急性效果。

[0042] 图18展示EXFORGE HCT®单独及与螺内酯组合的EXFORGE HCT®在雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠中的急性效果。

[0043] 【实施方式】

[0044] 1) 第一实施例涉及一种医药组合物,其含有作为活性成分的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐的组合,以及至少一种医药学上可接受的赋形剂。

[0045] 2) 另一实施例涉及如实施例1)的医药组合物,其中SGLT-2抑制剂为阿格列净、贝沙格列净、卡格列净、达格列净、依帕列净、艾托格列净、恒格列净、伊格列净、鲁格列净、瑞格列净、索格列净或托格列净;或其医药学上可接受的盐。

[0046] 2(i) 在一子实施例中, SGLT-2抑制剂特别地为贝沙格列净、卡格列净、达格列净、依帕列净、艾托格列净、恒格列净、伊格列净、鲁格列净、索格列净或托格列净(尤其为卡格列净、达格列净或依帕列净; 尤其为卡格列净); 或其医药学上可接受的盐。

[0047] 3) 另一实施例涉及如实施例1) 的医药组合物, 其中SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为卡格列净、达格列净或依帕列净(尤其卡格列净) 或其医药学上可接受的盐。

[0048] 4) 另一实施例涉及如实施例1) 的医药组合物, 其中SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为卡格列净或其医药学上可接受的盐。

[0049] 5) 另一实施例涉及如实施例1) 至4) 中任一项的医药组合物, 其中包含于医药单位剂型中的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐适于经口施用每天1至100mg、优选2.5至100mg(特别地10至50mg); 尤其10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg; 尤其12.5mg、25mg或50mg的阿普昔腾坦;

[0050] 5(i) 其中在一子实施例中, 该阿普昔腾坦剂量为在单一疗法(例如关于高血压的治疗) 所指定阿普昔腾坦的预期耐受有效剂量时的剂量(尤其该剂量将为10至25mg、尤其10mg、12.5mg或25mg),

[0051] 5(ii) 其中在另一子实施例中, 阿普昔腾坦的该剂量为在以单一疗法(例如关于高血压的治疗) 给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量或高于耐受有效剂量的剂量(尤其该剂量将为每天40至100mg、尤其50mg的阿普昔腾坦);

[0052] 5(iii) 其中在另一子实施例中, 阿普昔腾坦的该剂量为在以单一疗法(例如关于高血压的治疗) 给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量或低于耐受有效剂量的剂量(尤其该剂量将为每天1mg、2.5mg或5mg的阿普昔腾坦)。

[0053] 6) 另一实施例涉及如实施例1) 至4) 中任一项的医药组合物, 其中阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天1mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg; (尤其10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg; 特别地12.5mg、25mg或50mg) 的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;

[0054] 6(i) 其中在一子实施例中, 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天12.5mg的阿普昔腾坦(亦即, 在以单一疗法(例如关于高血压的治疗) 给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量的剂量) 的医药单位剂型中;

[0055] 6(ii) 其中在另一子实施例中, 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天25mg的阿普昔腾坦(亦即, 在以单一疗法(例如关于高血压的治疗) 给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量的剂量) 的医药单位剂型中;

[0056] 6(iii) 其中在另一子实施例中, 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg的阿普昔腾坦(亦即, 在以单一疗法(例如关于高血压的治疗) 给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量或高于耐受有效剂量的剂量) 的医药单位剂型中;

[0057] 6(iv) 其中在另一子实施例中, 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天10mg的阿普昔腾坦(亦即, 在以单一疗法(例如关于高血压的治疗) 给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量的剂量) 的医药单位剂型中;

[0058] 6(v) 其中在另一子实施例中, 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天5mg的阿普昔腾坦(亦即, 在以单一疗法(例如关于高血压的治疗) 给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量或低于耐受有效剂量的剂量) 的医药单位剂型中;

[0059] 6(vi) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天2.5mg的阿普昔腾坦(亦即,在以单一疗法(例如关于高血压的治疗)给出时可期望为阿普昔腾坦的耐受有效剂量的剂量)的医药单位剂型中;

[0060] 6(vii) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天1mg的阿普昔腾坦(亦即,在以单一疗法(例如关于高血压的治疗)给出时可期望为低于阿普昔腾坦的耐受有效剂量的剂量)的医药单位剂型中。

[0061] 7) 另一实施例涉及如实施例1)至6)中任一项的医药组合物,其中该SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用该SGLT-2抑制剂的医药单位剂型中,其中

[0062] • 若贝沙格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天5至50mg(尤其20mg)的贝沙格列净的医药单位剂型中;

[0063] • 若卡格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天50至400mg(尤其50mg、100mg、150mg或300mg;特别地100mg或300mg;尤其100mg)的卡格列净的医药单位剂型中;

[0064] • 若达格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天1至20mg(尤其5mg或10mg)的达格列净的医药单位剂型中;

[0065] • 若依帕列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天5至50mg(尤其10mg或25mg)的依帕列净的医药单位剂型中;

[0066] • 若艾托格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天2.5至50mg(尤其5mg或15mg)的艾托格列净的医药单位剂型中;

[0067] • 若恒格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天5至100mg(尤其25mg)的恒格列净的医药单位剂型中;

[0068] • 若伊格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天10至100mg(尤其25mg或50mg)的伊格列净的医药单位剂型中;

[0069] • 若鲁格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天1至10mg(尤其2.5mg或5mg)的鲁格列净的医药单位剂型中;

[0070] • 若索格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天50至500mg(尤其75mg、200mg或400mg)的索格列净的医药单位剂型中,

[0071] • 若托格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天10至50mg(尤其20mg)的托格列净的医药单位剂型中。

[0072] 8) 另一实施例涉及如实施例4)的医药组合物,其中

[0073] • 阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天1至100mg、优选2.5至100mg(特别地10至50mg);尤其10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg;尤其12.5mg、25mg或50mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且

[0074] • 卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50至400mg(尤其50mg、100mg、150mg或300mg;特别地100mg或300mg;尤其100mg)的卡格列净的医药单位剂型中;

[0075] 8(i) 其中在一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天12.5mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg、100mg、150mg或300mg(特别地100mg或300mg,尤其100mg)的卡

格列净的医药单位剂型中;

[0076] 8(ii) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天25mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg、100mg、150mg或300mg (特别地100mg或300mg,尤其100mg) 的卡格列净的医药单位剂型中;

[0077] 8(iii) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天10mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg、100mg、150mg或300mg (特别地100mg或300mg,尤其100mg) 的卡格列净的医药单位剂型中;

[0078] 8(iv) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天5mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg、100mg、150mg或300mg (特别地100mg或300mg,尤其100mg) 的卡格列净的医药单位剂型中;

[0079] 8(v) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天2.5mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg、100mg、150mg或300mg (特别地100mg或300mg,尤其100mg) 的卡格列净的医药单位剂型中;

[0080] 8(vi) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天1mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg、100mg、150mg或300mg (特别地100mg或300mg,尤其100mg) 的卡格列净的医药单位剂型中;

[0081] 8(vii) 其中在另一子实施例中,阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg的阿普昔腾坦的医药单位剂型中;且卡格列净或其医药学上可接受的盐包含于适于经口施用每天50mg、100mg、150mg或300mg (特别地100mg或300mg,尤其100mg) 的卡格列净的医药单位剂型中;

[0082] 同样,在与达格列净或依帕列净组合时,如以上实施例8) 及其子实施例8(i) 至8(vii) 中所阐述地包含阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;且

[0083] • 若达格列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天1至20mg (尤其5mg或10mg) 的达格列净的医药单位剂型中;且

[0084] • 若依帕列净或其医药学上可接受的盐存在,则其包含于适于经口施用每天5至50mg (尤其10mg或25mg) 的依帕列净的医药单位剂型中。

[0085] 9) 本发明的第二方面涉及如实施例1) 至8) 中任一项的医药组合物;其中该医药组合物(预定) 与适于预防或治疗以下的常规背景疗法(或第一线疗法) 组合/协同疗法的形式施用:高血压,包括尤其难以治疗/顽固性高血压;慢性肾病(CKD) [特别地,如由改善全球肾病预后组织(KDIGO) 准则所定义的1至4期CKD(且尤其3期CKD)], 及尤其由高血压引起/与高血压相关的CKD及/或由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(糖尿病性肾脏疾病(DKD));或糖尿病。

[0086] 9(i) 在第一子实施例中,该常规背景疗法可特别地包含:

[0087] • ACE抑制剂(尤其依那普利以及雷米普利、喹那普利、培哚普利(perindopril)、

赖诺普利、贝那普利 (benazepril)、咪达普利 (imidapril)、群多普利 (trandolapril)、西拉普利 (cilazapril)) 或其医药学上可接受的盐; 及/或

[0088] • 血管收缩素受体阻断剂 (尤其缬沙坦以及洛沙坦、坎地沙坦 (candesartan)、依贝沙坦、替米沙坦、依普罗沙坦 (eprosartan)、奥美沙坦 (olmesartan)、阿齐沙坦 (azilsartan)、非马沙坦 (fimasartan)) 或其医药学上可接受的盐; 及/或

[0089] • 钙通道阻断剂 (尤其氨氯地平以及阿雷地平 (aranidipine)、阿折地平 (azelnidipine)、巴尼地平 (barnidipine)、贝尼地平 (benidipine)、西尼地平 (cilnidipine)、氯维地平 (clevidipine)、依福地平 (efonidipine)、非洛地平 (felodipine)、伊拉地平 (isradipine)、拉西地平 (lacidipine)、乐卡地平 (lercanidipine)、马尼地平 (manidipine)、尼卡地平 (nicardipine)、硝苯地平、尼伐地平 (nilvadipine)、尼莫地平 (nimodipine)、尼索地平 (nisoldipine)、尼群地平 (nitrendipine)、普拉地平 (pranidipine)) 或其医药学上可接受的盐; 及/或

[0090] • 二甲双胍; 及/或

[0091] • 胰岛素; 及/或

[0092] • 磺酰脲 (尤其格列本脲 (glibenclamide)) 或其医药学上可接受的盐; 及/或

[0093] • DPP-4 抑制剂 (尤其西他列汀 (sitagliptin)、维格列汀 (vildagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin) 或利格列汀 (linagliptin)) 或其医药学上可接受的盐; 及/或

[0094] • GLP-1 受体促效剂 (尤其艾塞那肽 (exenatide)、利拉鲁肽 (liraglutide)、利司那肽 (lixisenatide)、阿必鲁肽 (albiglutide)、度拉糖肽 (dulaglutide)、他司鲁肽 (taspoglutide)、司美鲁肽 (semaglutide)); 及/或

[0095] • 噻唑啉二酮 (thiazolidinedione) 或其医药学上可接受的盐。

[0096] 9(ii) 在第二子实施例中, 优选为常规背景疗法, 其为适于预防或治疗高血压及/或糖尿病的第一线疗法, 尤其诸如作为高血压治疗的 ACE 抑制剂或血管收缩素受体阻断剂; 及/或作为糖尿病治疗的二甲双胍及/或 DPP-4 抑制剂。

[0097] 9(iii) 在第三子实施例中, 如实施例 9)、9(i) 或 9(ii) 中任一项的该背景疗法以与相应活性成分的耐受有效剂量对应的剂量施用, 例如, 在以单一疗法给出时, 或在糖尿病患者中, 在与相应 SGLT-2 抑制剂组合给出时。尤其是, 若缬沙坦或其医药学上可接受的盐存在, 则其以适于经口施用每天 160mg 或 320mg 的缬沙坦的剂型施用; 若洛沙坦或其医药学上可接受的盐存在, 则其以适于经口施用每天 50mg 或 100mg 的洛沙坦的剂型施用; 若依贝沙坦或其医药学上可接受的盐存在, 则其以适于经口施用每天 75mg、150mg 或 300mg 的依贝沙坦的剂型施用; 若氨氯地平或其医药学上可接受的盐存在, 则其以适于经口施用每天 5mg 或 10mg 的氨氯地平的剂型施用; 若依那普利或其医药学上可接受的盐存在, 则其以适于经口施用每天 2.5mg 至 40mg 的依那普利的剂型施用; 若赖诺普利或其医药学上可接受的盐存在, 则其以适于经口施用每天 2.5mg 至 40mg 的赖诺普利的剂型施用; 若雷米普利或其医药学上可接受的盐存在, 则其以适于经口施用每天 2.5mg 至 20mg 的雷米普利的剂型施用; 若二甲双胍存在, 则其以适于经口施用每天 500mg 至 2000mg 的二甲双胍的剂型施用; 若格列本脲存在, 则其以适于经口施用每天 1.25mg 至 5mg 的格列本脲的剂型施用; 若西他列汀存在, 则其以适于经口施用每天 25mg 至 100mg 的西他列汀的剂型施用; 若维格列汀存在, 则其以适于经口施用每天两次 50mg 的维格列汀的剂型施用; 若沙格列汀存在, 则其以适于经口施用每天

2.5mg或5mg的沙格列汀的剂型施用;若利格列汀存在,则其以适于经口施用每天两次5mg的利格列汀的剂型施用。

[0098] “血管收缩素受体阻断剂”或“ARB”尤其在本申请中意指缬沙坦、洛沙坦、替米沙坦、依贝沙坦、坎地沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦或此等中的一者的医药学上可接受的盐。优选ARB为缬沙坦或其医药学上可接受的盐。

[0099] “钙通道阻断剂”或“CCB”尤其在本申请中意指氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、伊拉地平、依福地平、非洛地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平、维拉帕米或地尔硫卓或这些中的一者的医药学上可接受的盐。优选CCB为氨氯地平或其医药学上可接受的盐。

[0100] “血管收缩素转化酶抑制剂”或“ACE抑制剂”尤其在本申请中意指卡托普利、依那普利、雷米普利、喹那普利、培哌普利、赖诺普利、咪达普利或西拉普利或此等中的一者的医药学上可接受的盐。优选ACE抑制剂为依那普利或其医药学上可接受的盐。

[0101] 术语“DPP-4抑制剂”或“DPP-IV抑制剂”是指二肽基肽酶4的抑制剂,尤其诸如西他列汀、维格列汀、沙格列汀及利格列汀以及吉格列汀(gemigliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、曲格列汀(trelagliptin)、奥格列汀(omarigliptin)、依格列汀(evogliptin)及多格列汀(dutogliptin)。

[0102] 术语“GLP-1受体促效剂”是指升糖素样肽-1受体的促效剂,尤其诸如艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、他司鲁肽、司美鲁肽。

[0103] 术语“磺酰脲”尤其是指格列本脲(格列苯脲(glyburide))、格列波脲(glibornuride)、格列齐特(gliclazide)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列帕特(glisoxepide)、格列吡脲glyclopamide)或格列美脲(glimepiride)。

[0104] 缩写为TZD,也称为格列酮(glitazone)的术语“噻唑啉二酮”是指PPAR  $\gamma$  (过氧化体增植物活化受体  $\gamma$ ) 的促效剂,且尤其是指吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)或洛贝格列酮(lobeglitazone)。

[0105] 尤其用于治疗具有高血压病史的患者的另一常规背景疗法可为利尿剂。除以上提及的高血压的常规背景疗法以外,还可尤其另外指定该利尿剂。术语“利尿剂”在本申请中是指:环利尿剂,包括呋喃苯胺酸、布美他尼、依他尼酸、托西迈(torsemide);留钾利尿剂,包括醛固酮拮抗剂,诸如螺内酯、依普利酮(eplerenone)或芬尼酮(finerenone)或醛固酮合成酶抑制剂;碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰偶氮胺(acetazolamide)及醋甲唑胺(methazolamide);且尤其是指噻嗪类别的利尿剂(噻嗪类利尿剂),尤其诸如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、吲达帕胺(indapamide)或美托拉宗(metolazone)。优选噻嗪类利尿剂为氯噻酮或氢氯噻嗪。为避免疑问,即使具有利尿剂药理学效果,SGLT-2抑制剂不涵盖于如本文所用的术语“利尿剂”中。

[0106] 10) 本发明的第三方面涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式A的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰:17.8°、20.0°及23.5°;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu  $K\alpha_1$ 及 $K\alpha_2$ 辐射而非 $K\alpha_2$ 汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。



[0107] 11) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式A的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰:  $17.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $23.2^\circ$ 及 $23.5^\circ$ ;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0108] 12) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式A的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰:  $9.8^\circ$ 、 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 、 $23.2^\circ$ 及 $23.5^\circ$ ;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0109] 13) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式A的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰:  $9.8^\circ$ 、 $9.9^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $14.5^\circ$ 、 $15.4^\circ$ 、 $15.6^\circ$ 、 $16.9^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $19.9^\circ$ 、 $20.0^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $21.9^\circ$ 、 $22.8^\circ$ 、 $23.2^\circ$ 、 $23.5^\circ$ 、 $24.9^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.3^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $25.9^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、 $27.3^\circ$ 、 $28.5^\circ$ 、 $29.0^\circ$ 、 $29.4^\circ$ 、 $30.1^\circ$ 及 $30.6^\circ$ ;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0110] 14) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式A的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰:  $9.8^\circ$  (18%)、 $9.9^\circ$  (18%)、 $11.7^\circ$  (14%)、 $14.5^\circ$  (10%)、 $15.4^\circ$  (14%)、 $15.6^\circ$  (29%)、 $16.9^\circ$  (19%)、 $17.2^\circ$  (16%)、 $17.8^\circ$  (100%)、 $18.6^\circ$  (50%)、 $19.9^\circ$  (54%)、 $20.0^\circ$  (67%)、 $21.5^\circ$  (24%)、 $21.9^\circ$  (10%)、 $22.8^\circ$  (18%)、 $23.2^\circ$  (49%)、 $23.5^\circ$  (83%)、 $24.9^\circ$  (32%)、 $25.1^\circ$  (20%)、 $25.3^\circ$  (24%)、 $25.6^\circ$  (33%)、 $25.9^\circ$  (16%)、 $27.1^\circ$  (23%)、 $27.3^\circ$  (39%)、 $28.5^\circ$  (13%)、 $29.0^\circ$  (23%)、 $29.4^\circ$  (15%)、 $30.1^\circ$  (12%)及 $30.6^\circ$  (10%);其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0111] 本发明资料展示与图中最强峰相比,在经指示折射角 $2\theta$  (报导具有大于10%的相对强度的自范围 $3-33^\circ 2\theta$ 选择的峰)处具有以下百分比 (圆括号中给出相对峰强度)的相对强度的峰。

[0112] 15) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式A的阿普昔腾坦,该结晶形式A基本上展示如图1中所描绘的X射线粉末绕射图,其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0113] 在此上下文中,术语“基本上”意指至少该等图式中描绘的图的主要峰 (亦即与图中的最强峰相比,相对强度超过10%、尤其超过20%的峰) 必须存在。然而,熟悉X射线粉末绕射的技术者将认识到X射线粉末绕射图中的相对强度因优选定向作用可经受较强强度变化。

[0114] 16) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式A的阿普昔腾坦,其可通过在pH 6.2至6.8下使化合物在水溶液中结晶而获得。

[0115] 为避免任何疑问,只要以上实施例中的一者提及“在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处的峰”,该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获

得;且应理解如本文所提供的 $2\theta$ 值的精确度在 $\pm 0.1-0.2^\circ$ 范围内。特别地,当在本发明实施例及申请专利范围中指定用于峰的折射角 $2\theta$ 时,给定 $2\theta$ 值应理解为该值减 $0.2^\circ$ 至该值加 $0.2^\circ$ 的区间( $2\theta \pm 0.2^\circ$ );且优选地该值减 $0.1^\circ$ 至该值加 $0.1^\circ$ 的区间( $2\theta \pm 0.1^\circ$ )。

[0116] 当定义在例如X射线粉末绕射图中峰的存在时,如此做的常见方法为根据S/N比( $S$ =信号, $N$ =噪声)。根据此定义,当陈述峰必须存在于X射线粉末绕射图中时,应理解X射线粉末绕射图中的峰由大于 $x$ ( $x$ 数值大于1),通常大于2,尤其大于3的S/N比( $S$ =信号, $N$ =噪声)定义。

[0117] 除非关于温度使用,否则位于数值“ $X$ ”之前的术语“约”在本申请中是指 $X$ 减10% $X$ 延伸至 $X$ 加10% $X$ 的区间且优选是指 $X$ 减5% $X$ 延伸至 $X$ 加5% $X$ 的区间。在温度特定情况下,位于温度“ $Y$ ”前的术语“约”在本申请中是指温度 $Y$ 减 $10^\circ\text{C}$ 延伸至 $Y$ 加 $10^\circ\text{C}$ 的区间,优选是指 $Y$ 减 $5^\circ\text{C}$ 延伸至 $Y$ 加 $5^\circ\text{C}$ 的区间,特别地 $Y$ 减 $3^\circ\text{C}$ 延伸至 $Y$ 加 $3^\circ\text{C}$ 的区间。室温意指约 $25^\circ\text{C}$ 的温度。当在本申请中使用术语 $n$ 等效物时,其中 $n$ 为数字,意指且在本申请的范围内, $n$ 是指约数字 $n$ ,优选地 $n$ 是指精确数字 $n$ 。

[0118] 每当词语“之间”或“至”用于描述数值范围时,应理解指定范围的端点明确包括在范围内。举例而言:若描述温度范围在 $40^\circ\text{C}$ 与 $80^\circ\text{C}$ (或 $40^\circ\text{C}$ 至 $80^\circ\text{C}$ )之间,则这意指端点 $40^\circ\text{C}$ 及 $80^\circ\text{C}$ 包括在范围内;或若变量定义为1与4(或1至4)之间的整数,则此意指该变量为整数1、2、3或4。

[0119] 17) 本发明的第四方面涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式C的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰: $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 及 $22.0^\circ$ ;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的 $\text{Cu K}\alpha 1$ 及 $\text{K}\alpha 2$ 辐射而非 $\text{K}\alpha 2$ 汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0120] 18) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式C的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰: $7.8^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 及 $22.0^\circ$ ;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的 $\text{Cu K}\alpha 1$ 及 $\text{K}\alpha 2$ 辐射而非 $\text{K}\alpha 2$ 汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0121] 19) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式C的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰: $7.8^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 及 $25.3^\circ$ ;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的 $\text{Cu K}\alpha 1$ 及 $\text{K}\alpha 2$ 辐射而非 $\text{K}\alpha 2$ 汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0122] 20) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式C的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰: $7.8^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $15.7^\circ$ 、 $17.2^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $20.1^\circ$ 、 $20.6^\circ$ 、 $21.6^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 、 $23.4^\circ$ 、 $23.6^\circ$ 、 $24.1^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $25.1^\circ$ 、 $25.3^\circ$ 、 $25.7^\circ$ 、 $26.8^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、 $28.5^\circ$ 、 $30.8^\circ$ 及 $30.8^\circ$ ;其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的 $\text{Cu K}\alpha 1$ 及 $\text{K}\alpha 2$ 辐射而非 $\text{K}\alpha 2$ 汽提而获得;且该 $2\theta$ 值的精确度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的范围内。

[0123] 21) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式C的阿普昔腾坦,其特征在于在X射线粉末绕射图中在以下折射角 $2\theta$ 处存在峰: $7.8^\circ$

(23%)、9.7° (42%)、15.7° (37%)、17.2° (16%)、17.8° (15%)、18.8° (26%)、19.8° (71%)、20.1° (51%)、20.6° (15%)、21.6° (15%)、22.0° (100%)、23.4° (27%)、23.6° (40%)、24.1° (23%)、24.5° (16%)、25.1° (13%)、25.3° (39%)、25.7° (28%)、26.8° (19%)、27.1° (16%)、28.5° (31%)、30.8° (13%)及30.8° (13%);其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获得;且该2 $\theta$ 值的精确度在2 $\theta$ +/-0.2°的范围内。

[0124] 本发明资料展示与图中最强峰相比,在经指示折射角2 $\theta$  (报导自具有大于10%的相对强度的范围3-33°2 $\theta$ 选择的峰)下具有以下百分比 (圆括号中给出相对峰强度)的相对强度的峰。

[0125] 22) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈基本上展示如图3中所描绘的X射线粉末绕射图的结晶形式C的阿普昔腾坦,其中该X射线粉末绕射图通过使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提而获得;且该2 $\theta$ 值的精确度在2 $\theta$ +/-0.2°的范围内。

[0126] 在此上下文中,术语“基本上”意指至少该等附图中描绘的图的主要峰 (亦即与图中的最强峰相比,相对强度超过10%、尤其超过20%的峰)必须存在。然而,熟悉X射线粉末绕射的技术者将认识到X射线粉末绕射图中的相对强度因优选定向作用可经受较强强度变化。

[0127] 23) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈结晶形式C的阿普昔腾坦,其可通过使来自MeOH、EtOH或丙-2-醇的化合物结晶而获得。

[0128] 24) 另一实施例涉及如实施例1)至9)中任一项的医药组合物,该组合物包含呈非晶形式的阿普昔腾坦。该非晶形式可通过研磨形式A而获得。举例而言,非晶形式可通过在环境温度下在30Hz下在球磨机 (MM200 Retsch球磨机,2个玛瑙珠粒)中研磨30min获得。

[0129] 医药组合物的制造可以任何熟悉此项技术者将熟悉的方式实现 (参见例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版 (2005), 第5部分, “Pharmaceutical Manufacturing” [由Lippincott Williams&Wilkins出版]), 其通过将本发明的结晶形式 (视情况与其他治疗有价值的物质组合) 引入盖伦给药剂型以及适合、无毒、惰性、医药学上可接受的固体或液体载剂材料及必要时常用医药佐剂。

[0130] 25) 另一实施例涉及如实施例1)至24)中任一项、尤其如实施例10)至16)中任一项或如实施例17)至22)中任一项的固体医药组合物 (尤其呈锭剂形式), 其包含惰性微晶纤维素、乳糖、羟丙基纤维素、交联羧甲纤维素钠及硬脂酸镁作为医药学上可接受的赋形剂。

[0131] 26) 尤其,如实施例25)的固体医药组合物将按医药组合物的总重量计以重量的5至25%的总量包含阿普昔腾坦、按医药组合物的总重量计以重量的20至30%的总量包含微晶纤维素、按医药组合物的总重量计以重量的40至65%的总量包含乳糖、按医药组合物的总重量计以重量的1至3%的总量包含羟丙基纤维素、按医药组合物的总重量计以重量的2至8%的总量包含交联羧甲纤维素钠且按医药组合物的总重量计以重量的0.2至2%的总量包含硬脂酸镁,由此固体医药组合物的重量的总百分比将始终为100;前述固体医药组合物将尤其呈锭剂形式。

[0132] 27) 本发明的另一实施例涉及一种如实施例25)或26)的医药组合物,其中该医药组合物呈锭剂形式。在一子实施例中,医药活性成分包含于压制成该锭剂之前的颗粒中。

[0133] 如实施例27)的锭剂可视情况用适合的保护性表膜涂布。该保护性表膜将特别地防止医药组合物与水分直接接触;其也可减轻可需要使用以区分医药组合物与其他的压印。

[0134] 用于制备该保护性表膜的涂布材料可包括水蒸气渗透性低的聚合物(诸如聚乙烯醇(例如,来自制造商Biogrand的**Aquapolish**<sup>®</sup>白色PVA)或甲基丙烯酸二甲胺基乙酯(例如,**EUDRAGIT**<sup>®</sup>E P0))。涂布材料可进一步包括塑化剂(例如,丙二醇、三醋酸甘油酯、邻苯二甲酸二丁酯或癸二酸二丁酯)、界面活性剂(例如,月桂基硫酸钠或聚山梨醇酯,诸如**Tween**<sup>®</sup>)及/或润滑剂/滑动剂(例如,硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙或滑石)。另外,涂布材料也可包括颜料(例如,氧化铁(II)、氧化铁(III)或氧化钛),赋予锭剂呈彩色方面。

[0135] 28)本发明的另一实施例涉及一种如实施例25)至26)中任一项的医药组合物,其中该医药组合物呈胶囊形式。在一子实施例中,医药活性成分于填充至该胶囊中之前包含在颗粒中。

[0136] 为避免任何疑问,本发明进一步涉及阿普昔腾坦的结晶形式,尤其涉及本文所公开的结晶形式A,其中该结晶形式适用作/用作阿普昔腾坦的最终分离步骤(例如,以满足医药制造的纯度要求),而如实施例1至28)的最终医药组合物可能或可能未含有该结晶形式(例如,由于阿普昔腾坦的最初结晶形式在制造过程期间进一步转化及/或溶解于医药学上可接受的载剂材料中;因此,在最终医药组合物中,阿普昔腾坦可以非结晶形式、以另一结晶形式或以溶解形式或其类似形式存在)。

[0137] 如实施例1)至28)的该等组合医药组合物尤其适用于治疗内皮素相关疾病,且适用于治疗需要ERA的受试者的内皮素相关疾病的方法。

[0138] 该等内皮素相关疾病可尤其定义为包括:高血压,尤其包括难以治疗/顽固性高血压;缺血性心脏疾病,包括心绞痛、冠状动脉疾病及心肌缺血;心机能不全;慢性肾病(CKD)[尤其如由改善全球肾病预后组织(KDIGO)准则所定义的1至4期CKD(且特别地3期CKD)],及尤其由高血压引起/与高血压相关的(特别地这些期的)CKD、或由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(也称作糖尿病性肾脏疾病(DKD),其中尤其该等糖尿病为2型糖尿病);糖尿病及糖尿病相关疾病,诸如糖尿病性动脉病变、糖尿病性肾病变、糖尿病性视网膜病变或糖尿病性血管病变;降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险,尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素(尤其诸如高血压)的糖尿病的患者;糖尿病性并发症的疗法及预防;(急性及慢性)肾衰竭;丝球体肾炎;结缔组织疾病;动脉粥样硬化;周边动脉闭塞性疾病,包括慢性周边动脉病变;指端溃疡;糖尿病足溃疡及/或降低患有糖尿病的患者下部肢端/四肢截肢的风险;心脏衰竭(HF),其定义为尤其包括慢性HF,尤其包括收缩性HF/射血分数降低的HF(HFrEF)(亦即,射血分数<约40%),及舒张性HF/射血分数保持的HF(HFpEF)(亦即,射血分数>约50%);降低发展处于心血管风险下的患者(诸如患有冠状动脉疾病的患者及/或已证实充血性HF的临床症状的患者)的严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险;及舒张功能障碍。

[0139] 为避免疑问,术语由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(糖尿病性肾脏疾病,DKD)也可包括另外与高血压相关的该DKD;其中糖尿病尤其为2型糖尿病。

[0140] 尤其,在本发明的上下文中,内皮素相关疾病包括

[0141] • 慢性肾病 (CKD) [尤其如由改善全球肾病预后组织 (KDIGO) 准则所定义的1至4期CKD(且特别地3期CKD)],及尤其由高血压引起/与高血压相关的(特别地这些期的)CKD及/或由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(糖尿病性肾脏疾病(DKD));以及(急性及慢性)肾衰竭;糖尿病性肾病变;及丝球体肾炎;

[0142] 在一子实施例中,如先前所定义的DKD尤其是指诊断患有2型糖尿病的患者DKD;尤其是指降低例如诊断患有2型糖尿病的患者DKD的进展速率,其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病(ESKD)的事件减少或肾死亡的事件减少表现;其中尤其该患者另外存在高血压的病史;

[0143] 在另一子实例中,如先前所定义的DKD尤其是指患有2型糖尿病的患者,尤其另外存在高血压的病史的该等患者的与血清肌酐及/或蛋白尿升高相关的糖尿病性肾病变[尤其与如由改善全球肾病预后组织 (KDIGO) 准则所定义的1至4期CKD对应(且特别地与3期CKD对应)];

[0144] 在另一子实例中,如先前所定义的DKD尤其是指另外与高血压相关的该DKD;其中糖尿病尤其为2型糖尿病;

[0145] • 糖尿病及糖尿病相关疾病,诸如糖尿病性动脉病变、糖尿病性视网膜病变或糖尿病性血管病变;以及糖尿病性并发症的疗法及预防;且降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险,尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素(尤其诸如高血压)的糖尿病的患者;以及糖尿病足溃疡及/或降低患有糖尿病的患者下部肢端截肢的风险;及

[0146] • 心脏衰竭(HF),其定义为尤其包括慢性HF,尤其包括收缩性HF/射血分数降低的HF(HFrEF)(即,射血分数<约40%),及舒张性HF/射血分数保持的HF(HFpEF)(即,射血分数>约50%);以及降低发展处于心血管风险下的患者(诸如患有冠状动脉疾病的患者及/或已证实充血性HF的临床症状的患者)的严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险;心绞痛;冠状动脉疾病;心机能不全;及舒张功能障碍。

[0147] 原发性高血压(essential hypertension)(亦称为原发性高血压(primary hypertension)或特发性高血压)为按照定义无可鉴别病因的高血压的形式。其代表重大的全球公众健康问题,导致血管及肾发病率且导致心血管死亡率。在对2次或更多次相继问诊的多次收缩血压量测的平均值始终等于或高于某一临限值 $T_{SBP}$ 时进行原发性高血压的诊断。具有高的正常血压的个体与一般群体相比往往会保持高于一般群体的平均值的压力,且处于发展确诊高血压及心血管事件的较大风险下。高于其建议治疗的临限值 $T_{SBP}$ 有规律地论述于临床医师(参见例如,Mancia等人,J.Hypertens.(2013),31,1281-1357)中;因此,视患者的一般状况及年龄而定, $T_{SBP}$ 可为140或130mm Hg或其他适合值。

[0148] 术语“顽固性高血压”[相当于术语“难以治疗高血压”]在本发明中定义为尽管同时使用三种不同类别的抗高血压剂仍保持高于目标的血压。三种治疗剂中的一种应为利尿剂,且所有试剂应以最佳/最大剂量的量指定。如所定义的,顽固性高血压患者包括血压通过使用超过三种药物控制的患者。亦即,血压受控但需要四种或更多种药物来控制的患者应视为对治疗具有耐药性(参见例如,Mancia等人,J.Hypertens.(2013),31,1281-1357)。

[0149] 如本文所用的术语“糖尿病”是指所有类型的糖尿病,尤其是指2型糖尿病;以及1

型糖尿病及成人的潜在自体免疫糖尿病,其为存在于成人中的1型糖尿病的一种形式,与在青少年中诊断出的1型糖尿病相比通常具有更慢的发病过程。

[0150] 29) 因此,本发明的第五方面涉及阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其

[0151] • 用于预防/防止或治疗CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD];及尤其由高血压引起/与高血压相关的(特别地这些期的)CKD及/或由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(DKD);以及用于预防/防止或治疗急性或慢性肾衰竭;糖尿病性肾病变;或丝球体肾炎;

[0152] 其中,在一第一子实施例中,该用途尤其用于治疗诊断患有2型糖尿病的患者该DKD,其中尤其阿普昔腾坦降低DKD的进展速率,其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病(ESKD)的事件减少或肾死亡的事件减少表现;其中特别地该患者另外存在高血压的病史;

[0153] 其中,在一第二子实施例中,该用途尤其用于治疗该DKD,包括治疗患有2型糖尿病的患者,尤其另外存在高血压的病史的该等患者的与血清肌酐及/或蛋白尿升高相关的糖尿病性肾病变[尤其与如由改善全球肾病预后组织(KDIGO)准则所定义的1至4期CKD对应(且特别地与3期的该CKD对应)];

[0154] • 用于预防/防止或治疗糖尿病及糖尿病相关疾病,诸如糖尿病性动脉病变、糖尿病性视网膜病变或糖尿病性血管病变;以及糖尿病性并发症;用于降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险,尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素(尤其诸如高血压)的糖尿病的患者;以及用于预防/防止或治疗糖尿病足溃疡及/或用于降低患有糖尿病的患者下部肢端截肢的风险;

[0155] • 用于预防/防止或治疗心脏衰竭(HF),其尤其包括慢性HF,尤其包括收缩性HF及舒张性HF;用于降低发展处于心血管风险下的患者(诸如患有冠状动脉疾病的患者及/或已证实充血性HF的临床症状的患者)的严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险;以及用于预防/防止或治疗缺血性心脏疾病,包括心绞痛、冠状动脉疾病及心肌缺血;心机能不全;或舒张功能障碍;

[0156] • 用于治疗尤其包括难以治疗/顽固性高血压的高血压;

[0157] • 用于预防/防止或治疗动脉粥样硬化;以及周边动脉闭塞性疾病,包括慢性周边动脉病变;

[0158] • 用于预防/防止或治疗指端溃疡;或

[0159] • 用于预防/防止或治疗结缔组织疾病;

[0160] 其中阿普昔腾坦(预定)与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐组合施用。

[0161] 30) 另一实施例涉及如实施例29)所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中阿普昔腾坦

[0162] • 用于预防/防止或治疗CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD],包括由高血压引起/与高血压相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD]及由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD](糖尿病性肾脏疾病,DKD);

[0163] 其中该用途尤其用于治疗诊断患有2型糖尿病的患者该DKD,其中尤其阿普昔腾坦降低DKD的进展速率,其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病(ESKD)的事件减少或肾死亡的事件减少表现;其中特别地该患者另外存在高血压的病史;

[0164] • 用于预防/防止或治疗急性肾衰竭;

- [0165] • 用于预防/防止或治疗慢性肾衰竭；
- [0166] • 用于预防/防止或治疗糖尿病性肾病变；
- [0167] • 用于预防/防止或治疗丝球体肾炎；
- [0168] • 用于降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件（诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡）的风险，尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素（尤其诸如高血压）的糖尿病的患者；
- [0169] • 用于预防/防止或治疗糖尿病足溃疡及/或用于降低患有糖尿病的患者下部肢端截肢的风险；
- [0170] • 用于预防/防止或治疗心脏衰竭（HF），其尤其包括慢性HF；尤其收缩性HF或舒张性HF；
- [0171] • 用于降低发展处于心血管风险下的患者（诸如患有冠状动脉疾病的患者及/或已证实充血性HF的临床症状的患者）的严重心血管事件（诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡）的风险；
- [0172] • 用于预防/防止或治疗舒张功能障碍；
- [0173] • 用于治疗尤其包括难以治疗/顽固性高血压的高血压；或
- [0174] • 用于预防/防止或治疗动脉粥样硬化；以及周边动脉闭塞性疾病，包括慢性周边动脉病变；
- [0175] 其中阿普昔腾坦（预定）与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐组合施用。
- [0176] 31) 另一实施例涉及如实施例29)所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐；其中阿普昔腾坦
- [0177] • 用于预防/防止或治疗由高血压引起/与高血压相关的CKD[尤其1至4期CKD，特别地3期CKD]；
- [0178] • 用于预防/防止或治疗由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD[尤其1至4期CKD，特别地3期CKD]（DKD）；
- [0179] 其中该用途尤其用于治疗诊断患有2型糖尿病的患者该DKD，其中尤其阿普昔腾坦降低DKD的进展速率，其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病（ESKD）的事件减少或肾死亡的事件减少表现；其中特别地该患者另外存在高血压的病史；
- [0180] • 用于预防/防止或治疗由高血压引起/与高血压相关或由糖尿病引起/与糖尿病相关的慢性肾衰竭；糖尿病性肾病变；或由高血压引起/与高血压相关的丝球体肾炎；
- [0181] • 用于降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件（诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡）的风险，尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素（尤其诸如高血压）的糖尿病的患者；
- [0182] • 用于预防/防止或治疗糖尿病足溃疡及/或用于降低患有糖尿病的患者下部肢端截肢的风险；或
- [0183] • 用于预防/防止或治疗心脏衰竭（HF），其尤其包括慢性HF；尤其收缩性HF或舒张性HF；
- [0184] 其中阿普昔腾坦（预定）与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐组合施用。
- [0185] 32) 另一实施例涉及如实施例29)所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐；其中阿普昔腾坦

[0186] • 用于预防/防止或治疗由高血压引起/与高血压相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD];及/或

[0187] • 用于预防/防止或治疗由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD](DKD);

[0188] 其中该用途尤其用于治疗诊断患有2型糖尿病的患者该DKD,其中尤其阿普昔腾坦降低DKD的进展速率,其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病(ESKD)的事件减少或肾死亡的事件减少表现;其中特别地该患者另外存在高血压的病史;及/或

[0189] • 用于降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险,尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素(尤其诸如高血压)的糖尿病的患者;

[0190] 其中阿普昔腾坦(预定)与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐组合施用。

[0191] 33) 另一实施例涉及如实施例29)所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中阿普昔腾坦

[0192] • 用于预防/防止或治疗由高血压引起/与高血压相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD];及/或

[0193] • 用于预防/防止或治疗由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD](DKD);

[0194] 其中该用途尤其用于治疗诊断患有2型糖尿病的患者该DKD,其中尤其阿普昔腾坦降低DKD的进展速率,其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病(ESKD)的事件减少或肾死亡的事件减少表现;其中特别地该患者另外存在高血压的病史;

[0195] 其中阿普昔腾坦(预定)与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐组合施用。

[0196] 34) 另一实施例涉及如实施例29)所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中阿普昔腾坦

[0197] • 用于预防/防止或治疗由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD](DKD);

[0198] 其中,在一第一子实施例中,该用途尤其用于治疗诊断患有2型糖尿病的患者该DKD,其中尤其阿普昔腾坦降低DKD的进展速率,其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病(ESKD)的事件减少或肾死亡的事件减少表现;其中特别地该患者另外存在高血压的病史;

[0199] 其中,在一第二子实施例中,该用途尤其用于治疗该DKD,包括治疗患有2型糖尿病的患者,尤其另外存在高血压的病史的该等患者的与血清肌酐及/或蛋白尿升高相关的糖尿病性肾病变[尤其与如由改善全球肾病预后组织(KDIGO)准则所定义的1至4期CKD对应(且特别地与3期的该CKD对应)];

[0200] 其中阿普昔腾坦(预定)与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐组合施用。

[0201] 35) 另一实施例涉及如实施例29)所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中阿普昔腾坦

[0202] • 用于降低患有糖尿病的患者发展严重心血管事件(诸如由于心血管病因的HF、心肌梗塞、中风或死亡)的风险,尤其患有伴有至少一种其他心血管风险因素(尤其诸如高血压)的糖尿病的患者;



[0203] 其中阿普昔腾坦(预定)与SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐组合施用。

[0204] 36) 另一实施例涉及如实施例29)至35)中任一项所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为阿格列净、贝沙格列净、卡格列净、达格列净、依帕列净、艾托格列净、恒格列净、伊格列净、鲁格列净、瑞格列净、索格列净或托格列净或其医药学上可接受的盐。

[0205] 36(i) 在一子实施例中,SGLT-2抑制剂特别地为贝沙格列净、卡格列净、达格列净、依帕列净、艾托格列净、恒格列净、伊格列净、鲁格列净、索格列净或托格列净(尤其为卡格列净、达格列净或依帕列净;尤其为卡格列净)或其医药学上可接受的盐。

[0206] 37) 另一实施例涉及如实施例29)至35)中任一项所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为卡格列净、达格列净或依帕列净(尤其为卡格列净)或其医药学上可接受的盐。

[0207] 38) 另一实施例涉及如实施例29)至35)中任一项所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为卡格列净或其医药学上可接受的盐。

[0208] 39) 另一实施例涉及如实施例29)至35)中任一项所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为达格列净或其医药学上可接受的盐。

[0209] 40) 另一实施例涉及如实施例29)至35)中任一项所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中SGLT-2抑制剂或其医药学上可接受的盐为依帕列净或其医药学上可接受的盐。

[0210] 41) 另一实施例涉及如实施例29)至40)中任一项所用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其中细节上作必要修改后,医药活性成分以如实施例5)、6)、7)或8)中任一项或如其各个子实施例5(i)、5(ii)、5(iii)、6(i)、6(ii)、6(iii)、6(iv)、6(v)、6(vi)、6(vii)、8(i)、8(ii)、8(iii)、8(iv)、8(v)、8(vi)或8(vii)中任一项中所公开的医药单位剂型施用。

[0211] 42) 另一实施例涉及与如实施例29)至41)中任一项的SGLT-2抑制剂组合使用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其中阿普昔腾坦以如实施例10)至16)或17)至23)中的任一项中所定义[尤其分别如实施例10)、11)或12);或17)、18)或19)中所定义]的结晶形式使用。

[0212] 43) 另一实施例涉及与如实施例29)至41)中任一项的SGLT-2抑制剂组合使用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其中阿普昔腾坦以如实施例10)至16)中的任一项中所定义[尤其如实施例10)、11)或12)中所定义]的结晶形式使用。

[0213] 44) 另一实施例涉及与如实施例29)至41)中任一项的SGLT-2抑制剂组合使用的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其中细节上作必要修改后,阿普昔腾坦与适合的常规背景疗法组合施用,其中该背景疗法尤其如实施例9)或其子实施例9(i)、9(ii)或9(iii)中所定义。

[0214] 45) 因此,本发明的一个重要方面涉及阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其以与如实施例29)至44)中任一项的SGLT-2抑制剂组合/协同疗法的形式使用。尤其是,基于如上文所公开的不同实施例(或其各个子实施例)的相依性,以下实施例为细节上作必要修改

后有可能且期望的,且在此以个性化形式具体地公开:

[0215] 29+5、29+6、29+7、29+8、29+9+5、29+9+6、29+9+7、29+9+8、29+12+5、29+12+6、29+12+7、29+12+8、29+12+9+5、29+12+9+6、29+12+9+7、29+12+9+8、31+5、31+6、31+7、31+8、31+9+5、31+9+6、31+9+7、31+9+8、31+12+5、31+12+6、31+12+7、31+12+8、31+12+9+5、31+12+9+6、31+12+9+7、31+12+9+8、32+5、32+6、32+7、32+8、32+9+5、32+9+6、32+9+7、32+9+8、32+12+5、32+12+6、32+12+7、32+12+8、32+12+9+5、32+12+9+6、32+12+9+7、32+12+9+8、33+5、33+6、33+7、33+8、33+9+5、33+9+6、33+9+7、33+9+8、33+12+5、33+12+6、33+12+7、33+12+8、33+12+9+5、33+12+9+6、33+12+9+7、33+12+9+8、34+5、34+6、34+7、34+8、34+9+5、34+9+6、34+9+7、34+9+8、34+12+5、34+12+6、34+12+7、34+12+8、34+12+9+5、34+12+9+6、34+12+9+7、34+12+9+8、36+5、36+6、36+7、36+9+5、36+9+6、36+9+7、36+9+8、36+12+5、36+12+6、36+12+7、36+12+8、36+12+9+5、36+12+9+6、36+12+9+7、36+12+9+8、36+29+5、36+29+6、36+29+7、36+29+8、36+29+9+5、36+29+9+6、36+29+9+7、36+29+9+8、36+29+12+5、36+29+12+6、36+29+12+7、36+29+12+8、36+29+12+9+5、36+29+12+9+6、36+29+12+9+7、36+29+12+9+8、36+31+5、36+31+6、36+31+7、36+31+8、36+31+9+5、36+31+9+6、36+31+9+7、36+31+9+8、36+31+12+5、36+31+12+6、36+31+12+7、36+31+12+8、36+31+12+9+5、36+31+12+9+6、36+31+12+9+7、36+31+12+9+8、36+32+5、36+32+6、36+32+7、36+32+8、36+32+9+5、36+32+9+6、36+32+9+7、36+32+9+8、36+32+12+5、36+32+12+6、36+32+12+7、36+32+12+8、36+32+12+9+5、36+32+12+9+6、36+32+12+9+7、36+32+12+9+8、36+33+5、36+33+6、36+33+7、36+33+8、36+33+9+5、36+33+9+6、36+33+9+7、36+33+9+8、36+33+12+5、36+33+12+6、36+33+12+7、36+33+12+8、36+33+12+9+5、36+33+12+9+6、36+33+12+9+7、36+33+12+9+8、36+34+5、36+34+6、36+34+7、36+34+8、36+34+9+5、36+34+9+6、36+34+9+7、36+34+9+8、36+34+12+5、36+34+12+6、36+34+12+7、36+34+12+8、36+34+12+9+5、36+34+12+9+6、36+34+12+9+7、36+34+12+9+8、37+5、37+6、37+7、37+9+5、37+9+6、37+9+7、37+9+8、37+12+5、37+12+6、37+12+7、37+12+8、37+12+9+5、37+12+9+6、37+12+9+7、37+12+9+8、37+29+5、37+29+6、37+29+7、37+29+8、37+29+9+5、37+29+9+6、37+29+9+7、37+29+9+8、37+29+12+5、37+29+12+6、37+29+12+7、37+29+12+8、37+29+12+9+5、37+29+12+9+6、37+29+12+9+7、37+29+12+9+8、37+31+5、37+31+6、37+31+7、37+31+8、37+31+9+5、37+31+9+6、37+31+9+7、37+31+9+8、37+31+12+5、37+31+12+6、37+31+12+7、37+31+12+8、37+31+12+9+5、37+31+12+9+6、37+31+12+9+7、37+31+12+9+8、37+32+5、37+32+6、37+32+7、37+32+8、37+32+9+5、37+32+9+6、37+32+9+7、37+32+9+8、37+32+12+5、37+32+12+6、37+32+12+7、37+32+12+8、37+32+12+9+5、37+32+12+9+6、37+32+12+9+7、37+32+12+9+8、37+33+5、37+33+6、37+33+7、37+33+8、37+33+9+5、37+33+9+6、37+33+9+7、37+33+9+8、37+33+12+5、37+33+12+6、37+33+12+7、37+33+12+8、37+33+12+9+5、37+33+12+9+6、37+33+12+9+7、37+33+12+9+8、37+34+5、37+34+6、37+34+7、37+34+8、37+34+9+5、37+34+9+6、37+34+9+7、37+34+9+8、37+34+12+5、37+34+12+6、37+34+12+7、37+34+12+8、37+34+12+9+5、37+34+12+9+6、37+34+12+9+7、37+34+12+9+8、38+5、38+6、38+8、38+9+5、38+9+6、38+9+7、38+9+8、38+12+5、38+12+6、38+12+7、38+12+8、38+12+9+5、38+12+9+6、38+12+9+7、38+12+9+8、38+29+5、38+29+6、38+29+7、38+29+8、38+29+9+5、38+29+9+6、38+29+9+7、38+29+9+8、38+29+12+5、38+29+12+6、38+29+12+7、38+29+12+8、38+29+12+9+5、38+29+12+9+6、38+29+12+9+7、38+29+12+9+8、38+31+5、38+31+6、38+31+7、38+31+8、38+31+9+5、38+31+9+6、38+31+9+7、38+31+9+8、38+31+12+5、38+31+12+6、38+31+12+7、38+31+

12+8、38+31+12+9+5、38+31+12+9+6、38+31+12+9+7、38+31+12+9+8、38+32+5、38+32+6、38+32+7、38+32+8、38+32+9+5、38+32+9+6、38+32+9+7、38+32+9+8、38+32+12+5、38+32+12+6、38+32+12+7、38+32+12+8、38+32+12+9+5、38+32+12+9+6、38+32+12+9+7、38+32+12+9+8、38+33+5、38+33+6、38+33+7、38+33+8、38+33+9+5、38+33+9+6、38+33+9+7、38+33+9+8、38+33+12+5、38+33+12+6、38+33+12+7、38+33+12+8、38+33+12+9+5、38+33+12+9+6、38+33+12+9+7、38+33+12+9+8、38+34+5、38+34+6、38+34+7、38+34+8、38+34+9+5、38+34+9+6、38+34+9+7、38+34+9+8、38+34+12+5、38+34+12+6、38+34+12+7、38+34+12+8、38+34+12+9+5、38+34+12+9+6、38+34+12+9+7、38+34+12+9+8。

[0216] 在以上列表中,数字是指根据上文所提供实施例编号而定的实施例,而“+”指示与另一实施例的相依性。不同的个性化实施例通过顿号来分离。换言之,“34+9+8”例如是指细节上作必要修改后视实施例9)而定、视实施例8)而定的实施例34),亦即与进一步受如实施例9)及8)(或其各个子实施例)中所定义的特点限制的实施例34)对应的实施例“34+9+8”。

[0217] 因此,根据本发明的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐系呈与该等其他医药活性成分组合(或协同疗法)的形式使用。

[0218] 组合治疗(或协同疗法)可同时、分开或在一段时间内(尤其同时)进行。

[0219] 在提及给药类型时,“同时”在本申请中意指相关给药类型在于在大致相同时间施用两种或更多种活性成分及/或治疗;其中应理解,同时施用将使受试者同时暴露于两种或更多种活性成分及/或治疗。当同时施用时,该两种或更多种活性成分可呈固定剂量组合或呈同等的非固定剂量组合(例如,借助于通过相同给药途径在大致相同时间使用两种或更多种待施用的不同医药组合物),或通过非固定剂量组合,使用两种或更多种不同给药途径来施用;其中该给药使得受试者基本上同时暴露于两种或更多种活性成分及/或治疗。在与SGLT-2抑制剂组合使用时,可能会“同时”使用阿普昔腾坦。

[0220] 在提及给药类型时,“固定剂量组合”在本申请中意指相关给药类型在于施用包含两种或更多种活性成分的一种单一医药组合物,尤其诸如如实施例1)至28)中任一项的医药组合物。

[0221] 在提及给药类型时,“分开”在本申请中意指相关给药类型在于在不同时间点施用两种或更多种活性成分及/或治疗;其中应理解,分开施用将造成让受试者同时暴露于两种或更多种活性成分及/或治疗的治疗阶段(例如,至少1小时,特别地至少6小时,尤其至少12小时);但分开施用也会造成让受试者在某一段时间(例如,至少12小时,尤其至少一天)内仅暴露于两种或更多种活性成分及/或治疗中的一种的治疗阶段。分开施用尤其是指活性成分及/或治疗中的一种以实质上不同于每天(诸如每天一次或两次)给药的定期给药法施用(例如,其中一种活性成分及/或治疗例如一天施用一次或两次,而另一种则例如每隔一天或一周一次或以甚至更长时间距离施用)。

[0222] 在本申请中,“在一段时间内”施用意指在不同时间相继施用两种或更多种活性成分及/或治疗。该术语尤其是指其中一种活性成分及/或治疗中的整个给药是在另一种/其他活性成分及/或治疗开始给药之前完成的给药方法。以此方式,有可能施用其中一种活性成分及/或治疗达若干个月后,接着施用其他活性成分及/或治疗。

[0223] 应理解,关于用于治疗如本文中所具体定义的某些内皮素相关疾病的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐的任何实施例(其中阿普昔腾坦(预定)与SGLT-2抑制剂(尤其如

该实施例中所具体定义的SGLT-2抑制剂)组合施用)还涉及

[0224] • (预定)与阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐组合施用的如本文所公开的该SGLT-2抑制剂,其用于治疗该等内皮素相关疾病;

[0225] • 用于制造包含阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐及如本文所公开的该SGLT-2抑制剂的药物/医药组合物的阿普昔腾坦的用途,其用于治疗该等内皮素相关疾病;

[0226] • 用于制造包含阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐作为活性成分的药物/医药组合物的阿普昔腾坦的用途,其用于治疗该等内皮素相关疾病;其中该药物/医药组合物(预定)与如本文所公开的SGLT-2抑制剂组合使用;

[0227] • 用于制造包含如本文所公开的该SGLT-2抑制剂作为活性成分的药物/医药组合物的如本文所公开的SGLT-2抑制剂的用途,其用于治疗该等内皮素相关疾病;其中该药物/医药组合物(预定)与阿普昔腾坦组合使用;

[0228] • 包含阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐及如本文所公开的该SGLT-2抑制剂的医药组合物的用途,其用于治疗该等内皮素相关疾病;

[0229] • 用于预防或治疗该等内皮素相关疾病的药物,该药物包含阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐;其中该药物(预定)与该SGLT-2抑制剂组合施用;

[0230] • 治疗该等内皮素相关疾病的方法,该方法包含向有需要的受试者(优选为人类)施用有效量的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其与有效量的该SGLT-2抑制剂组合施用;

[0231] • 治疗该等内皮素相关疾病的方法,该方法包含向有需要的受试者施用有效量的包含阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐及如本文所公开的该SGLT-2抑制剂的医药组合物;及

[0232] • 治疗该等内皮素相关疾病的方法,该方法包含向有需要的受试者(优选为人类)施用有效量的如本文所公开的该SGLT-2抑制剂,其与有效量的阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐组合施用。

[0233] 46) 另一实施例涉及阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其用于以下的方法

[0234] • 减少流体滞留及/或降低需要ERA的受试者(优选为人类)的充血性心脏衰竭的风险,该方法包含向该受试者施用有效量的阿普昔腾坦,其中阿普昔腾坦与如本文所公开的SGLT-2抑制剂组合施用,其中如实施例1)至45)中任一项的特征在细节上作必要修改后应用;

[0235] • 减少体积消耗及/或标准化血液黏度及/或降低需要SGLT-2抑制剂的受试者(尤其诸如诊断患有2型糖尿病及/或DKD的受试者)(优选为人类)的下部肢端截肢的风险,该方法包含向该受试者施用有效量的如本文所公开的该SGLT-2抑制剂,其中该SGLT-2抑制剂与有效量的阿普昔腾坦组合施用,其中如实施例1)至45)中任一项的特征在细节上作必要修改后应用;

[0236] • 保护肾及/或改善肾血流动力学及/或降低需要SGLT-2抑制剂的受试者(尤其诸如诊断患有2型糖尿病及/或DKD的受试者)(优选为人类)的急性肾衰竭的风险,该方法包含向该受试者施用有效量的如本文所公开的该SGLT-2抑制剂,其中该SGLT-2抑制剂与有效量的阿普昔腾坦组合施用,其中如实施例1)至45)中任一项的特征在细节上作必要修改后应用;

[0237] • 降低受试者(优选为人类)的血压,该方法包含向受试者施用有效量的阿普昔腾坦,其中阿普昔腾坦与如本文所公开的SGLT-2抑制剂组合施用,其中如实施例1)至45)中任一项的特征在细节上作必要修改后应用;

[0238] • 减少受试者(优选为人类)的血糖含量,该方法包含向该受试者施用有效量的阿普昔腾坦,其中阿普昔腾坦与如本文所公开的SGLT-2抑制剂组合施用,其中如实施例1)至45)中任一项的特征在细节上作必要修改后应用;及/或

[0239] • 预防或治疗如本文所定义的内皮素相关疾病,该方法包含向该受试者施用有效量的如本文所公开的该SGLT-2抑制剂,其中该SGLT-2抑制剂与有效量的阿普昔腾坦组合施用,其中如实施例1)至45)中任一项的特征在细节上作必要修改后应用;其中该SGLT-2抑制剂对钠再吸收的有益效果始终不受阿普昔腾坦影响。

[0240] 47) 本发明的另一方面涉及阿普昔腾坦或其医药学上可接受的盐,其用于治疗由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD[尤其1至4期CKD,特别地3期CKD](DKD)[包括与血清肌酐及/或蛋白尿升高相关的[尤其与这些期的CKD对应的]糖尿病性肾病变];其中在一子实施例中,该用途尤其用于治疗诊断患有2型糖尿病的患者[特别地,另外存在高血压的病史的该等患者]的该DKD,其中尤其阿普昔腾坦降低DKD的进展速率,其中该降低的进展速率可尤其由eGFR减少、末期肾病(ESKD)的事件减少或肾死亡的事件减少表现;

[0241] 其中阿普昔腾坦以单一疗法;或(优选)以与SGLT-2抑制剂及/或如先前所定义的常规背景疗法(或第一线疗法)组合/协同疗法[同时、分开或在一段时间内(尤其同时)实现]的形式使用;

[0242] • 其中该阿普昔腾坦以如实施例5)或6)及其各个子实施例5(i)、5(ii)、5(iii)、6(i)、6(ii)、6(iii)、6(iv)、6(v)、6(vi)或6(vii)中所定义的适合的医药学上有效的单位剂型施用;[尤其以适于经口施用每天1mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg;(尤其10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg;特别地12.5mg、25mg或50mg)的阿普昔腾坦的单位剂型施用];

[0243] • 其中若该SGLT-2抑制剂存在,则其尤其如实施例7)或8)中所定义;其中该SGLT-2抑制剂尤其以如实施例7)或8)及其子实施例8(i)、8(ii)、8(iii)、8(iv)、8(v)、8(vi)或8(vii)中所定义的适合的医药学上有效的单位剂型施用;

[0244] • 其中若该常规背景疗法存在,则其尤其如实施例9)及其子实施例中所定义;其中该常规背景疗法尤其以如实施例9)及其子实施例9(i)、9(ii)或9(iii)中所定义的适合的医药学上有效的单位剂型施用;

[0245] 且其中该常规背景疗法为适合的,优选指定(亦即,经诸如FDA或EMA的国家健保局(national health authority)批准)该常规背景疗法用于根据此实施例治疗该DKD。

[0246] 本发明的特定实施例描述于以下实例中,该等实例用于更详细地说明本发明而不得以任何方式限制其范围。

[0247] 实验程序

[0248] 缩写:

[0249] 本说明书及实例通篇使用以下缩写:

[0250] Ac                      乙酰基

[0251] AcOH                    乙酸

[0252]	aq.	水溶液
[0253]	DCM	二氯甲烷
[0254]	DMSO	二甲亚砜
[0255]	EtOAc	乙酸乙酯
[0256]	eq.	当量
[0257]	FTIR	傅里叶变换红外光谱法或光谱
[0258]	HPLC	高效液相层析
[0259]	iPrOAc	乙酸异丙酯
[0260]	MeOH	甲醇
[0261]	MIBK	甲基异丁基酮
[0262]	org.	有机的
[0263]	rt	室温
[0264]	THF	四氢呋喃
[0265]	vol.	体积
[0266]	w/w	重量/重量比
[0267]	wt.	重量单位
[0268]	XRPD	X射线粉末绕射
[0269]	实例	
[0270]	获得XRPD图的方法	

[0271] 本文所述的固体形式的所有XRPD图已如下文所述获得。在配备有以反射模式(偶合 $2\theta/\theta$ )操作CuK $\alpha$ 辐射的Lynxeye检测器的Bruker D8先进X射线绕射仪上收集X射线粉末绕射图。通常,在40kV/40mA下操作X射线管。在 $2\theta$ 的 $3-50^\circ$ 扫描范围内应用 $0.02^\circ$  ( $2\theta$ ) 步长及76.8秒步骤时间。将发散狭缝设定成固定0.3。将粉末略微压入深度0.5mm的硅单晶样品固持器中,且在量测期间在样品自身平面内使其旋转。使用组合的Cu K $\alpha$ 1及K $\alpha$ 2辐射而非K $\alpha$ 2汽提报导绕射资料。如本文所提供的 $2\theta$ 值的精确度在 $\pm 0.1-0.2^\circ$ 范围内,其一般为已知记录的X射线粉末绕射图的情况。

[0272] 实例1:形式A:

[0273] 1.1.3L双夹套反应器装有5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6氟嘧啶(100g,0.213mol,1eq.)、磺酰胺(40.9g,0.425mol,2.0eq.)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(147g,1.06mol,5eq.)及掺杂有水(2mL,0.111mol,0.5eq.)的DMSO(500mL,5vol.)。将异质混合物在大约3h期间加热至70℃,此时间后观测到完全转化。冷却至20℃后,过滤移除大部分无机盐物质。滤饼用EtOAc/iPrOAc 1:1(300mL,3vol.)洗涤。顶部有一层炭(20g,0.2wt.)的硅藻土(100g,1wt.)用EtOAc/iPrOAc 1:1(500mL,5vol.)预处理(滤液丢弃)。反应混合物经此滤饼过滤且用EtOAc/iPrOAc 1:1(300mL,3vol.)冲洗。随后添加1M NaOAc水溶液(500mL,0.5mol,2.3eq,5vol.)同时将温度保持在25-35℃。用EtOAc/iPrOAc 1:1(500mL,5vol.)第二次洗涤水相。在25-30℃下在1h期间向水相中添加1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(200mL,0.2mol,1eq.,2vol.)。结晶在pH 8.5-8.0下开始。粗产物过滤出为XRPD图形式K(DMSO溶合物)或形式A及形式K的混合物。其用水(2×1000mL,2×10vol.)洗涤两次。在rt下在水(1000mL,10vol.)中浆化固体3h。将固体过滤出且在rt下在水(1000mL,10vol.)中第二次浆化3h。用水(1000mL,10vol.)洗涤后,

在40℃下在真空中干燥纯产物,得到呈白色至灰白色固体状的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺(75g,产率65%,XRPD图形式A)。

[0274] 1.2.反应器(200L赫史特合金(Hastelloy))装有5-(4-溴苯基)-4-(2-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)乙氧基)-6氟嘧啶(24.2kg,51.5mol)、磺酰胺(9.7kg,100.9mol,1.96eq.)、碳酸钾(35.5kg,256.9mol,5.0eq.)、DMSO(133kg,5vol.)及水(490g,27.2mol,0.53eq.)。将反应器的内含物加热至70-75℃。通过HPLC的监测展示在4小时内的完全转化。将内含物冷却至20-25℃,且将固体离心出。各负载用EtOAc/iPrOAc 1:1(65kg,3vol.)洗涤。将滤液再装入反应器中,且添加炭(2.4kg,10%w/w)及Celite®(4.8kg,20%w/w)。将内含物在15-20℃下搅动1h且经筒式过滤器过滤回反应器中。过滤器用EtOAc/iPrOAc 1:1(43kg,2vol.)冲洗。经2h添加NaOAc(8%水溶液)(124kg,5vol.),保持温度低于25℃。在相分离之后,在20-25℃下用EtOAc/iPrOAc 1:1(109kg,5vol.)洗涤水层。经2小时将硫酸(5%水溶液;64L,32.6mol,0.63eq.)在25-30℃下添加至水层以达至pH 6.4。随后将内含物冷却至15-20℃保持1h。将固体滤出,且用水(2×24L,2×1vol.)洗涤两次。在15-20℃下经3小时在水(2×242kg,2×10vol.)中浆化固体两次,各过滤且干燥,得到呈白色固体状的5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺(21.6g,产率77%,XRPD图形式A)。

[0275] 实例2:形式C:

[0276] 将溶解于50mg/mL下的THF中的0.2mL的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺的储备溶液分配成3小瓶。在来自Hettich AG (Bäich, Switzerland)的在35℃及200mbar下操作的Combicaner装置中蒸发溶剂90min。紧接着在其之后对第一小瓶添加0.015mL的MeOH,对第二小瓶添加EtOH且对第三小瓶添加iPrOH,且使小瓶封闭静置3天。对于此等溶剂中的各者,获得呈形式C的{5-(4-溴-苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-磺酰胺的固体残余物。

[0277] 实例3:ACT-132577锭剂:

[0278] 各自含有50mg的ACT-132577的锭剂可使用湿式造粒制程制备。锭剂组成为以下:

ACT-132577锭剂(250 mg)			
材料(化学名称)		毫克/锭剂	重量%/锭剂
[0279]	ACT-132577 (如本文所述, 无定形, 固体形式A或固体形式C)	50.00	20.00
	微晶纤维素	61.50	24.60
	乳糖(200M)	122.25	48.90
	羟丙基纤维素	5.50	2.20

[0280]		交联羧甲纤维素钠	4.50	1.80
		水	qs	qs
	颗粒外	交联羧甲纤维素钠	5.00	2.00
		硬脂酸镁	1.25	0.50
	总计		250.00	100.00

[0281] qs=足量

[0282] 优选地,ACT-132577形式A(如本文所述)将用于制备锭剂。

[0283] 实例4:ACT-132577锭剂:

[0284] 实例3的锭剂可用一层Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA(涂层制造商:Biogrand)涂布。

[0285] 实例5:ACT-132577锭剂:

[0286] 各自含有50mg的ACT-132577的锭剂可使用湿式造粒制程制备。锭剂组成为以下:

[0287]

ACT-132577锭剂(250 mg)			
材料(化学名称)		毫克/锭剂	重量%/锭剂
颗粒内	ACT-132577 (如本文所述, 无定形, 固体形式A或固体形式C)	50.00	20.00
	微晶纤维素	61.25	24.50
	乳糖(200M)	122.50	49.00
	羟丙基纤维素	5.00	2.00
	交联羧甲纤维素钠	5.00	2.00
	水	qs	qs
颗粒外	交联羧甲纤维素钠	5.00	2.00
	硬脂酸镁	1.25	0.50
总计		250.00	100.00

[0288] qs=足量

[0289] 优选地,ACT-132577形式A(如本文所述)将用于制备锭剂。

[0290] 实例6

[0291] 实例5的锭剂可用一层Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA(涂层制造商:Biogrand)涂布。

[0292] 实例7:ACT-132577锭剂:

[0293] 各自含有12.5mg的ACT-132577的锭剂可使用湿式造粒制程制备。

[0294] 锭剂组成为以下:



[0295]

ACT-132577锭剂(100 mg)			
材料(化学名称)		毫克/锭剂	重量%/锭剂
颗粒内	ACT-132577 (如本文所述, 无定形, 固体形式A或固体形式C)	12.50	12.50
	微晶纤维素	27.00	27.00
	乳糖(200M)	54.00	54.00
	羟丙基纤维素	2.00	2.00
	交联羧甲纤维素钠	2.00	2.00
	水	qs	qs
颗粒外	交联羧甲纤维素钠	2.00	2.00
	硬脂酸镁	0.50	0.50
总计		100.00	100.00

[0296] qs=足量

[0297] 优选地, ACT-132577形式A (如本文所述) 将用于制备锭剂。

[0298] 实例8: ACT-132577锭剂:

[0299] 实例7的锭剂可用一层Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA (涂层制造商: Biogrand) 涂布。

[0300] 实例9: ACT-132577锭剂:

[0301] 各自含有12.5mg的ACT-132577的锭剂可使用湿式造粒制程制备。

[0302] 锭剂组成为以下:

[0303]

ACT-132577锭剂(100 mg)			
材料 (化学名称)		毫克/锭剂	重量%/锭剂
颗粒内	ACT-132577 (如本文所述, 无定形, 固体形式A或固体形式C)	12.50	12.50
	微晶纤维素	27.50	27.50
	乳糖(200M)	53.50	53.50
	羟丙基纤维素	2.20	2.20
	交联羧甲纤维素钠	1.80	1.80
	水	qs	qs
颗粒外	交联羧甲纤维素钠	2.00	2.00
	硬脂酸镁	0.50	0.50
总计		100.00	100.00

[0304] qs=足量

[0305] 优选地, ACT-132577形式A (如本文所述) 将用于制备锭剂。

[0306] 实例10: ACT-132577锭剂:

[0307] 实例9的锭剂可用一层Aquapolish®白色MS或Aquapolish®白色PVA (涂层制造商: Biogrand) 涂布。

[0308] 晶体形式的特性

[0309] 实例11:在室温下储存

[0310] (如根据以上实例1获得的)化合物的形式A晶体的样品已在20-25℃的温度下在92%相对湿度下储存2个月。在2个月末对样品进行的X射线粉末绕射展示样品仍仅由化合物的形式A晶体组成。在以上条件下储存8周后获得相同结果。储存8周后样品的HPLC控制峰面积%无显著变化,亦即在该等条件下未观测到显著降解。

[0311] 实例12:吸湿性

[0312] 如通过重量蒸气吸附(gravimetric vapor sorption,GVS)所测定,将形式A视为略微吸湿性。在40%r.h.至80%r.h.的第一循环中如根据实例1获得的样品的质量增加对应于0.4%。在95%r.h.下,2.2%水分以可逆方式吸收而在干燥后无滞后。

[0313] ACT-132577的治疗性用途的实例

[0314] 治疗效果可在多个动物模型中模型化。举例而言,自发性高血压大鼠(SHR)为遗传性高血压的最广泛使用的动物模型。其特征在中风损坏、胰岛素耐药性症候群及肾损伤增加。肾损伤包含小动脉损坏、肾小球损害及蛋白尿。因此,SHR模型可用于仿真与若干风险因素,亦即高血压、胰岛素耐药性及肾衰竭相关的心血管病况(M.A.Poteza等人Am J Physiol Heart Circ Physiol(2005)289:H813-H822;L.G.Feld等人Kidney International(1981),20,606-614)。Dahl盐敏感性大鼠及DOCA盐大鼠为与盐皮质素受体强刺激(DOCA盐模型)或盐皮质素受体低/中等刺激(Dahl盐模型)相关的盐敏感性高血压的模型。两种模型的特征在于高血压、内皮细胞功能不良、涉及心脏、脑及肾的终端器官损坏(Y.M.Pinto等人Cardiovascular Research 1998,39,77-88)。

[0315] 实例A:ACT-132577在Dahl盐敏感性大鼠中的急性效果:

[0316] ACT-132577对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果可借助于在有意识的雄性高血压Dahl盐敏感性大鼠(下文称为“Dahl-S大鼠”-在Rapp,Hypertension(1982),4,753-763中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0317] 通过在饮用水中提供1%氯化钠在Dahl-S大鼠中诱发血压升高。针对媒介物(7.5%明胶水溶液)使用6-7只Dahl-S大鼠的组,且测试各剂量的ACT-132577(0.3、1、3、10、30、100及300mg/kg)。相对于给药的前24h的时段,针对单独的动物计算ACT-132577对HR及MAP的作用。关于MAP获得的结果(最大MAP降低量在连续6小时内观测到)概述于图3中(数据呈现为平均值±平均值的标准误差)。总之,在Dahl-S大鼠中,10mg/kg的剂量的ACT-132577使MAP降低了 $19 \pm 4$  mm Hg。与MAP相比,HR不受影响。

[0318] 实例B:ACT-132577在脱氧皮质酮乙酸盐大鼠中的急性效果:

[0319] ACT-132577对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果可借助于在有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠(下文称为“DOCA大鼠”-在Gavras等人,Circ.Res.(1975),36,300-309中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0320] 在DOCA盐大鼠中,高血压由单侧肾切除、植入盐皮质素类似物DOCA的丸剂及在饮用水中提供1%氯化钠的组合诱发。针对媒介物(7.5%明胶水溶液)使用6-11只DOCA盐大鼠的组,且测试各剂量的ACT-132577(0.3、1、3、10、30、100及300mg/kg)。相对于给药之前24h的时段,针对单独的动物计算ACT-132577对HR及MAP的作用。关于MAP获得的结果(最大MAP降低量在连续6小时内观测到)概述于图4中(数据呈现为平均值±平均值的标准误差)。总

之,在DOCA盐大鼠中,10mg/kg的剂量的ACT-132577使MAP降低了 $29 \pm 6$  mm Hg。与MAP相比,HR不受影响。

[0321] 实例C:ACT-132577在自发性高血压大鼠中的急性效果:

[0322] ACT-132577对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果可借助于在有意识的雄性自发性高血压大鼠(下文称为“SHR”-Atanur等人,Genome Res. (2010),20,791-803中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0323] 针对媒介物(7.5%明胶水溶液)使用4-6只SHR的组,且测试各剂量的ACT-132577(1、3、10、30、100及300mg/kg)。相对于给药之前24h的时段,针对单独的动物计算ACT-132577对HR及MAP的作用。关于MAP获得的结果(最大MAP降低量在连续6小时内观测到)概述于图5中(数据呈现为平均值 $\pm$ 平均值的标准误差)。总之,在SHR中,100mg/kg的剂量的ACT-132577使MAP降低了 $18 \pm 4$  mm Hg。与MAP相比,HR不受影响。

[0324] 实例D:单独或与缬沙坦组合的ACT-132577在自发性高血压大鼠中的急性效果:

[0325] 以100mg/kg的单次剂量经口施用的ACT-132577对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果(其中ACT-132577单独或与以10mg/kg的单次剂量经口施用的缬沙坦组合使用)可借助于在有意识的雄性自发性高血压大鼠(下文称为“SHR”-Atanur等人,Genome Res. (2010),20,791-803中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0326] 针对此测试使用每治疗组6只SHR。关于MAP获得的结果概述于图6中,其中各数据点呈现为6小时的平均值(NB:两种药物的组合的期望累加作用,称作“预测累加作用”通过累加分开施用各化合物后获得的血压值的减少量来计算);媒介物(7.5%明胶水溶液)治疗对MAP或HR无效果,且因此图式中不展现所获得结果。简言之,共同施用ACT-132577及缬沙坦使MAP减少超过预测(经计算)值,表明两个分子之间的协同作用。与MAP相比,在治疗组中的任一者中HR不受影响。

[0327] 实例E:单独或与缬沙坦组合的ACT-132577在脱氧皮质酮乙酸盐大鼠中的急性效果:

[0328] 以10mg/kg的单次剂量经口施用的ACT-132577对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果(其中ACT-132577单独或与以30mg/kg的单次剂量经口施用的缬沙坦组合使用)可借助于在有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠(下文称为“DOCA盐大鼠”-Gavras等人,Circ.Res. (1975),36,300-309中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0329] 在DOCA盐大鼠中,高血压由单侧肾切除、植入盐皮质素类似物DOCA的丸剂及在饮水中提供1%氯化钠的组合诱发。针对此测试,使用每治疗组7-8只DOCA盐大鼠。关于MAP获得的结果概述于图7中,其中各数据点呈现为6小时的平均值(NB:两种药物的组合的期望累加作用,称作“预测累加作用”通过累加分开施用各化合物后获得的血压值的减少量来计算);媒介物(4%明胶水溶液)治疗对MAP或HR无效果,且因此图式中不展现所获得结果。简言之,共同施用ACT-132577及缬沙坦使MAP减少超过预测(经计算)值,表明两个分子之间的协同作用。与MAP相比,在治疗组中的任一者中HR不受影响。

[0330] 实例F:单独或与依那普利组合的ACT-132577在自发性高血压大鼠中的急性效果:

[0331] 以100mg/kg的单次剂量经口施用的ACT-132577对血压,尤其对平均动脉血压(下

文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果(其中ACT-132577单独或与以3mg/kg的单次剂量经口施用的依那普利组合使用)可借助于在有意识的雄性自发性高血压大鼠(下文称为“SHR”-Atanur等人,Genome Res.(2010),20,791-803中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0332] 针对此测试使用每治疗组7只SHR。关于MAP获得的结果概述于图8中,其中各数据点呈现为6小时的平均值(NB:两种药物的组合的期望累加作用,称作“预测累加作用”通过累加分开施用各化合物后获得的血压值的减少量来计算);媒介物(4%明胶水溶液)治疗对MAP或HR无效果,且因此图式中不展现所获得结果。简言之,共同施用ACT-132577及依那普利使MAP减少超过预测(经计算)值,表明两个分子之间的协同作用。与MAP相比,在治疗组中的任一者中HR不受影响。

[0333] 实例G:单独或与氨氯地平组合的ACT-132577在脱氧皮质酮乙酸盐大鼠中的急性效果:

[0334] 以10mg/kg的单次剂量经口施用的ACT-132577对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果(其中ACT-132577单独或与以1mg/kg的单次剂量经口施用的氨氯地平组合使用)可借助于在有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠(下文称为“DOCA盐大鼠”-Gavras等人,Circ.Res.(1975),36,300-309中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0335] 在DOCA盐大鼠中,高血压由单侧肾切除、植入盐皮质素类似物DOCA的丸剂及在饮水中提供1%氯化钠的组合诱发。针对此测试,使用每治疗组6-8只DOCA盐大鼠。关于MAP获得的结果概述于图9中,其中各数据点呈现为6小时的平均值(NB:两种药物的组合的期望累加作用,称作“预测累加作用”通过累加分开施用各化合物后获得的血压值的减少量来计算);媒介物(4%明胶水溶液)治疗对MAP或HR无效果,且因此图式中不展现所获得结果。简言之,共同施用ACT-132577及氨氯地平使MAP减少超过预测(经计算)值,表明两个分子之间的协同作用。与MAP相比,在治疗组中的任一者中HR不受影响。

[0336] 实例H:ACT-132577在脱氧皮质酮乙酸盐大鼠中的急性效果:

[0337] 1、10及100毫克/千克/天的剂量的ACT-132577的重复给药尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的慢性效果可在有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠(下文称为“DOCA盐大鼠”-Gavras等人,Circ.Res.(1975),36,300-309中参见关于此模型的细节)中评估。在DOCA盐大鼠中,高血压由单侧肾切除、植入盐皮质素类似物DOCA的丸剂及在饮水中提供1%氯化钠的组合诱发。用ACT-132577治疗的DOCA盐大鼠的结果可与针对韦斯大鼠或针对仅接受媒介物(4%明胶水溶液)的DOCA盐大鼠获得的结果进行比较。

[0338] a) 关于MAP获得的结果概述于图10中,其中各数据点呈现为24小时的平均值。针对5个测试组中的各者使用6只大鼠(韦斯对照大鼠(图10中的底线),DOCA盐对照大鼠(图10中的顶线)及接受重复施用1、10及100毫克/千克/天的剂量的ACT-132577的DOCA盐大鼠(分别为图10中的自顶部的第二线至第三线))。简言之,经4周经口施用ACT-132577剂量相依性地减少MAP的DOCA盐诱发的增量而不改变HR。

[0339] b) 关于肾血管耐药性获得的结果概述在图11中,其中:

[0340] ◆DOCA 2w表示DOCA盐大鼠恰好在开始用ACT-132577治疗的前处死;且

[0341] ◆“\*”符号在依序使用一种方式ANOVA及Newmal-Keuls多重比较事后测试时表示统计显著性因子 $p < 0.05$ 。

[0342] 总之,基于此等测试,长期向DOCA盐大鼠经口施用ACT-132577剂量相依性地增大肾血流且降低肾血管耐药性。如通过N端脑利尿钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NTproBNP)的血浆浓度剂量相依性减少表明,ACT-132577亦往往会减少左心室肥大,

[0343] 实例I:单独或与ACE抑制剂或ARB组合的ACT-132577在糖尿病的动物模型中的作用:

[0344] ACT-132577的作用可在糖尿病性啮齿动物模型(就此而言,参见以下参考文献中所述的模型:Sen等人,Life Sci. (2012), 91(13-14), 658-668;Janiak等人, Eur. J. Pharmacol. (2006), 534, 271-279;及Iglarz等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. (2008), 327(3), 736-745)中评估。尤其是,可研究单独或呈组合形式的ACT-132577对葡萄糖耐受性、胰岛素血症及终端器官损坏的作用。终端器官损坏包括:血管功能、肾功能(例如,蛋白尿)、心肌功能及重塑及受糖尿病影响的任何其他靶器官(例如,眼球)。

[0345] 实例J:ACT-132577对流体滞留的作用的评估

[0346] 血球比容(Hct)或血红素减少继发于血浆体积增大,且可用作流体滞留的标记。通过向雄性韦斯大鼠管饲施用单次经口剂量的ACT 132577(1-30mg/kg)或媒介物(明胶)。施用后二十四小时,在异氟醚诱发的麻醉下对舌下血液进行取样。使用血液学分析仪来量测血球比容。在此分析中ACT-132577对血球比容(Hct)无影响,表明对流体滞留的不利条件较低(图12)。

[0347] 实例K:血容比量测,单独或与ACT-132577组合的SGLT-2抑制剂的作用

[0348] 八至12周龄的雄性韦斯大鼠[健康或患病(链脲佐菌素(streptozotocin)糖尿病性大鼠)或在利尿剂治疗(环利尿剂,例如,呋喃苯胺酸)下]根据其体重及基线血容比(Hct)以分层无规方式分成组( $n=12$ )。以30mg/kg的剂量(卡格列净)每天经口施用SGLT-2抑制剂(例如,卡格列净)一周。随后,通过管饲施用相同剂量的SGLT-2抑制剂及ACT-132577(1至30mg/kg)或媒介物(明胶)的组合, $n=6$ /组。在异氟醚诱发的麻醉(Attane™, MINRAD INC. Buffalo, New York)下一周两次对舌下血液进行取样。血容比(Hct)、血红素(Hb)及红血球指数使用血液学分析仪(Coulter AcT, Beckman Coulter, Nyon, Switzerland及Advia 2120i, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Zurich, Switzerland)来测量。

[0349] 实例L:血压测量,单独或与ACT-132577组合的SGLT-2抑制剂的作用

[0350] 在异氟醚诱发的麻醉下以显微手术方式使自发性高血压大鼠(SHR)装配有植入在腹腔中的遥测压力传输器(Data Science International, Minnesota, USA)。简言之,压力导管插入主动脉中,在指向上游的肾动脉下方。将腹部闭合且将传输器缝合至腹部肌肉组织。使用Dataquest ART铂采集系统(4.36版)不断收集血压。通过管饲(每组 $n=4-7$ )施用单独或呈组合形式的药物(ACT-132577或SGLT2抑制剂)或媒介物。收缩性、平均及舒张性动脉压力及心率在5分钟时间间隔下收集直至血压曲线回至基线。

[0351] 结果:对MAP的最大作用概述于图13及14上。由于SGLT2抑制剂对血压发挥作用花费了若干天,因此首先用媒介物(5毫升/千克/天)或卡格列净(30毫克/千克/天)或依帕列净(30毫克/千克/天)治疗大鼠12天,随后再共同施用3天ACT-132577(30毫克/千克/天)。卡

格列净及依帕列净分别使MAP降低了 $-9 \pm 1$ 及 $-13 \pm 3$  mm Hg。资料证实ACT-132577在卡格列净或依帕列净顶部上施用时进一步分别使血压降低了 $-14 \pm 1$ 及 $-18 \pm 3$  mm Hg。血压的此等降低量类似于在媒介物顶部上施用ACT-132577而无卡格列净或依帕列净时获得的降低量(分别为 $-16 \pm 2$ 及 $-14 \pm 2$  mm Hg)。

[0352] 总之,基于这些结果,ACT-132577在与胰岛素耐药性相关的高血压的模型中与两种不同SGLT2抑制剂组合时至少维持其血液动力学功效。

[0353] 实例M:独立肾制备,单独或与ACT-132577组合的SGLT-2抑制剂的作用

[0354] 将来自健康或糖尿病性大鼠的肾移除且安装于灌注系统中以监测肾压力。处死雄性韦斯大鼠,暴露小腹且切除左肾及主要血管(主动脉、腔静脉、肾动脉及静脉)周围的脂肪组织。整块移除肾及相关血管,且使用inox插管(O.D.1mm,I.D.0.7mm,Hugo Sachs)插管肾静脉及随后的肾动脉,且用丝质缝合线固定。经插管的肾随后连接至配备有压力传感器(经灌注的肾设备2号,Hugo Sachs,Germany)的灌注系统。灌注缓冲剂为经改良的Krebs-Henseleit缓冲剂。初始灌注流速为2毫升/分钟,其随后递增地增大至5毫升/分钟。实验方案在灌注压力已稳定在15-25 mm Hg时进行。经由灌注储集器(200ml体积)将药物(SGLT2抑制剂、ACT-132577、其组合)施用至灌注缓冲剂,且不断记录压力。

[0355] 实例N:单独EXFORGE **HCT**<sup>®</sup>及与ACT-132577或螺内酯组合的EXFORGE **HCT**<sup>®</sup>在自发性高血压大鼠中的急性效果

[0356] 与ACT-132577或螺内酯组合的Exforge **HCT**<sup>®</sup>(亦即,缬沙坦/氨氯地平/氢氯噻嗪的固定剂量组合;分别适于缬沙坦/氨氯地平/氢氯噻嗪的1.6mg/kg/0.1mg/kg/0.25mg/kg的剂量)对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果可借助于在有意识的雄性自发性高血压大鼠(下文称为“SHR”-Atanur等人,Genome Res.(2010),20,791-803中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0357] 针对此测试使用每治疗组9只SHR。为匹配对此模型中的共同施用的药物的血压的最大作用,在经口施用Exforge **HCT**<sup>®</sup>mg/kg 3天后第3天经口施用100mg/kg阿普昔腾坦,且在第1天经口共同施用300mg/kg螺内酯与Exforge **HCT**<sup>®</sup>之后施用Exforge **HCT**<sup>®</sup>2天。关于MAP获得的结果概述于图15及16中,其中各数据点呈现为6小时的平均值。

[0358] 在添加于Exforge **HCT**<sup>®</sup>顶部上时,阿普昔腾坦或螺内酯进一步降低血压。然而,与螺内酯相比,阿普昔腾坦诱发较大血压降低。与MAP相比,在治疗组中的任一者中HR不受影响。

[0359] 实例O:单独EXFORGE **HCT**<sup>®</sup>及与ACT-132577或螺内酯组合的EXFORGE **HCT**<sup>®</sup>在脱氧皮质酮乙酸盐大鼠中的急性效果

[0360] 与各自以单次剂量经口施用的ACT-132577(10mg/kg)或螺内酯(300mg/kg)组合的Exforge **HCT**<sup>®</sup>(分别适于缬沙坦/氨氯地平/氢氯噻嗪的3.2mg/kg/0.2mg/kg/0.5mg/kg的剂量)对血压,尤其对平均动脉血压(下文称为“MAP”)及心率(下文称为“HR”)的急性效果可借助于在有意识的雄性高血压脱氧皮质酮乙酸盐大鼠(下文称为“DOCA盐大鼠”-Gavras等人,Circ.Res.(1975),36,300-309中参见关于此模型的细节)中的遥测评估。

[0361] 在DOCA盐大鼠中,高血压由单侧肾切除、植入盐皮质素类似物DOCA的丸剂及在饮

用水中提供1%氯化钠的组合诱发。针对此测试,使用每治疗组7-9只DOCA盐大鼠。关于MAP获得的结果概述于图17及18中,其中各数据点呈现为6小时的平均值。

[0362] 在Exforge **HCT**®顶部上添加时,10mg/kg阿普昔腾坦或300mg/kg螺内酯进一步降低血压。然而,与螺内酯相比,阿普昔腾坦诱发较大血压降低。与MAP相比,在治疗组中的任一者中HR不受影响。

[0363] 实例P:单独或与SGLT2抑制剂组合的ACT-132577在糖尿病性肾病的动物模型中的作用

[0364] 单独或与SGLT2抑制剂组合的ACT-132577的作用可在糖尿病性肾病的动物模型,诸如ZDF-1大鼠(Su等人Am J Nephrol. 2016年11月;44(5):339-353),一种具有肾损伤的糖尿病性啮齿动物模型中进行评估。尤其是,可研究单独或与SGLT2抑制剂组合的ACT-132577对血压、血糖及血液HbA1c、胰岛素血症及肾损坏的作用。肾损坏包括:蛋白尿、经由代谢笼的肾小球滤过率的量测、生物标记(例如Kim-1)、泌尿及血浆酮体及肌酐、肾的末端组织病理学检查(肾小球损坏、血管病变、纤维化)。

形式A

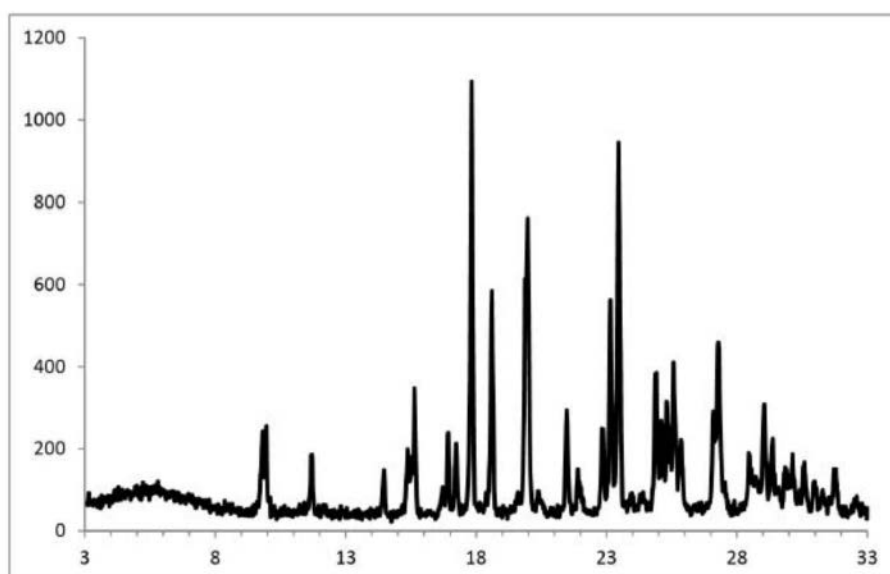


图1

形式C

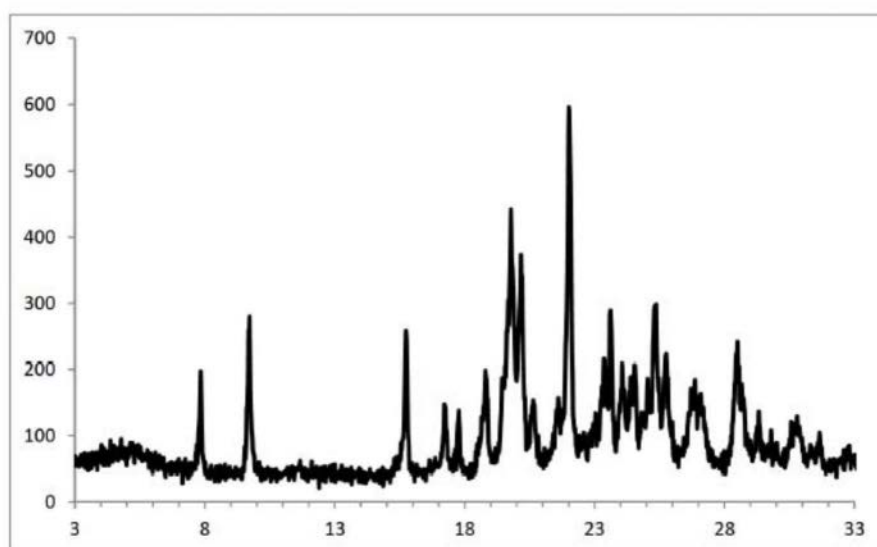


图2



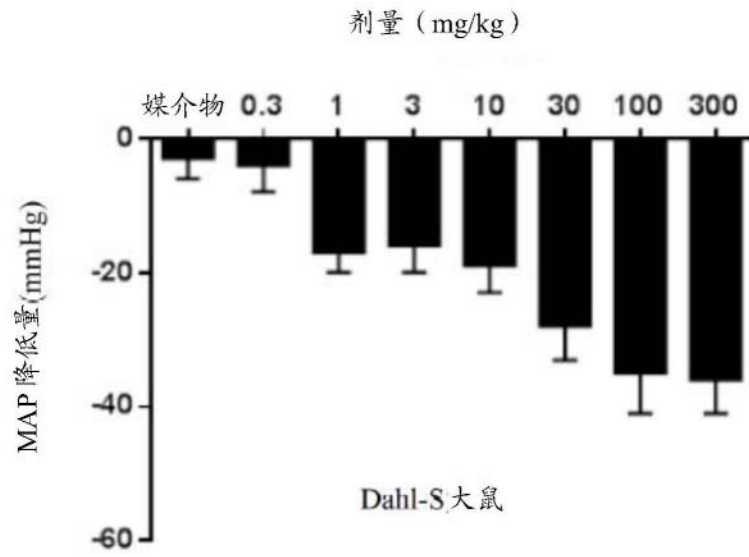


图3

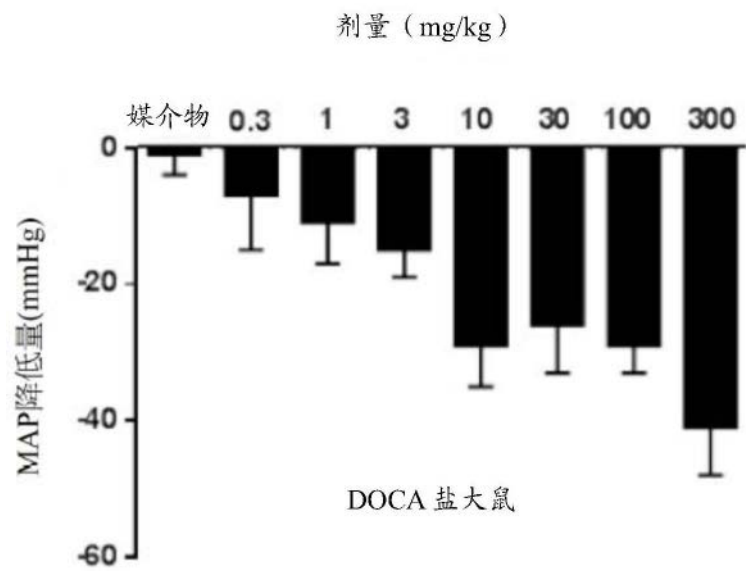


图4

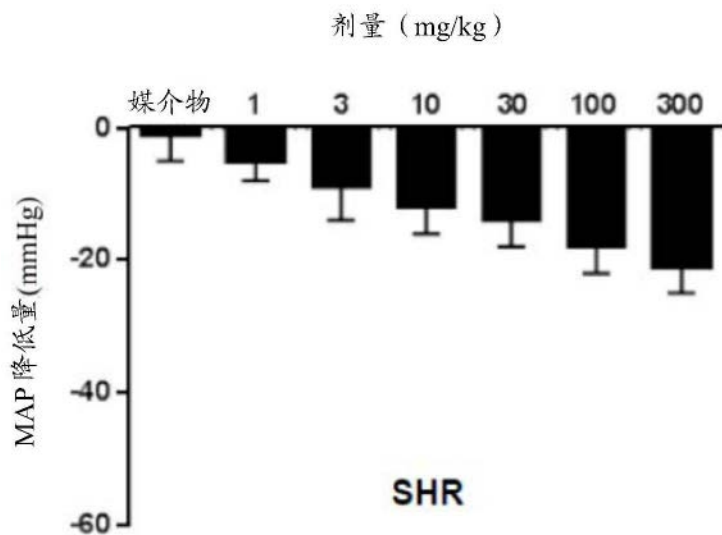


图5

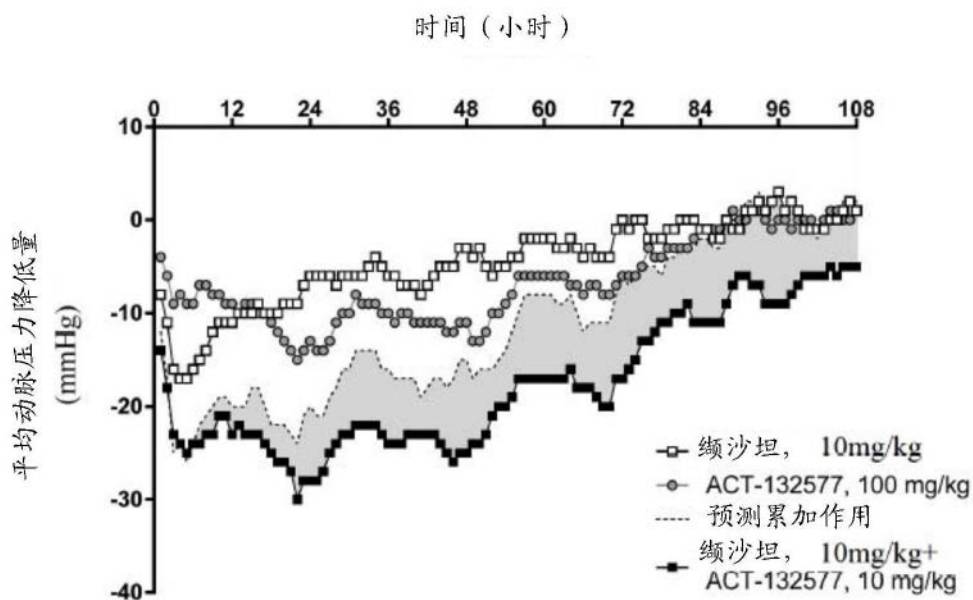


图6

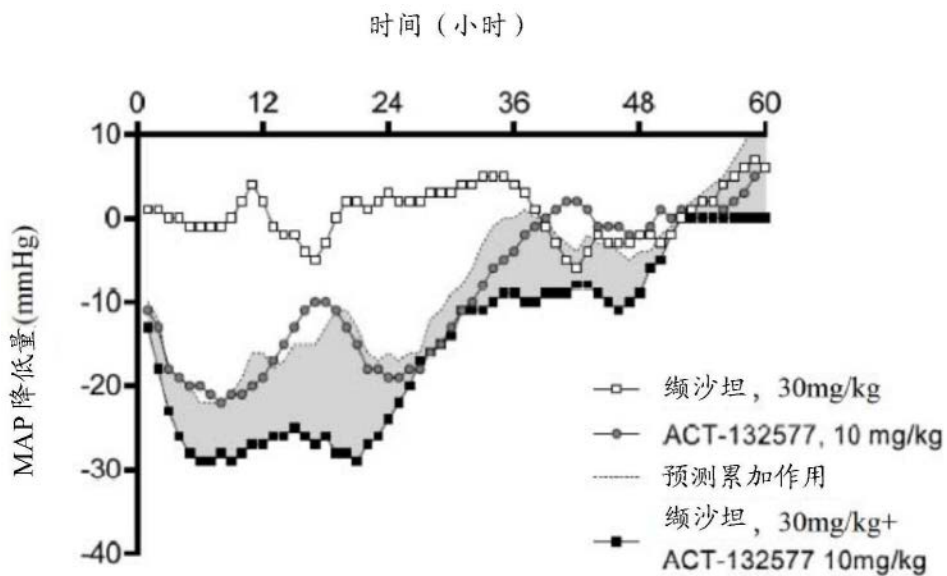


图7

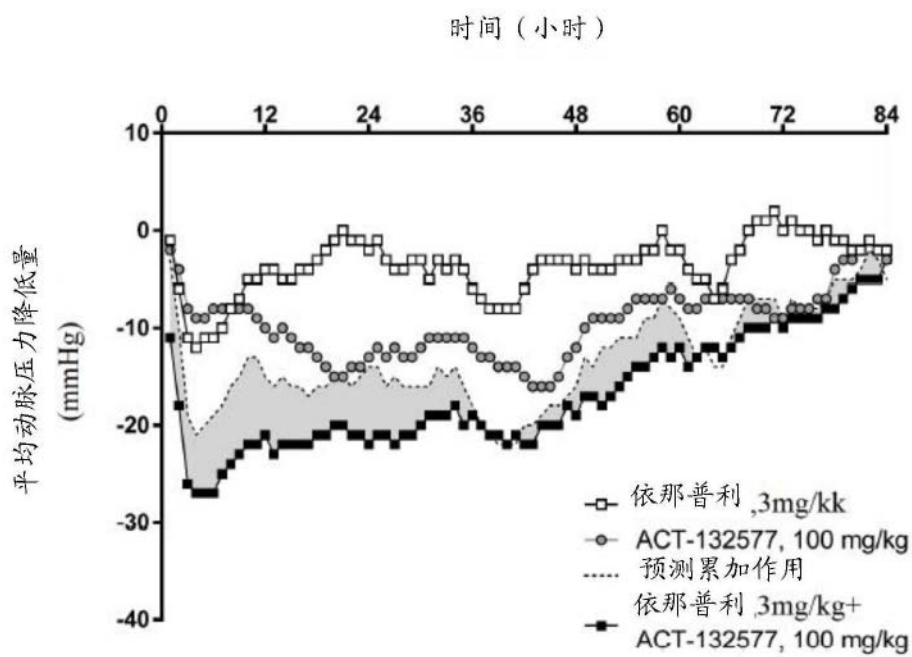


图8

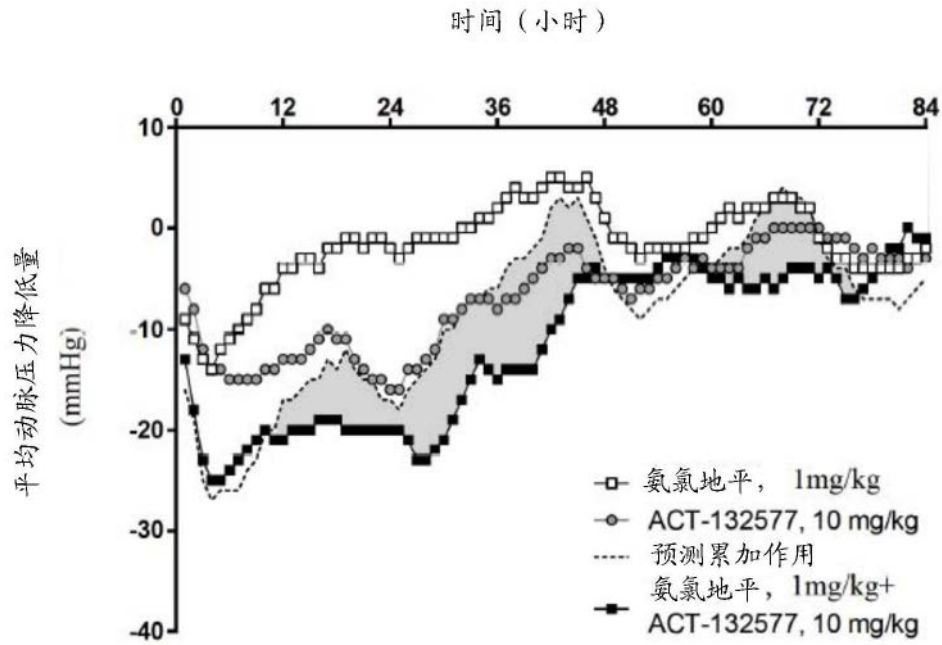


图9

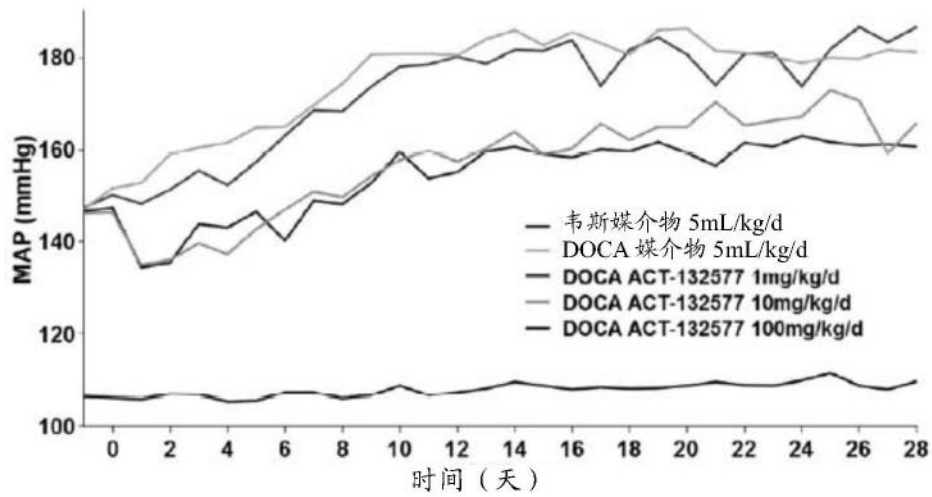


图10

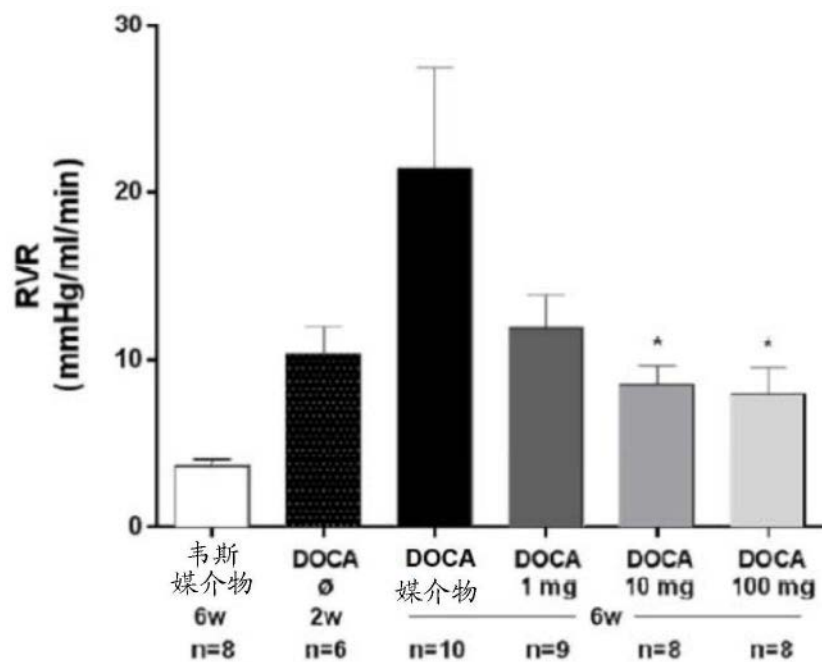


图11

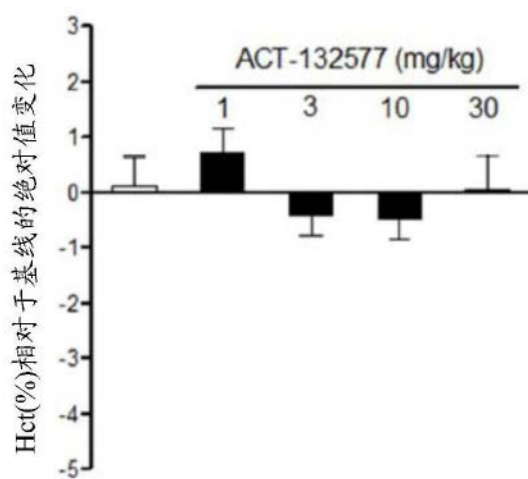


图12

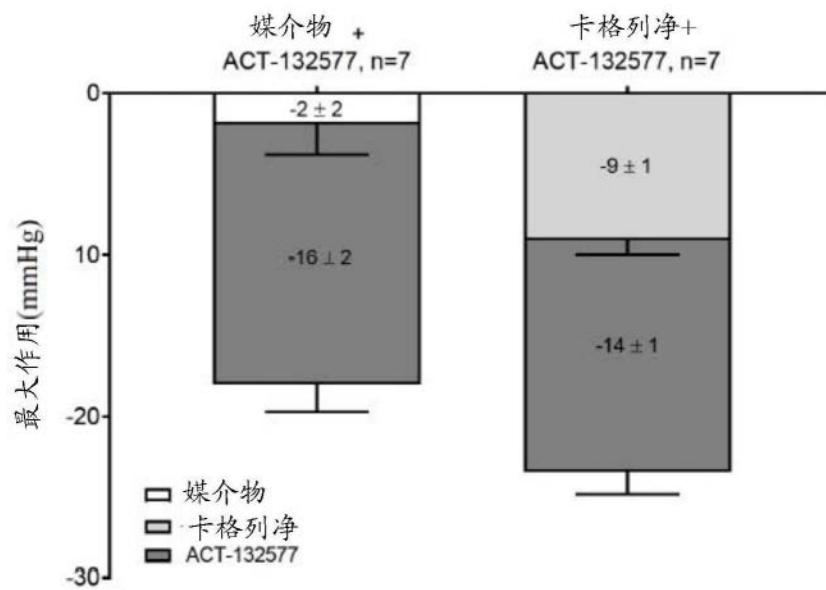


图13

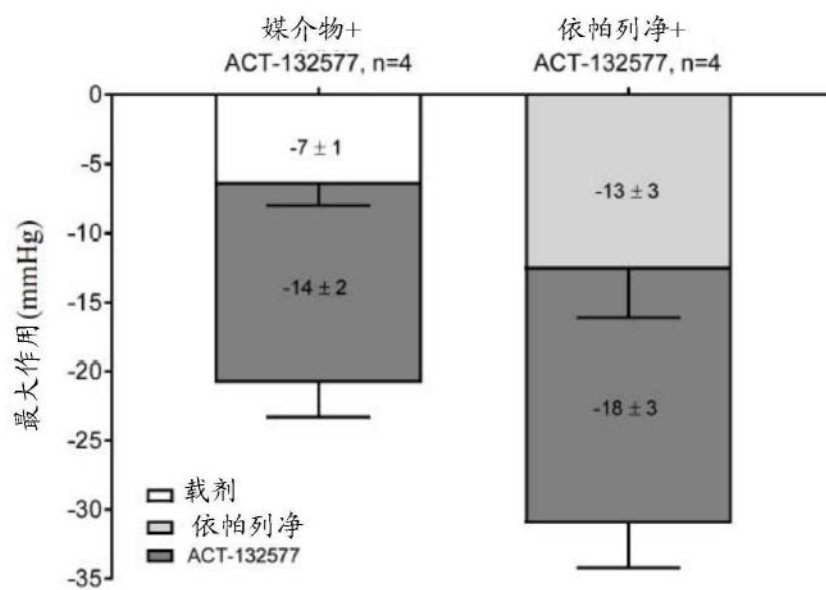


图14

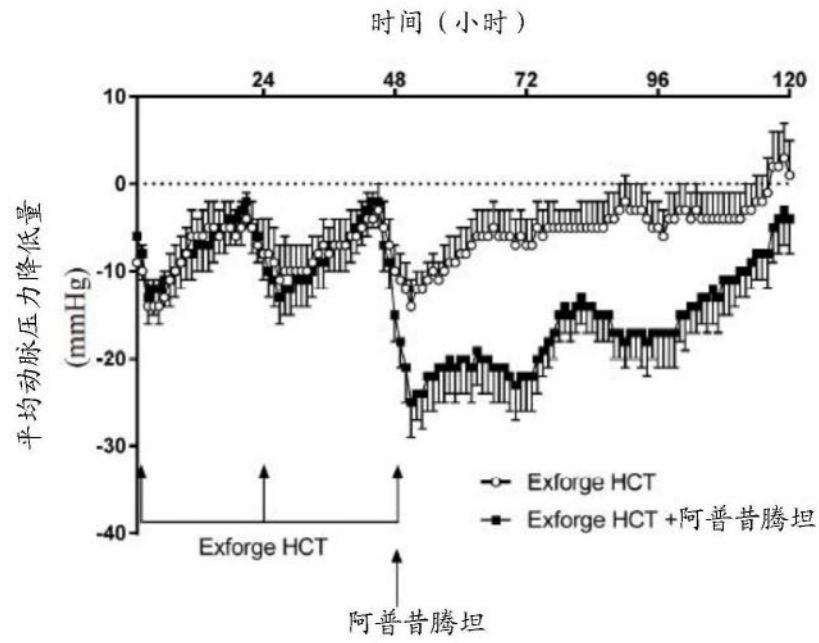


图15

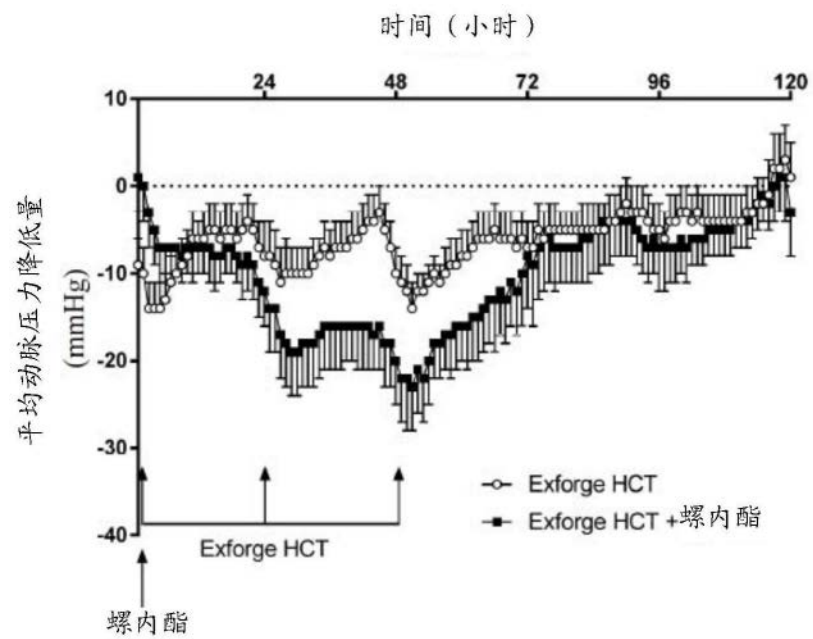


图16

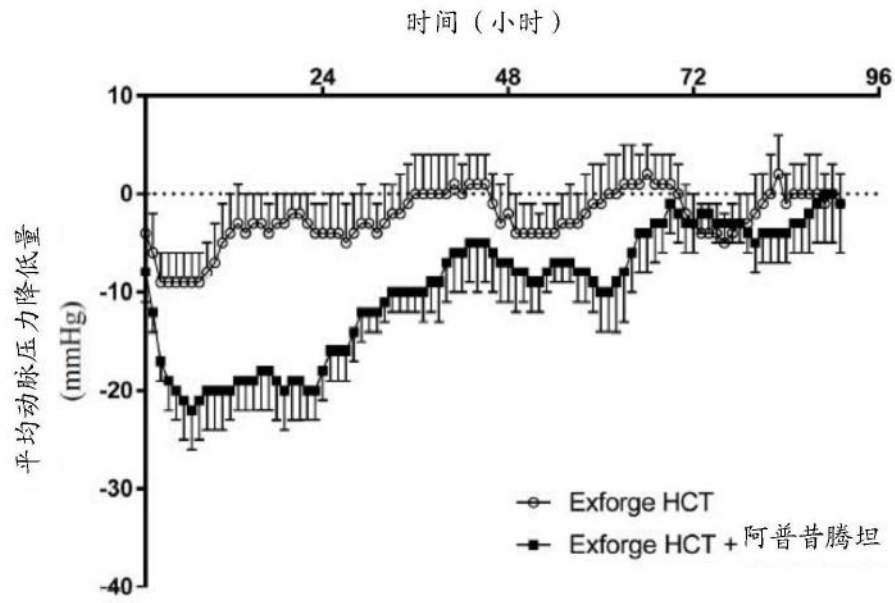


图17

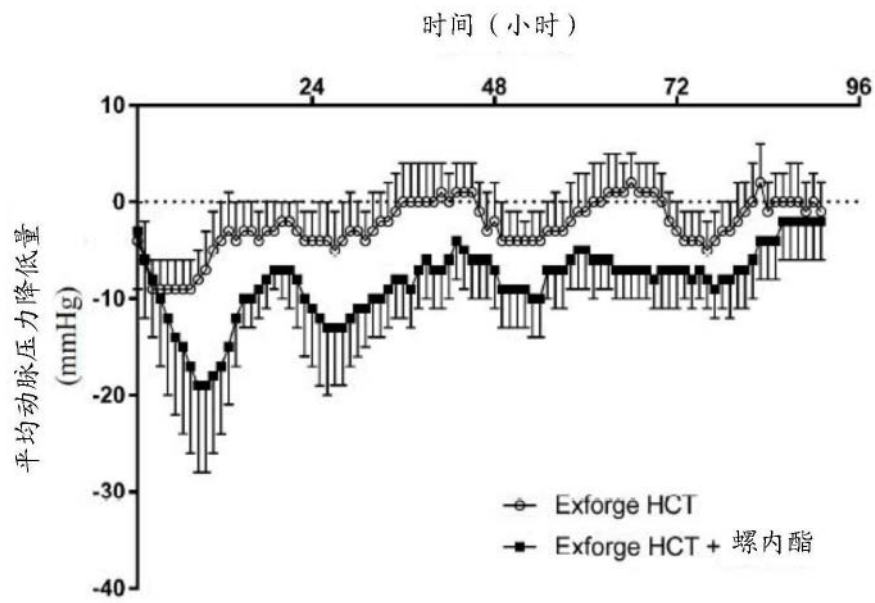


图18