



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112469398 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(21) 申请号 201980048634.5

(22) 申请日 2019.07.19

(30) 优先权数据

18185135.3 2018.07.24 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/069564 2019.07.19

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/020790 DE 2020.01.30

(71) 申请人 拜耳公司

地址 德国勒沃库森

申请人 拜耳医药股份有限公司

(72) 发明人 A·斯特罗耶 C·洛拜克

P·谢尔诺 T·雅各布

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 曲蕾 郭丹

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

权利要求书2页 说明书24页 附图4页

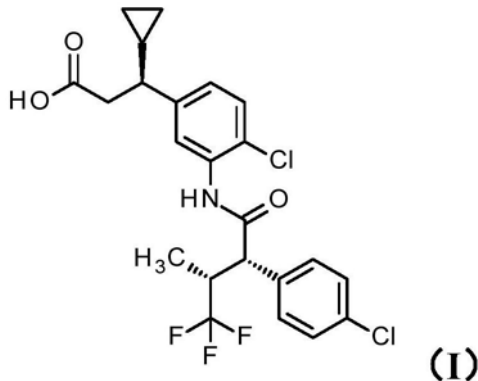
(54) 发明名称

可口服给药并具有缓释作用的药物剂型

(57) 摘要

本发明涉及药物剂型,其可口服给药并具有缓释作用,以及包含(3S)-3-(4-氯-3-[(2S,3R)-2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰基]氨基)苯基)-3-环丙基丙酸,并涉及制备所述剂型的方法以及其用于治疗和/或预防疾病的用途,特别是用于治疗和/或预防心脏病症、肾脏病症、肺病症和眼病症、中枢神经系统病症、纤维化和炎性病症以及代谢性病症。

1. 由核和壳组成的渗透释放系统, 其中壳由不渗透核的组分的透水材料组成, 并具有至少一个孔, 以及其中核包含式 (I) 的 (3S)-3-(4-氯-3-[(2S,3R)-2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰基]氨基) 苯基)-3-环丙基丙酸和至少一种亲水性可溶胀聚合物,



其中所述亲水性可溶胀聚合物不是聚环氧乙烷。

2. 根据权利要求1所述的渗透释放系统, 其中所述渗透释放系统的核包含

- 0.5重量%至50重量%的式 (I) 的化合物,
- 40重量%至99.5重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物

以及任选的至少一种渗透活性添加剂和任选的至少一种药学上常用的赋形剂。

3. 根据权利要求1或2中所述的渗透释放系统, 其中所述核包含

- 0.5重量%至50重量%的式 (I) 的化合物,
- 10重量%至50重量%的黄原胶,
- 5重量%至40重量%的乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物,

任选的至少一种其他亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种其他药学上常用的赋形剂和任选的至少一种渗透活性添加剂。

4. 根据权利要求1或2中所述的渗透释放系统, 其中, 所述核包括由活性成分层和渗透层组成的双室系统。

5. 根据权利要求4所述的渗透释放系统, 其中所述活性成分层包括

- 1重量%至50重量%的式 (I) 的化合物,
- 20重量%至99重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物,

和任选的至少一种渗透活性添加剂和任选的至少一种药学上常用的赋形剂,

以及渗透层包括

- 40重量%至90重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物,
- 10重量%至60重量%的渗透活性添加剂,

以及任选的至少一种药学上常用的赋形剂。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的渗透释放系统, 其中至少一种亲水性可溶胀聚合物选自黄原胶; 纤维素衍生物, 例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠; 淀粉衍生物, 例如羧甲基淀粉钠; 乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物; 聚乙烯基吡咯烷酮; 甲基丙烯酸共聚物, 例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物; 和聚丙烯酸。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的渗透释放系统, 其中所述壳由乙酸纤维素或乙酸纤维素和聚乙二醇的混合物组成。

8. 制备权利要求1至7中任一项所述的渗透释放系统的方法,其特征在于,将所述核的组分彼此混合,造粒并压片,将所得的核用壳包衣,然后给所述壳提供一个或多个适于脱逸式(I)的化合物的孔。

9. 制备权利要求4至7中任一项的渗透释放系统的方法,其特征在于

- 将活性成分层的组分混合并造粒,以及
- 将渗透层的组分混合并造粒,
- 然后将两种颗粒在双层压片机上压制,获得双层片剂,
- 然后将所得的核用壳包衣,并且
- 所述壳在活性成分一侧设有一个或多个孔。

10. 根据权利要求1至7中任一项所述的渗透释放系统用于治疗 and/或预防疾病。

11. 根据权利要求1至7中任一项所述的渗透释放系统用于治疗 and/或预防肾和心肾病症,特别是慢性肾脏疾病(CKD)和糖尿病性肾脏疾病(DKD);心脏和心血管病症,特别是心力衰竭(HFpEF和HFrEF)、心肌梗塞、心绞痛、心肌病、高血压和动脉硬化;肺和心肺病症,特别是肺动脉高压(PH);眼科病症,特别是非增生性糖尿病性视网膜病(NPDR)和糖尿病性黄斑水肿(DMO);中枢神经系统病症,特别是痴呆症;骨骼病症,特别是成骨不全症;血栓栓塞性病症、肌肉营养不良、局部缺血、血管病症、微循环障碍;纤维化病症,特别是系统性硬化症;炎性病症;和代谢性病症,特别是代谢综合症、血脂异常和糖尿病。

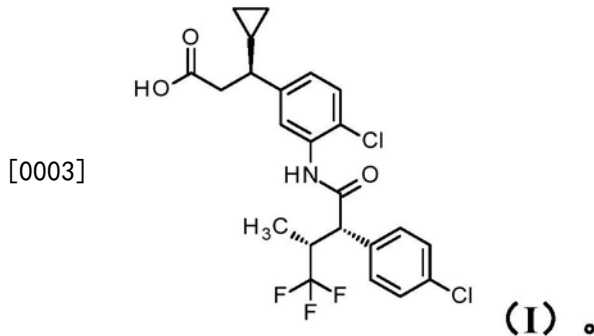
12. 权利要求1至7中任一项所述的渗透释放系统,其与一种或多种选自以下的其他活性成分结合:有机硝酸盐、NO供体、cGMP-PDE抑制剂、鸟苷酸环化酶刺激剂、抗血栓形成药、抗高血压药、MR拮抗剂、IP受体激动剂、抗炎性活性物质、抗痴呆药、抗糖尿病药、改变脂肪代谢的活性物质和用于治疗骨骼和肌肉病症的活性物质。

13. 通过给药权利要求1至7中任一项的渗透释放系统在人体和动物中治疗和/或预防以下疾病的方法:肾和心肾病症,特别是慢性肾脏疾病(CKD)和糖尿病性肾脏疾病(DKD);心脏和心血管病症,特别是心力衰竭(HFpEF和HFrEF)、心肌梗塞、心绞痛、心肌病、高血压和动脉硬化;肺和心肺病症,特别是肺动脉高压(PH);眼科病症,特别是非增生性糖尿病性视网膜病(NPDR)和糖尿病性黄斑水肿(DMO);中枢神经系统病症,特别是痴呆症;骨骼病症,特别是成骨不全症;血栓栓塞性病症、肌肉营养不良、局部缺血、血管病症、微循环障碍;纤维化病症,特别是系统性硬化症;炎性病症;和代谢性病症,特别是代谢综合症、血脂异常和糖尿病。

可口服给药并具有缓释作用的药物剂型

[0001] 本发明涉及包含 (3S)-3-(4-氯-3-[[(2S, 3R)-2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰基]氨基]苯基)-3-环丙基丙酸的口服给药的缓释药物剂型,并涉及制备所述剂型的方法以及其用于治疗 and/或预防疾病的用途,特别是用于治疗 and/或预防心脏病症、肾脏病症、肺病症和眼病症、中枢神经系统病症、纤维化和炎症病症以及代谢性病症。

[0002] WO 2012/139888 在实施例 22 中公开了式 (I) 的化合物 (3S)-3-(4-氯-3-[[(2S, 3R)-2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰基]氨基]苯基)-3-环丙基丙酸及其制法



[0004] 式 (I) 的化合物用作可溶性鸟苷酸环化酶的活化剂。该文件还公开了所述化学化合物通常可转化为片剂、口服给药的悬浮液和口服给药的溶液。这些药物剂型仅仅是快速释放的药物组合物。

[0005] 对于需要长期治疗的疾病或需要长期预防的疾病,期望使药物的服用频率尽可能低。这不仅对患者更方便,而且还通过减少不规律服用的弊端而提高治疗可靠性。通过活性成分从剂型中的缓释来延长治疗有效血浆水平,可以实现所需的服用频率降低,例如从每天两次给药到每天一次给药。

[0006] 此外,在服用具有缓释的活性成分的剂型后,可以通过平滑血浆水平时间曲线来减少副作用。通过最小化峰谷比,即通过避免高血浆活性成分浓度——在快速释放药物形式给药后经常观察到——可以减少与浓度峰相关的不良副作用的发生。因此,应开发一种缓释药物形式。为此选择渗透释放系统,以确保在可变的预定时间段内均匀、持久和完全释放活性成分所需的特性。与其他延迟释放药物输送系统相比,渗透释放系统的特征在于,例如,可以通过调节壳的厚度灵活地调节释放曲线 (Kaushal, A.M., Garg, S. An Update on Osmotic Drug Delivery Patents. Pharmaceutical Technology. 2003. 13 (1): 8-97)。

[0007] 渗透释放系统也称为胃肠治疗系统 (GITS) 或口服渗透系统 (OROS)。活性成分的持久且均匀的释放受渗透压控制。

[0008] 渗透释放系统可分为单室系统 (基本渗透泵) 和双室系统 (推拉系统)。

[0009] 在单室系统中,将一种或多种渗透活性物质与活性成分混合并压制成药核。这些核被具有至少一个孔的半透膜包围。这种半透膜 (在下文中称为壳) 对于核的成分是不可渗透的,但是允许水通过渗透作用从外部进入。然后,渗透进来的水通过形成的渗透压从壳中的一个或多个孔中释放出溶解或悬浮形式的活性成分。活性成分的总释放和释放速率可通过壳的厚度和孔隙率、核的组成以及孔的数量和大小来很大程度上控制。

[0010] 在双室系统中,一个室包含活性成分,而另一个双室包含渗透活性物质。所述两个

双室可以由柔性分隔壁分隔。该核同样被壳包围,该壳在包含活性成分的室的侧面上具有至少一个孔。

[0011] 下列出版物特别记载了渗透释放系统的优势、制剂形貌、使用形式和制备工艺信息:

[0012] • Kaushal,A.M.,Garg,S.:“An Update on Osmotic Drug Delivery Patents”,
Pharmaceutical Technology 2003,13,8-97;

[0013] • Kumar,P.and Mishra,B.:“An Overview of Recent Patents on Oral Osmotic Drug Delivery Systems”,Recent Patents on Drug Delivery&Formulation 2007,1,236-255;

[0014] • Verma,R.K.,Mishra,B.,Garg,S.:“Osmotically controlled oral drug delivery”,Drug Development and Industrial Pharmacy 2000,26,695-708;

[0015] • Verma,R.K.,Krishna,D.M.,Garg,S.:“Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems”,Journal of Controlled Release 2002,79,7-27;

[0016] • Sareen.R.,Jain,N.,Kumar,D.:“An Insight to Osmotic Drug Delivery”,
Current Drug Delivery 2012,9,285-296;

[0017] • Malaterre,V.,Ogorka,J.,Loggia,N.,Gurny,R.:“Oral osmotically driven systems:30years of development and clinical use”,European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009,73,311-323;

[0018] • US 4 327 725

[0019] • US 4 765 989

[0020] • US 20030161882

[0021] • EP-A 1024793

[0022] 在本发明的上下文中,式(I)的化合物应以渗透释放系统的形式配制,以实现持久且均匀的释放。

[0023] 通常使用的亲水性可溶胀聚合物为聚环氧乙烷,特别是在双室系统的情况下(WO 2006/072367)。出乎意料的是,不可能以常规方式将式(I)的化合物配制成具有聚环氧乙烷作为亲水性可溶胀聚合物的渗透释放系统的形式。在包含式(I)的化合物的渗透释放系统的制备方法中,在造粒中遇到熔融现象。所得的效率低下的制备方法产生不符合药品的要求和规格的剂型。

[0024] 当使用式(I)的化合物和聚环氧乙烷作为亲水性可溶胀聚合物时,在用辊进行干法造粒期间观察到所获得的部分颗粒的稠度变化。颗粒成分相互融合形成类似于固化熔体的硬塑料样团块,其不适合进一步加工。计划的制备方法必须放弃。只有在花费大量的力、材料和时间的情况下,才可能通过格栅和筛子粉碎固化熔体,这使得制备方法效率低下并且对于可再现的药品质量而言是不可靠的。

[0025] 在费力地筛分、含活性成分的辊颗粒的进一步加工过程中,当压制片剂时会产生更多的不利影响。即使当仍在进料斗中时,也观察到“桥接(bridging)”,这是由于这些颗粒的粗糙表面而使单个颗粒相互卡住。结果,没有额外的搅拌,压片混合物就不能自由流动。这意味着该颗粒不能用作连续压片的压片混合物。在此,该制备方法也必须放弃。压片混合

物与压片机部件(例如冲头、冲模和旋转工作台)存在充分的附着力。所获得的少量药片显示出“成帽”的趋势,即当药片的上部或下部从压片机中弹出或在处理过程中时,已完全或部分从主体上脱离并形成帽。这样的片剂不符合可接受的药物质量的要求,并且不再适合使用。

[0026] 造粒前收集含活性成分的粉末混合物的各种样品,过筛前收集塑料样团块的各种样品,粉碎和筛分后收集塑料样团块的各种样品,以及收集用于研磨的留在筛子上的残留物,并且它们的分析结果示出式(I)的化合物的含量的显著变化。从造粒前含活性成分的粉末混合物中声明的活性成分含量的100%开始,样品的含量值为107%至120%,基于声明的活性成分含量计。持续升高的含量值可能是由于在制备过程中只有一些辊颗粒熔融并且式(I)的化合物以非均相分散形式存在。在活性成分含量方面具有这种偏差的药物剂型是不可接受的,不能用于进一步的开发。可以假定,所测量的粉末混合物含量的变化也会导致由此制得的片剂的含量变化,并且相应地,这种片剂将不满足药理学要求,例如,含量均一性要求(PPh.Eur.第9版;2.9.40“Uniformity of Dosage Units”)。

[0027] 通过用根据本发明合适的亲水性可溶胀聚合物代替亲水性可溶胀的聚合物聚环氧乙烷,令人惊奇地可以获得一种渗透释放系统,其不具有所描述的包含式(I)的化合物和聚环氧乙烷的渗透释放系统的不利特性,也不具有所描述的制备包含式(I)的化合物和聚环氧乙烷的渗透释放系统的缺点。根据本发明合适的亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶(xanthan)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚丙烯酸和各个聚合物的盐和混合物。当式(I)的化合物与根据本发明合适的亲水性聚合物一起使用时,在制备的各个步骤中都没有发生熔融现象并且没有获得其他不利的观察结果。制备方法可以完成,而不会发生计划外的中断。含量测定得出的结果符合声明的活性成分含量的规格。

[0028] 与式(I)的化合物和根据本发明合适的亲水性聚合物的混合物相比,式(I)的化合物和聚环氧乙烷的混合物的不同行为可以另外通过测量各个物质的单独和1:1研磨物(二元混合物)的DSC(差示扫描)热分析图来证明。在热分析图中观察到的变化表明粉末混合物的可加工性。包含等份的式(I)的化合物和聚环氧乙烷的研磨物未示出可归属于式(I)的化合物的熔融峰(图1)。活性成分的熔融峰消失、亲水性可溶胀聚合物的熔融峰变宽以及熔融的较早开始与所描述的加工缺陷有关。因此,熔融过程已在50°C至60°C的温度下开始。这样的温度可以在渗透释放系统的制备中发展,从而引起所述的熔融现象。包含等份的式(I)的化合物和黄原胶的研磨物除了示出黄原胶的熔融峰外,还可示出归属于式(I)的化合物的额外的熔融峰(图2)。式(I)的化合物与乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(Kollidon VA64)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP 25)、羟丙基纤维素(HPC LM)、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物(Eudragit L100,Eudragit RL P0)的二元混合物同样示出归因于式(I)的化合物的且位于高温区域中的熔融峰(图3至图7)。由于这些聚合物以无定形形式存在,因此未检测到归因于聚合物的熔融峰。式(I)的化合物和聚丙烯酸的研磨物的热分析图未示出可归属于式(I)的化合物的熔融峰(图8)。可以认为,在聚丙烯酸的玻璃化转变温度之后,式(I)的化合物随着温度的升高而溶解。由于该玻璃化转变温度为约106°C,在具有聚丙烯酸作为亲水性可溶胀聚合物的渗透释放系统的制备中的熔融现象是不期望的。

[0029] 本发明提供了包含式(I)的(3S)-3-(4-氯-3-[(2S,3R)-2-(4-氯苯基)-4,4,4-三

氟-3-甲基丁酰基]氨基)苯基)-3-环丙基丙酸的固体可口服给药的缓释药物剂型,其特征在于80%的式(I)的化合物在2至24小时、优选4至20小时的时间内释放,根据USP溶解法(USP 39;第<711>章溶解)使用仪器2(桨)和“溶解性能”下的说明进行测量。

[0030] 双室系统(推拉系统)和单室系统(基本渗透泵)都适合于配制渗透释放系统的形式的式(I)的化合物。双室系统和单室系统均由用壳和任选地用外涂层包衣的核组成。在渗透释放系统中,式(I)的化合物可以晶体或无定形形式存在,或以具有晶体和无定形部分的混合物形式存在。式(I)的化合物优选以晶体形式存在于渗透释放系统中。式(I)的化合物优选以微粉形式存在于渗透释放系统中。

[0031] 本发明提供了包含式(I)的(3S)-3-(4-氯-3-[(2S,3R)-2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酰基]氨基)苯基)-3-环丙基丙酸的固体可口服给药的缓释药物剂型,其特征在于所述药物剂型基于渗透释放系统。

[0032] 本发明提供了包含式(I)的化合物的固体可口服给药的缓释药物剂型,其特征在于所述药物剂型基于渗透性单室系统。

[0033] 本发明提供了包含式(I)的化合物的固体可口服给药的缓释药物剂型,其特征在于所述药物剂型基于渗透性双室系统。

[0034] 在一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核包含式(I)的化合物和至少一种亲水性可溶胀聚合物。

[0035] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核包含式(I)的化合物和至少一种优选选自以下的亲水性可溶胀聚合物:黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或优选选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;更优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或黄原胶与乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的混合物。

[0036] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核包含式(I)的化合物、至少一种亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种药学上常用的赋形剂和任选地渗透活性添加剂;所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或优选选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;更优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或黄原胶与乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的混合物。

[0037] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且核包含式(I)的化合物、亲水性可溶胀聚合物黄原胶、任选的至少一种其他亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种药学上常用的赋形剂和任选的渗透活性添加剂。

[0038] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核包含0.5重量%至50重量%的式(I)的化合物、40重量%至99.5重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种药学上常用的赋形剂和任选地渗透活性添加剂;所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或优选选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;更优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或黄原胶与乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的混合物。

[0039] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核包含1重量%至40重量%的式(I)的化合物、50重量%至99重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种药学上常用的赋形剂和任选地渗透活性添加剂;所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或优选选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;更优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或黄原胶与乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的混合物。

[0040] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并具有至少一个孔,并且其中核包含2重量%至20重量%的式(I)的化合物、60重量%至90重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种药学上常用的赋形剂和任选地渗透活性添加剂;所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或优选选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;更优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或黄原胶与乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的混合物。

[0041] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并具有至少一个孔,并且其中核包含2重量%至10重量%的式(I)的化合物、70重量%至85重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种药学上常用的赋形剂和任选地渗透活性添加剂;所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或优选选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;更优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或黄原胶与乙烯基吡咯烷酮-乙酸

乙烯酯共聚物的混合物。

[0042] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核包括

[0043] • 0.5至50重量%的式(I)的化合物,

[0044] • 10重量%至50重量%的黄原胶,

[0045] • 5重量%至40重量%的乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物,

[0046] 任选的至少一种其他亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种其他药学上常用的赋形剂以及任选的渗透活性添加剂。

[0047] 在每种情况下,重量百分比均基于核的总质量计。

[0048] 优选地,渗透性单室系统包括亲水性水溶胀性聚合物黄原胶作为核的基本成分之一。这是一种阴离子杂多糖,其可商购获得,例如商品名**Rhodigel®**(Rhodia生产)或“Xanthan FN食品级,普通”(Jungbunzlauer Ladenburg GmbH生产)。其存在的量为10重量%至50重量%,优选25重量%至40重量%,基于核成分的总质量计。

[0049] 核的另一个基本成分为乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物。该共聚物本身是已知的,并且可以任何期望的单体混合比来制备。例如,优选使用的市售的**Kollidon®VA64**(BASF生产)为60:40的共聚物。其通过光散射测量的重均分子量通常为约45 000至约70000。核中乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的量为5重量%至40重量%,优选为15重量%至25重量%,基于核成分的总质量计。

[0050] 任选地额外存在于核中的亲水性可溶胀聚合物例如纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸,或它们的盐。

[0051] 本发明进一步提供了制备渗透释放系统的方法,其特征在于将核的组分彼此混合,造粒并压片,将所得的核用壳包衣,然后给所述壳提供一个或多个适于脱逸式(I)的化合物的孔。

[0052] 本发明进一步提供了制备本发明的渗透性单室系统的方法,其中将核的组分彼此混合,任选地进行湿法或干法造粒,然后压片,并且将所得的核用壳包衣。壳在活性成分侧上设有一个或多个孔。或者,可以省略在该方法步骤中的一个或多个孔的引入,并且首先施加外涂层,例如光防护涂层和/或有颜色外涂层。在这种情况下,仅在用一种或多种其他外涂层进行包衣之后,片剂的两侧才能设有在每种情况下从外部一直延伸到内核的孔,即穿过外涂层和壳并适于脱逸式(I)的化合物。

[0053] 在本发明的一个优选实施方案中,在渗透性单室系统的制备中,核组分进行了湿法造粒,因为该方法步骤实现了片剂核的组分的更好的润湿性,从而使得胃肠液更好地渗透到核中,在许多情况下会使得活性成分更快、更彻底地释放。

[0054] 本发明的渗透药物释放系统的壳和任选存在的外涂层具有至少一个孔或通道,活性成分与其他核成分一起通过该孔或通道缓慢脱逸。该孔通过激光钻孔、机械钻孔或例如通过冲孔被引入壳。壳中可能存在一个或多个孔。孔的尺寸(直径)优选为0.2至1.6mm,更优选为0.3至1.2mm。孔的性质及其制备方法本身是已知的,并且例如记载于US 4063064、US 4088864、US 3916899或EP-A 0277092中。

[0055] 在另一个实施方案中,渗透释放系统的核由两层组成,即活性成分层和渗透层。这种类型的渗透双室系统例如详细记载在DE 3417113 C2、WO 2006/072367或WO 2010/060564,这些公开内容通过引用的方式并入本文。

[0056] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核由活性成分层和渗透层组成。

[0057] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核由活性成分层和渗透层组成,并且活性成分层包含1重量%至50重量%的式(I)的化合物、20重量%至99重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种渗透活性添加剂和任选的至少一种药学上常用的赋形剂;所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物。

[0058] 在另一个实施方案中,活性成分层包含1重量%至45重量%,优选1重量%至30重量%,更优选2重量%至20重量%的式(I)的化合物;30重量%至99重量%,优选50重量%至99重量%,更优选60重量%至98重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物;任选的至少一种渗透活性添加剂以及任选的至少一种药学上常用的赋形剂。

[0059] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核由上述活性成分层之一和渗透层组成,其中所述渗透层包含40重量%至90重量%、优选50重量%至80重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物以及任选的至少一种药学上常用的赋形剂;所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物。

[0060] 在另一个实施方案中,渗透释放系统由核和壳组成,其中壳由对核的组分不可渗透的透水材料组成并且具有至少一个孔,并且其中核由活性成分层和渗透层组成,其中活性成分层包含1重量%至50重量%的式(I)的化合物、20重量%至99重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物、任选的至少一种渗透活性添加剂和任选的至少一种药学上常用的赋形剂,所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;淀粉衍生物,例如羧甲基淀粉钠;乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物;聚乙烯基吡咯烷酮;甲基丙烯酸共聚物,例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和聚丙烯酸;或选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸;优选黄原胶;并且所述渗透层包含40重量%至90重量%的至少一种亲水性可溶胀聚合物以及任选的至少一种药学上常用的赋形剂,所述亲水性可溶胀聚合物优选选自黄原胶;纤维素衍生物,例如羟丙基纤维

素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；淀粉衍生物，例如羧甲基淀粉钠；乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物；聚乙烯基吡咯烷酮；甲基丙烯酸共聚物，例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物；和聚丙烯酸；或选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸；优选黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物。

[0061] 在另一个实施方案中，渗透释放系统由上述渗透释放系统之一组成，其中壳由乙酸纤维素或乙酸纤维素和聚乙二醇的混合物组成。

[0062] 在进一步的实施方案中，渗透释放系统由上述渗透释放系统之一组成，其中80%的式(I)的化合物在2至24小时，优选4至20小时，更优选5小时至16小时后释放(根据USP溶解方法(USP 39;第<711>章溶解)使用仪器2(桨)和“溶解性质”下的说明进行测量)。

[0063] 在本发明的上下文中，亲水性可溶胀聚合物是本领域技术人员已知的通过吸收水而溶胀的所有药学上可接受的聚合物化合物，排除亲水性可溶胀聚合物聚环氧乙烷。优选使用选自以下的至少一种亲水性可溶胀聚合物：黄原胶；纤维素衍生物，例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠；淀粉衍生物，例如羧甲基淀粉钠；乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物；聚乙烯基吡咯烷酮；甲基丙烯酸共聚物，例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物；和聚丙烯酸；或选自黄原胶；纤维素衍生物，例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠；淀粉衍生物，例如羧甲基淀粉钠；乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物；聚乙烯基吡咯烷酮；以及甲基丙烯酸共聚物，例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。

[0064] 进一步优选使用选自以下的至少一种亲水性可溶胀聚合物：黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物和聚丙烯酸；或者选自黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物，特别优选使用黄原胶和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或它们的混合物。

[0065] 进一步优选使用选自以下的至少一种亲水性可溶胀聚合物：黄原胶、Kollidon VA 64、PVP 25、Eudragit L100、Eudragit RL P0、HPC LM和聚丙烯酸，或选自黄原胶、Kollidon VA 64、PVP 25、Eudragit L100、Eudragit RL P0和HPC LM。

[0066] 在本发明的上下文中适合作为亲水性可溶胀聚合物的淀粉衍生物是玉米、小麦、大米和马铃薯淀粉，取代的淀粉例如羧甲基淀粉及其盐，羟乙基淀粉或它们的混合物。

[0067] 在本发明的上下文中适合作为亲水性可溶胀聚合物的纤维素衍生物是甲基纤维素(MC)、羟甲基丙基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素钠(Na-CMC)、羟乙基纤维素(HEC)或其混合物。

[0068] 所述亲水性可溶胀聚合物可单独使用或与其他亲水性可溶胀聚合物组合使用。

[0069] 可替代地，一些亲水性可溶胀聚合物可以用作核中的药学上常用的赋形剂，例如用作粘合剂或崩解剂。如果在核中任何此类物质的比例等于或大于百分之十，基于核的质量计，则在本发明的上下文中，所述物质被认为是亲水性可溶胀聚合物。

[0070] 在本发明的上下文中，渗透活性添加剂是例如药学上可接受的所有水溶性物质，例如药典，“Hager”和“Remington Pharmaceutical Science”或其他文献(Sareen.R., Jain,N.,Kumar,D.,Current Drug Delivery,9,(2012),285-296)中提到的水溶性赋形剂。

特别可以使用在水中具有高溶解度的无机或有机酸或非离子有机物质的水溶性盐,例如碳水化合物,尤其是糖、糖醇或氨基酸。例如,渗透活性添加剂可选自无机盐,例如碱金属或碱土金属(例如锂、钠、钾、镁和钙)的氯化物、硫酸盐、碳酸盐和碳酸氢盐,以及其磷酸盐、磷酸氢盐或磷酸二氢盐、乙酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐或抗坏血酸盐。还可使用戊糖,例如阿拉伯糖、核糖或木糖;己糖,例如葡萄糖、果糖、半乳糖或甘露糖;二糖,例如蔗糖、麦芽糖或乳糖;或三糖,例如棉子糖。水溶性氨基酸包括甘氨酸、亮氨酸、丙氨酸或蛋氨酸。优选使用氯化钠。

[0071] 在本发明的上下文中,药学上常用的赋形剂是例如缓冲剂,例如碳酸氢钠;粘合剂,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(**Kollidon®**VA64);崩解剂,例如羧甲基淀粉钠;润滑剂,例如硬脂酸镁;润湿剂例如十二烷基硫酸钠;流动调节剂例如胶体二氧化硅;EP-B-0277092(第5页,第10-25行)中所述的保护性胶体;例如EP-B-0277092(第5页,第29-32行)中所述的增塑剂;例如EP-B-0277092(第5页,第33-44行)中所述的表面活性剂;例如EP-B-0277092(第5页,第45-47行)中所述的载体材料,以及两层之一中的一种或多种着色颜料(如氧化铁),以区分活性成分层和渗透层。合适的保护胶体是例如甲基化纤维素衍生物,例如甲氧基含量为约27.0至32.0%且取代度为约1.75至2.1的甲基纤维素或具有含量为约16.0-30.0%甲氧基和4.0-32.0%羟基丙氧基的羟丙基甲基纤维素。合适的增塑剂是例如丙三醇、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯或癸二酸二乙酯。合适的表面活性剂是例如烷基硫酸盐类型的阴离子表面活性剂,例如钠、钾或镁的正十二烷基硫酸盐、正十四烷基硫酸盐、正十六烷基硫酸盐或正十八烷基硫酸盐;烷基醚硫酸盐类型的阴离子表面活性剂,例如钠、钾或镁的正十二烷基氧基乙基硫酸盐、正十四烷基氧基乙基硫酸盐、正十六烷基氧基乙基硫酸盐或正十八烷基氧基乙基硫酸盐;或烷烃磺酸盐类型的阴离子表面活性剂,例如钠、钾或镁的正十二烷基磺酸盐、正十四烷基磺酸盐、正十六烷基磺酸盐或正十八烷基磺酸盐。合适的表面活性剂另外为脂肪酸多羟基醇酯类型的非离子表面活性剂,例如脱水山梨醇单月桂酸酯、单油酸酯、单硬脂酸酯或单棕榈酸酯,脱水山梨糖醇三硬脂酸酯或三油酸酯;脂肪酸多羟基醇酯的聚氧亚乙基加合物例如聚氧亚乙基脱水山梨醇单月桂酸酯、单油酸酯、单硬脂酸酯、单棕榈酸酯、三硬脂酸酯或三油酸酯;聚乙二醇脂肪酸酯,例如聚氧乙基硬脂酸酯、聚乙二醇400硬脂酸酯、聚乙二醇2000硬脂酸酯,特别是**Pluronic®**(BWC)或**Synperonic®**(ICI)类型的环氧乙烷-环氧丙烷嵌段聚合物。合适的载体材料是例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉(例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉)或纤维素。

[0072] 在单室系统和双室系统中,渗透活性成分释放系统的壳均由形成透水膜的材料组成,该材料对核的成分不可渗透。这样的壳材料原则上是已知的并且例如记载在EP1024793中。可以使用的壳材料是例如酰化纤维素衍生物。

[0073] 酰化纤维素衍生物(纤维素酯)是被乙酰基单至三取代或被乙酰基单至二取代并被不同于乙酰基的其他酰基取代的纤维素,例如乙酸纤维素、三乙酸纤维素、乙酸纤维素乙基氨基甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素甲基氨基甲酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素二甲基氨基乙酸酯、乙酸纤维素乙基碳酸酯、乙酸纤维素氯乙酸酯、乙酸纤维素乙基草酸酯、乙酸纤维素甲基磺酸酯、乙酸纤维素丁基磺酸酯、乙酸纤维素丙酸酯、乙酸纤维素二乙基氨基乙酸酯、乙酰乙酸纤维素、乙酸纤维素月桂酸酯、乙酸纤维素对甲苯磺

酸酯、乙酸纤维素丁酸酯和来自纤维素醚组的壳材料,例如乙基纤维素或其他乙酸纤维素衍生物,以及乙酸琼脂和乙酸直链淀粉。

[0074] 也适合作为壳材料的是乙基纤维素和聚合环氧化物、环氧烷烃和烷基缩水甘油醚的共聚物、聚乙二醇、聚乳酸衍生物和它们的其他衍生物。另外,也可以使用本身不溶于水的丙烯酸酯的混合物(例如丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物)。

[0075] 在本发明的上下文中,优选使用乙酸纤维素或乙酸纤维素和聚乙二醇的混合物作为壳材料。

[0076] 用于制备渗透性药物释放系统的壳的量和成分以已知方式影响胃肠液的进入速率。原则上,随着壳材料的量增加,胃肠液的进入速率降低。

[0077] 如果需要,可以在壳上施加外涂层,例如光防护涂层和/或有色外涂层。特别合适的材料是例如聚合物,例如聚乙烯醇、羟丙基纤维素和/或羟丙基甲基纤维素,任选地与合适的增塑剂例如聚乙二醇或聚丙二醇以及颜料例如二氧化钛或氧化铁结合。一个这类实例是用首先通过将聚乙烯醇和聚乙二醇3350在室温下溶解于水中并在搅拌下混合而获得的膜涂料进行涂覆。在搅拌下分阶段添加滑石、二氧化钛和氧化铁。可以例如使用合适的包衣装置例如Glatt涂布机将包衣悬浮液施加到片剂核上。或者,代替标准包衣,可以进行糖包衣。此类外涂层通常使用水性或有机施用介质施用。在本发明的上下文中,术语“外涂层”还意指通过替代方法例如无溶剂方法施加的壳的涂层。

[0078] 所使用的涂层也可以是“预制”涂层。这些已经包含赋形剂的混合物,并溶解在水中并施用。实例为Opadry II 85F230009橙(基于Colorcon PVA的预配制涂料),其包含部分水解的聚乙烯醇、滑石、聚乙二醇(PEG 3350)、二氧化钛、红色氧化铁、黄色氧化铁和聚山梨酯80(Tween 80)。

[0079] 本发明的渗透药物释放系统的壳具有至少一个孔或通道,活性成分与其他核成分一起通过该孔或通道缓慢脱逸。该孔通过激光打孔、机械打孔或例如通过冲孔被引入壳中。壳中可存在一个或多个孔。孔的尺寸(直径)优选为0.2至1.6mm,更优选为0.3至1.2mm。孔的性质及其制备方法本身是已知的,并且例如记载于US 4063064、US 4088864、US 3916899或EP-B-0277092中。任选的存在的外涂层同样可具有一个或多个孔。

[0080] 作为所述实施方案中的渗透活性添加剂,优选使用至少一种无机或有机酸的水溶性盐,更优选氯化钠。

[0081] 作为所述实施方案中的药学上常用的赋形剂,优选使用粘合剂,例如羟丙基纤维素;润滑剂,例如硬脂酸镁;流动调节剂,例如胶体二氧化硅;以及着色颜料,例如氧化铁。

[0082] 渗透双室系统可例如通过以下方法制备:将活性成分层的组分混合并使其湿润或干燥(优选干燥),造粒,将渗透层的组分混合并造粒,然后将两种颗粒在双层压片机上压制以获得双层压片。然后将所得的内核用壳包衣。壳在活性成分侧上设有一个或多个孔。或者,可以省略在该方法步骤中一个或多个孔的引入。在这种情况下,仅在用一种或多种其他外涂层进行包衣之后,片剂的两侧分别具有从外部一直延伸到内核的孔,即穿过外涂层和壳。

[0083] 在渗透双室系统的制备中,优选将活性成分层的组分和渗透层的组分均进行造粒,特别是通过辊式造粒。

[0084] 本发明的剂型具有有价值的药理学性质,并可用于治疗 and/或预防人和动物中的

病症。

[0085] 为了本发明的目的,术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括抑制、延迟、停止、缓解、减弱、限制、降低、抑制、扭转或治愈疾病、病况、病症、损伤或健康问题或此类状态和/或此类状态的症状的发展、疗程或进展。术语“疗法(therapy)”在此被理解为与术语“治疗(treatment)”同义。

[0086] 在本发明的上下文中,术语“预防(prevention)”和“预防(prophylaxis)”同义使用,并且是指避免或降低感染、经历、遭受或患有疾病、病况、病症、损伤或健康问题或此类状态和/或此类状态的症状的发展或进展的风险。

[0087] 可部分或完全治疗或预防疾病、病况、病症、损伤或健康问题。

[0088] 本发明的剂型可以舒张血管,抑制血小板凝集和降低血压,并且还促进冠状动脉血流量和微循环。这些作用由可溶性鸟苷酸环化酶的直接的非血红素依赖性活化和细胞内cGMP水平的升高所介导。

[0089] 本发明的剂型特别适用于治疗和/或预防肾和心肾病症,特别是慢性肾脏疾病(CKD)和糖尿病性肾脏疾病(DKD);心脏和心血管病症,特别是心力衰竭(HFpEF和HFrEF);心肌梗塞、心绞痛、心肌病、高血压和动脉硬化;肺和心肺病症,特别是肺动脉高压(PH);中枢神经系统病症,特别是痴呆症;骨骼病症,特别是成骨不全症;血栓栓塞性病症、肌肉营养不良、局部缺血、血管病症、微循环障碍;纤维化病症,特别是系统性硬化症,特别是与衰老相关的黄斑变性;炎性病症和代谢性病症,特别是代谢综合症、血脂异常和糖尿病。

[0090] 本发明的剂型可用于治疗和/或预防心脏、心血管和心肺病症,例如高血压(血压高)、心力衰竭、冠心病、稳定和不安定的心绞痛、肺动脉高压(PAH)和继发性肺动脉高压(PH),慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH),肾性高血压,外周和心脏血管病症、心律不齐、心房和心室心律不齐以及传导障碍,例如I-III级房室传导阻滞、上心室心律失常、心房颤动、心房扑动、心室颤动,心室扑动、心室心律失常、尖端扭转性心动过速、心房和心室心动过速、房室交界性心动过速、病态窦房结综合征、晕厥、房室结折返性心动过速、Wolff-Parkinson-White综合征、急性冠脉综合征(ACS)、自身免疫性心脏病(心包炎、心内膜炎、瓣膜炎、主动脉炎、心肌病)、拳击性心肌病、动脉瘤、休克(如心源性休克、脓毒性休克和过敏性休克)。

[0091] 本发明的剂型可用于治疗和/或预防血栓栓塞性病症和局部缺血,例如心肌局部缺血、心肌梗塞、中风、心脏肥大、短暂性和脑缺血发作(transitory and ischaemic attack)、先兆子痫、炎性心血管病症、冠状动脉以及外周动脉痉挛、水肿的形成(例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或心脏衰竭诱发的水肿)、外周循环障碍、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微量白蛋白尿、心肌功能不全、内皮功能障碍、微血管和大血管损伤(血管炎);以及用于预防例如在血栓溶解治疗、经皮腔内血管成形术(PTA)、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)、心脏移植、搭桥手术以及微血管和大血管损伤(血管炎)之后的再狭窄、纤维蛋白原和低密度LDL的水平升高和纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)的浓度升高,以及用于治疗和/或预防勃起功能障碍和女性性功能障碍。

[0092] 为了本发明的目的,术语“肺动脉高压”包括原发性与其继发性亚型,其由Dana Point分类法根据个体病例的病因学定义[参见D.Montana和G.Simonneau,在A.J.Peacock等人(编辑)的Pulmonary Circulation.Diseases and their treatment,第3版,Hodder

Arnold Publ., 2011, 第197-206页; M.M.Hoeper等, J. Am. Coll. Cardiol., 2009, 54 (1), 第85-96页]。特别是在第1类中这包括肺动脉高压 (PAH), 其尤其包括特发性和家族性形式 (分别为IPAH和FPAH); 急性肺动脉高压, 尤其是急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、急性肺损伤 (ALI) 和婴儿呼吸窘迫综合征 (IRDS)。PAH还包括新生儿的持续性肺动脉高压和相关的肺动脉高压 (APAH): 与胶原性疾病、先天性系统性至肺分流、门静脉高压症、HIV感染、特定药品和药剂的使用 (例如食欲抑制剂的使用) 相关, 与具有明显静脉/毛细血管成分的病症例如肺静脉闭塞性病症和肺毛细血管血管瘤病相关; 或与其他疾病相关, 例如甲状腺疾病、糖原贮积病、高雪氏病、遗传性毛细血管扩张症、血红蛋白病、骨髓增生性病症和脾切除术。Dana Point分类法的第2类涵盖患有左心腔起源疾病 (例如心室、心房或瓣膜病症) 的PH患者。第3类包括与肺部病症相关的肺动脉高压形式, 例如慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、间质性肺部疾病 (ILD)、肺纤维化 (IPF) 和/或低氧血症、睡眠呼吸暂停、肺泡通气不足、慢性高原反应、体质畸形。第4类包括患有慢性血栓性和/或栓塞性病症的PH患者, 例如患有近端和远端肺动脉血栓性栓塞性阻塞 (CTEPH) 或非血栓性栓塞 (例如由于肿瘤疾病、寄生虫、外来物导致)。第5类涵盖了肺动脉高压的较不常见形式, 例如结节病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis) 或淋巴管瘤病的患者。

[0093] 为了本发明的目的, 术语“心力衰竭”既包括急性和慢性形式的心力衰竭, 也包括其特定或相关疾病类型, 例如急性失代偿性心力衰竭、右心室衰竭、左心室衰竭、整体性衰竭、缺血性心肌病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、特发性心肌病、先天性心脏病、瓣膜性心脏病、与瓣膜性心脏病相关的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、肺动脉狭窄、肺动脉瓣关闭不全、联合瓣膜性心脏病、心肌炎症 (心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心力衰竭、酒精性心肌病、心脏储存障碍以及舒张和收缩性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF)。

[0094] 本发明的剂型也适用于治疗和/或预防代谢性疾病。在本发明的上下文中, 代谢病症为例如葡萄糖代谢病症以及与葡萄糖代谢受损有关的病症和并发症。葡萄糖代谢病症例如是糖尿病 (1型或2型)、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低、高血糖症、低血糖症、高胰岛素血症或低胰岛素血症。与葡萄糖代谢受损有关的病症为例如微血管和大血管病变、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合迟缓/受损、糖尿病足、组织缺血、四肢溃疡、坏疽、代谢性酸中毒、酮症、血脂异常、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、稳定或不稳定心绞痛、心肌病、心力衰竭、心律不齐、血管再狭窄、外周动脉闭塞性疾病、肥胖症、X综合征、脂肪代谢受损、动脉硬化或高血压。本发明的式 (I) 的化合物和本发明的剂型还适合于维持、改善和恢复胰腺细胞的功能, 特别是用于维持、改善和恢复胰腺 β 细胞的数量和大小。

[0095] 在本发明的上下文中, 代谢病症还包括脂肪代谢病症, 例如脂质代谢受损、低脂蛋白血症、血脂异常、高甘油三酯血症、高脂血症、合并高脂血症、高胆固醇血症、无 β 脂蛋白血症、谷甾醇血症、黄瘤病、丹吉尔病、肥胖症、肥胖、动脉硬化与代谢综合征。本发明的剂型也适用于治疗和/或预防与代谢病症有关的心血管病症。

[0096] 本发明的剂型也适用于治疗和/或预防肌肉或神经肌肉病症。表述“肌肉或神经肌肉病症”是指影响肌肉和/或神经系统对其的直接控制的医学病况。它们可能是后天患有的

或具有遗传起源。肌肉或神经肌肉病症尤其是杜氏肌营养不良 (DMD)、贝克尔肌营养不良 (BMD)、先天性肌营养不良、三好氏肌病、埃-德二氏 (Emery-Dreifuss) 肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、肢带肌营养不良、肌强直性肌营养不良营养不良、眼咽肌营养不良、重症肌无力、兰伯特-伊顿肌无力综合征和夏-马-图三氏病 (Charcot-Marie-Tooth disease)。

[0097] 另外,本发明的剂型可用于治疗和/或预防原发性和继发性雷诺氏现象、微循环障碍、跛行、听力障碍、耳鸣、外周和自主神经病变、糖尿病性微血管病、糖尿病性视网膜病、CREST综合征、红斑、灰指甲和风湿病。

[0098] 本发明的剂型还可用于治疗 and/或预防与缺血和/或再灌注有关的器官或组织损伤,并且可以用作人和动物来源的器官、器官部分、组织或组织部分的灌注和保存溶液的添加剂,特别是用于手术干预或移植医学领域。

[0099] 本发明的剂型也适用于治疗和/或预防肾脏病症,特别是肾功能不全和肾衰竭。为了本发明的目的,术语“肾功能不全”和“肾衰竭”包括其急性和慢性表现(慢性肾脏疾病;CKD)以及潜在的或相关的肾脏病症,例如肾脏低灌注、透析中低血压、阻塞性尿路疾病、肾小球病、肾小球肾炎、急性肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾小管间质疾病、肾脏病症(如原发性和先天性肾脏疾病)、肾炎、免疫性肾脏病症(如肾脏移植排斥反应和免疫复合物诱发的肾脏疾病)、有毒物质诱发的肾病变、造影剂诱发的肾病变、糖尿病性和非糖尿病性肾病变、糖尿病性肾病(DKD)、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化和可以通过诊断来表征的肾病综合征,例如肌酐和/或水排泄异常减少,尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度异常升高,肾酶(例如谷氨酰胺合成酶)的活性改变,尿渗透压或尿体积改变,微白蛋白尿增加,大白蛋白尿升高,肾小球和小动脉病变,细管扩张,高磷酸血症和/或需要透析。本发明还包括本发明剂型在治疗和/或预防肾功能不全后遗症中的用途,所述后遗症例如为高血压、肺水肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钾血症、低钠血症)以及骨骼和碳水化合物代谢的紊乱。

[0100] 另外,本发明的剂型适合于治疗和/或预防泌尿生殖系统病症,例如良性前列腺综合征(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺肿大(BPE)、膀胱出口阻塞(BOO)、下尿路综合征(LUTS)、间质性膀胱炎、神经源性膀胱过度活动症(OAB)、尿失禁(例如混合性尿失禁(MUI)、急迫性尿失禁(UUI)、压力性尿失禁(SUI)或溢流性尿失禁(OUI))、骨盆疼痛以及勃起功能障碍、女性性功能障碍、阴道萎缩、性交困难或萎缩性阴道炎。

[0101] 本发明的剂型还适用于治疗和/或预防哮喘病症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例如由香烟烟雾引起的肺气肿)、肺静脉高压、间质性肺病、睡眠呼吸暂停、肺泡通气不足病症、高海拔下的慢性暴露、新生儿肺部疾病、肺泡毛细血管发育不良、镰状细胞贫血、凝血功能障碍、慢性血栓栓塞、肿瘤相关性肺栓塞、结缔组织病症、狼疮、血吸虫病、结节病、慢性支气管炎、毛细血管性肺血管瘤病;郎格汉斯细胞组织细胞增生症,淋巴管瘤病和继发于腺病、纤维化纵隔炎和囊性纤维化(CF)的肺血管受压。

[0102] 在本发明中描述的本发明的剂型还构成用于防治以NO/cGMP系统紊乱为特征的中枢神经系统病症的剂型。它们特别适合于在认知障碍之后改善知觉、注意力、学习力或记忆力,所述认知障碍例如尤其发生在情境/疾病/综合症中,例如轻度认知障碍、与衰老相关的学习和记忆力障碍、与衰老相关的记忆力丧失、痴呆、血管性痴呆、混合型痴呆、中风后痴

呆、创伤后脑损伤、一般注意力障碍、患有学习和记忆力障碍的儿童的注意力障碍、阿尔茨海默氏痴呆、路易体痴呆、额叶变性痴呆(包括皮克式综合征)、帕金森氏病、进行性核性麻痹、皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性硬化症(ALS)、亨廷顿氏病、脱髓鞘症、多发性硬化症、丘脑变性、克雅氏(Creutzfeldt-Jacob)痴呆、HIV痴呆、伴有痴呆的精神分裂症或科尔萨科夫氏精神病(Korsakoff's psychosis)、宾斯万格氏痴呆(皮层下动脉硬化性脑病)、伴有皮层下梗塞与脑白质病的脑常染色体显性动脉病(iCADASIL或CADASIL综合征)、无症状神经认知障碍(ANI)、多发性硬化症(MS)(包括临床孤立综合征(CIS)、复发缓解型MS(RRMS)、原发性进行性MS(PPMS)和继发性进行性MS(SPMS))、多系统萎缩(MSA)、帕金森氏病、帕金森氏附加症(Parkinson's plus)、进行性核上性麻痹(PSP、斯蒂尔-理查森-奥尔斯泽夫斯基综合征)、注意力缺陷综合征(ADS)和注意力缺陷多动障碍(ADHS)。它们还适用于治疗和/或预防中枢神经系统病症,例如焦虑、紧张和抑郁的状态,CNS相关的性功能障碍和睡眠障碍,并用于防治食物、兴奋剂和成瘾物质摄入的病理性紊乱。它们还适用于治疗和/或预防损伤,例如创伤性脑损伤(TBI),包括例如脑震荡和创伤性脑病(CTE)或非创伤性中风(包括缺血性中风、动脉瘤或缺氧)、脑损伤(brain damage)、认知障碍、脑伤害(brain injuries)、神经退行性病症或神经性疼痛。它们还适用于治疗和/或预防肌张力障碍(dystonias),例如全身性、局灶性、节段性、植物人性、急性肌张力障碍反应以及遗传/原发性肌张力障碍和运动障碍,包括急性、慢性/迟发性和非运动性运动障碍以及左旋多巴诱发的运动障碍(LID)。它们还适用于治疗和/或预防以突触可塑性和突触过程减少为特征的病症,例如脆性X染色体综合征、Rett综合征、Williams综合征、Renpenning综合征、自闭症谱系病症(包括自闭症、Asperger综合征或广泛性发育障碍(pervasive development disorder))。它们也适用于治疗和/或预防精神、情感或心理病症,例如躁郁症、精神分裂症、一般精神病、药物诱发的精神病、偏执狂、分裂性情感障碍(schizoaffective disorder)、强迫症(OCD)、抑郁症、焦虑症、恐慌症或创伤后应激障碍(PTSD)。

[0103] 另外,本发明的剂型也适用于调节脑血流,因此为防治偏头痛的有效药剂。它们也适用于预防和防治脑梗塞现象(脑卒中)的后遗症,例如中风、脑缺血和外伤性脑损伤。本发明的剂型同样可以用于防治疼痛状态。

[0104] 另外,本发明的剂型具有消炎作用,因此可以用作消炎剂,用于治疗和/或预防败血症(SIRS)、多器官衰竭(MODS/MOF)、肾脏的炎性病症、慢性肠道炎症(IBD、克罗恩病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、类风湿性病症和炎性皮肤病症。

[0105] 本发明的剂型还适用于治疗和/或预防急性疼痛、中枢性疼痛综合征、化学疗法诱导的神经病变和神经性疼痛、糖尿病性神经病变、纤维肌痛、炎性疼痛、神经性疼痛、术后疼痛、强直性疼痛或内脏疼痛。

[0106] 本发明的剂型还适用于治疗和/或预防内部器官(例如肺、心脏、肾脏、骨髓和尤其是肝脏)的纤维化病症以及皮肤病性纤维化和纤维化眼病。为了本发明的目的,术语“纤维化病症”特别包括以下病症:例如肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心肌内膜纤维化、肾病变、肾小球肾炎、间质性肾纤维化、继发于糖尿病的纤维化损伤、骨髓纤维化和类似的纤维化病症、硬皮病、系统性硬化症、硬斑病、瘢痕瘤、肥厚性瘢痕、痣、糖尿病性视网膜病、增生性玻璃体视网膜病和结缔组织病症(例如结节病)。本发明的剂型同样可以用于治疗脂肪性肝炎,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH),用于促进伤口愈合,用于防治术后瘢痕形成,例如

在青光眼手术后,以及用于老化和角质化皮肤中的美容目的。

[0107] 另外,本发明的剂型适合于治疗和/或预防骨病症,例如并优选成骨不全症(OI)、骨折、骨愈合受损、佝偻病,骨软化症,无血管性骨坏死,佩吉特氏病,骨营养不良,骨质减少,由骨转移、放射疗法或化学疗法引起的溶骨性病变,牙周炎,高钙血症,骨坏死,骨肉瘤,溶骨性转移,家族性扩张性骨溶解,扩张性骨骼和特发性增生,青少年型佩吉特氏病,卡-恩二氏病(Camurati-Engelmann disease),假体松弛,周围骨溶解,锁骨颅骨发育不全(CCD),多发性骨髓瘤,牙槽骨丢失,固定或性激素缺乏引起的骨丢失;与选自恶病质、厌食症、脱发和炎性病症的疾病相关的骨丢失,所述炎性病症选自类风湿关节炎、牛皮癣关节炎、牛皮癣、脊椎关节炎、SLE、系统性硬化症、转移性癌症和炎性肠病;骨关节炎、截骨术后骨愈合受损、婴儿中的特发性骨质疏松、脊柱弯曲、骨质疏松、原发性骨质疏松症、继发性骨质疏松症;尤其是并不是由性激素缺乏引起的骨质疏松、原发性骨质疏松症或继发性骨质疏松症。

[0108] 另外,本发明的剂型适用于治疗和/或预防胃肠括约肌功能障碍,例如失弛缓症、括约肌痉挛和高血压括约肌,尤其是下食道括约肌(LES)失弛缓症、食道失弛缓症、痉挛性LES、高压LES(HTNLES)、幽门括约肌(幽门)失弛缓症、幽门痉挛(pylorospasm)、幽门高压症、回肠括约肌或瓣膜(ICV)失弛缓症、高血压ICV、痉挛性ICV或ICV痉挛、奥狄(Oddi)括约肌功能障碍(SOD)、奥狄括约肌失弛缓症、痉挛性奥狄括约肌、高血压奥狄括约肌、内肛内括约肌(IAS)失弛缓症、IAS高血压、痉挛性IAS或IAS痉挛。在另一个实施方案中,提到的胃肠括约肌功能障碍可归因于神经、代谢、内分泌或神经退行性病症。

[0109] 另外,本发明的剂型适合于治疗和/或预防眼科病症,对于本发明的目的,眼科病症应理解为例如下病症:老年性黄斑变性(AMD),包括干性(非渗出性)和湿性(渗出性,新生血管型)AMD;脉络膜新血管生成(CNV);脉络膜新生血管膜(CNVM);囊样斑点水肿(CME);视网膜外膜(ERM)和黄斑穿孔(macular perforation);与近视相关的脉络膜新血管生成;血管样条纹和血管条纹;视网膜脱离;糖尿病性视网膜病变;非增生型糖尿病性视网膜病变(NPDR);糖尿病性黄斑水肿(DMO);视网膜色素上皮的萎缩性变化和肥厚性变化;视网膜静脉闭塞;脉络膜视网膜静脉闭塞;黄斑水肿;与视网膜静脉闭塞相关的黄斑水肿;视网膜色素变性;斯塔加德疾病(Stargardt's disease);早产儿视网膜病;青光眼;炎症性眼病症,例如葡萄膜炎、巩膜炎或眼内炎;白内障;屈光异常,例如近视、远视、散光和圆锥角膜;继发于例如角膜炎,角膜移植或角膜成形术的角膜血管生成;由缺氧导致的角膜血管生成(例如由于接触镜片的过度使用);翼状胬肉结膜,角膜下水肿和角膜内水肿。

[0110] 本发明剂型的活性特征使其特别适用于治疗和/或预防心血管和心肺病症,例如原发性形式和继发性形式的肺动脉高压、心力衰竭、心绞痛和高血压,以及血栓栓塞性疾病、局部缺血、血管病症、微循环障碍、肾功能不全、纤维化病症和动脉硬化。

[0111] 本发明的剂型优选适合于治疗和/或预防肾和心肾疾病,特别是慢性肾脏疾病(CKD)和糖尿病肾病(DKD);心脏和心血管疾病,特别是心力衰竭(HFpEF和HFrfEF)、心肌梗塞、心绞痛、心肌病、高血压和动脉硬化;肺和心肺疾病,特别是肺动脉高压(PH);眼科疾病,特别是非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR)和糖尿病性黄斑水肿(DMO);中枢神经系统的病症,特别是痴呆;骨骼疾病,特别是成骨不全症;血栓栓塞性疾病;肌营养不良;局部缺血;血管病;微循环障碍;纤维化病症,特别是系统性硬化症;炎性疾病和代谢性疾病,特别是代谢综合征、血脂异常和糖尿病。

[0112] 本发明的剂型特别适合于治疗和/或预防肾和心肾病症,特别是慢性肾脏疾病(CKD)。

[0113] 本发明的剂型特别适合于治疗和/或预防眼科病症,特别是非增生性糖尿病性视网膜病(NPDR)和糖尿病性黄斑水肿(DMO)。

[0114] 本发明的剂型特别适合于治疗和/或预防心血管病症,特别是心力衰竭,包括射血分数降低的心脏衰竭(HFrEF)和射血分数保留的心脏衰竭(HFpEF)。

[0115] 本发明的剂型特别适合于治疗和/或预防心肺病症,特别是肺动脉高压。

[0116] 本发明的剂型特别适合于治疗和/或预防中枢神经系统病症,特别是痴呆,包括血管性痴呆和混合形式的痴呆。

[0117] 本发明的剂型特别适合于治疗和/或预防“肌肉或神经肌肉病症”,特别是杜氏肌营养不良(DMD)和贝克尔肌营养不良(BMD)。

[0118] 本发明进一步提供本发明的剂型在治疗和/或预防镰状细胞贫血中的用途,其中受创伤的患者接受合成的血液替代品,并用于保存血液替代品的用途。

[0119] 本发明进一步提供本发明的剂型在治疗和/或预防多囊卵巢综合征(PCOS)中的用途。

[0120] 本发明进一步提供本发明的剂型在治疗和/或预防先兆子痫中的用途。

[0121] 本发明进一步提供本发明的剂型在治疗和/或预防病症,特别是上述病症中的用途。

[0122] 本发明进一步提供本发明的剂型在治疗和/或预防病症,特别是上述病症的方法中的用途。

[0123] 本发明进一步提供使用至少一种本发明的剂型治疗和/或预防病症,特别是上述病症的方法。

[0124] 本发明的剂型可以单独使用,或者如果需要,可以与其他活性物质结合使用。本发明进一步提供包含至少一种本发明的剂型和一种或多种其他活性物质的药物,特别是用于治疗 and/或预防上述病症。适于组合的活性物质的优选实例包括:

[0125] • 有机硝酸盐和NO供体,例如硝普钠、三硝酸甘油酯、单硝酸异山梨酯、双硝酸异山梨酯、吗多明或SIN-1,和吸入性NO;

[0126] • 其他增加cGMP浓度的物质,例如原卟啉IX、花生四烯酸或苯胍衍生物;

[0127] • NO合酶底物,例如N-羟胍衍生物、L-精氨酸衍生物、N-烷基-N'-羟胍衍生物、N-芳基-N'-羟胍衍生物或胍衍生物;

[0128] • 抑制环单磷酸鸟苷(cGMP)和/或环单磷酸腺苷(cAMP)的降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4、5、9和/或10的抑制剂,尤其是PDE 4抑制剂如罗氟司特(roflumilast)或revamilast,和PDE5抑制剂如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他达拉非(tadalafil)、乌地那非(udenafil)、达生他非(dasantafil)、阿伐那非(avanafil)、米罗那非(miroadenafil)或罗地那非(lodenafil);

[0129] • 鸟苷酸环化酶的NO-非依赖性的但血红素-依赖性的刺激剂,尤其是利奥西呱(riociguat)、nelociguat、vericiguat、praliciguat(IW-1973)、olinciguat(IW-1701)和在WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647和WO 2012/059549中记载的化合物;

- [0130] • 前列环素类似物和IP受体激动剂,例如并且优选伊洛前列素 (iloprost)、贝前列素 (beraprost)、曲罗列尼尔 (treprostnil)、依前列醇 (epoprostenol)、NS-304、selexipag或ralinepag;
- [0131] • 内皮缩血管肽受体拮抗剂,例如并且优选波生坦 (bosentan)、达卢生坦 (darusentan)、安立生坦 (ambrisentan)、macicentan或西他生坦 (sitaxsentan);
- [0132] • 人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 的抑制剂,例如并且优选西维来司他 (sivelestat) 或DX-890 (Reltran);
- [0133] • 抑制信号传导级联的化合物,特别是选自:酪氨酸激酶抑制剂,例如并且优选达沙替尼 (dasatinib)、尼洛替尼 (nilotinib)、波舒替尼 (bosutinib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、索拉非尼 (sorafenib)、舒尼替尼 (sunitinib)、西地尼布 (cediranib)、阿西替尼 (axitinib)、替拉替尼 (telatinib)、伊马替尼 (imatinib)、布利尼布 (brivanib)、帕唑帕尼 (pazopanib)、伐他拉尼 (vatalanib)、吉非替尼 (gefitinib)、埃罗替尼 (erlotinib)、拉帕替尼 (lapatinib)、卡纽替尼 (canertinib)、来妥替尼 (lestaurtinib)、培利替尼 (pelitinib)、司马沙尼 (semaxanib)、马赛替尼 (masitinib) 或坦度替尼 (tandutinib);
- [0134] • Rho激酶抑制剂,例如并且优选法舒地尔 (fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095或BA-1049;
- [0135] • 用于例如治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 或支气管哮喘的抗阻塞剂,例如并且优选,吸入性或全身性给药的 β -受体模拟物(例如贝多拉君 (bedoradrine)) 或吸入性给药的抗毒蕈碱物质;
- [0136] • 抗炎剂和/或免疫抑制剂,例如用于治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、支气管哮喘或肺纤维化的那些,例如并且优选全身性或吸入性给药的皮质类固醇类、氟替卡松 (flutiform)、吡非尼酮 (pirfenidone)、乙酰半胱氨酸、硫唑嘌呤 (azathioprine) 或BIBF-1120;
- [0137] • 化疗药物,例如用于治疗肺或其他器官中的肿瘤的那些;
- [0138] • 用于肺的病症的全身性和/或吸入性治疗的活性物质,例如用于囊性纤维化病(α -1-抗胰蛋白酶、氨曲南 (aztreonam)、依伐卡托 (ivacaftor)、卢马卡托 (lumacaftor)、阿他卢仑 (ataluren)、阿米卡星 (amikacin)、左氧氟沙星)、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) (LAS40464、PT003、SUN-101)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和急性肺损伤 (ALI) (干扰素- β -1a、traumakines)、阻塞性睡眠呼吸暂停 (VI-0521)、支气管扩张 (甘露醇、环丙沙星)、闭塞性细支气管炎 (环孢霉素、氨曲南) 和败血症 (帕昔单抗 (pagibaximab)、万汶 (Voluven)、ART-123);
- [0139] • 用于治疗肌营养不良症的活性物质,例如艾地苯醌 (idebenone);
- [0140] • 抗血栓形成剂,例如并且优选选自血小板凝集抑制剂、抗凝血剂或前纤维蛋白分解物质 (profibrinolytic substance);
- [0141] • 改变脂质代谢的活性物质,例如且优选来自:甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂,例如且优选HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂;

- [0142] • 抑制新生血管发生的活性物质,例如并且优选VEGF和/或PDGF信号通道的抑制剂、整合蛋白信号通道的抑制剂、血管生成素-Tie信号通道的抑制剂、PI3K-Akt-mTor信号通道的抑制剂、Ras-Raf-Mek-Erk信号通道的抑制剂、MAPK信号通道的抑制剂、FGF信号通道的抑制剂、鞘氨醇-1-磷酸信号通道的抑制剂、内皮细胞增殖的抑制剂或诱导凋亡的活性物质;
- [0143] • 降低血管壁渗透性(水肿形成)的活性物质,例如并且优选皮质类固醇类、ALK1-Smad1/5信号通道的抑制剂、VEGF和/或PDGF信号通道的抑制剂、环加氧酶抑制剂、血管舒缓素-激肽系统的抑制剂或鞘氨醇-1-磷酸信号通道的抑制剂;
- [0144] • 降低氧化性应激下对视网膜的损伤的活性物质,例如并且优选补体系统的抑制剂,尤其是补体C5a受体拮抗剂,或5-HT_{1A}受体激动剂;
- [0145] • 抗氧化剂和自由基清除剂;
- [0146] • 抗高血压活性物质,例如并且优选选自:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、 β -受体阻滞剂、 α -受体阻滞剂、利尿剂、磷酸二酯酶抑制剂、sGC刺激剂、cGMP提升药、ECE抑制剂、血管肽酶抑制剂和/或盐皮质激素受体拮抗剂;
- [0147] • 抗心律不齐药,例如钠通道阻滞剂、 β -受体阻滞剂、钾通道阻滞剂或钙通道阻滞剂;
- [0148] • α -1-肾上腺素受体拮抗剂;
- [0149] • 中枢作用 α -2-肾上腺素受体激动剂;
- [0150] • 咪唑啉I-1受体激动剂;
- [0151] • 多巴胺D1受体激动剂;
- [0152] • 5-HT₂拮抗剂;
- [0153] • 加压素拮抗剂;
- [0154] • 钙通道敏化物;
- [0155] • 支气管扩张剂,例如 β -2-肾上腺素受体激动剂、抗胆碱剂、茶碱或PDE抑制剂;
- [0156] • 皮质类固醇,例如泼尼松龙(prednisolone);
- [0157] • PGD₂受体拮抗剂;
- [0158] • 非甾体抗哮喘药,例如 β -2-肾上腺素受体激动剂或 β -2-肾上腺素受体激动剂和皮质类固醇的结合;
- [0159] • 非甾体抗炎药(NSAIDs)和选择性环氧化酶-2(COX-2)抑制剂;
- [0160] • 用于体重超重和肥胖的药物,例如甲基苯丙胺(methamphetamine)、二乙胺苯丙酮(amfepramon)、苯丁胺(phentermine)、苄非他明(benzphetamine)、苯甲曲秦(phenmetrazine)、马吲哚(mazindol)、奥利司他(orlistat)、西布曲明(sibutramine)或利莫纳班(rimonabant)和结合物如,例如苯丁胺/托吡酯(topiramate)、丁氨苯丙酮(bupropion)/纳曲酮(naltrexone)、西布曲明/二甲双胍(metformin)、丁氨苯丙酮SR/唑尼沙胺SR、沙美特罗(salmeterol)、昔萘酸盐(xinafoate)/氟替卡松(fluticasone);氯卡色林(lorcaserin)、苯丁胺/托吡酯、西替司他(cetilistat)、艾塞那肽(exenatide)、利拉糖肽(liraglutide)、二甲双胍、西布曲明/二甲双胍、丁氨苯丙酮SR/唑尼沙胺SR、CORT-108297、卡格列净(canagliflozin)、甲基吡啶铬(chromium picolinate)、GSK-1521498、LY-377604、美曲普汀(metreleptin)、奥尼匹肽(obinopitide)、P-S7AS3、PSN-821、沙美特

罗昔萘酸盐 (salmeterol xinafoate) / 氟替卡松 (fluticasone)、生长激素 (somatropin) (重组体)、替莫瑞林 (tesamorelin)、替索芬辛 (tesofensine)、维奈哌利 (velneparit)、唑尼沙胺 (zonisamide)、贝洛拉尼 (beloranib)、白藜芦醇 (resveratrol)、苏比替罗 (sobetirome)、四氢次大麻酚 (tetrahydrocannabivarin) 和 β -拉帕醌 (beta-lapachone) ;

[0161] • 腺苷酸环化酶抑制剂, 例如 colforsin dapropate;

[0162] • 正性肌力物质, 例如地高辛 (digoxin) ;

[0163] • 治疗勃起功能障碍的药物, 例如前列地尔 (alprostadil) ;

[0164] • 用于抗痴呆的药物, 如乙酰胆碱酯酶抑制剂, 例如多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀; 或 NMDA 受体拮抗剂, 例如美金刚胺 (memantine) ;

[0165] • 治疗精神病症的药物, 例如多巴胺 D4 受体拮抗剂, 如氯氮平 (clozapine) ; 多巴胺 D2 受体拮抗剂, 如奈莫必利 (nemonapride) ; 混合多巴胺 D1/D2 受体拮抗剂, 如珠氯噻醇 (zuclopenthixol) ; GABA A 受体调节剂, 如卡马西平 (carbamazepine) ; 钠通道抑制剂, 如拉莫三嗪 (lamotrigine) ; 单胺氧化酶抑制剂, 如吗氯贝胺 (moclobemide) ; 三环抗抑郁剂, 如阿米替林 (amitriptyline)、地昔帕明 (desipramine)、丙米嗪 (imipramine)、阿莫沙平 (amoxapine)、去甲替林 (nortriptyline) 或氯米帕明 (clomipramine) ; 选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRIs), 如帕罗西汀 (paroxetine)、氟西汀 (fluoxetine) 或 citalopram、多虑平 (doxepine)、曲唑酮 (trazodone) 或阿戈美拉汀 (agomelatine) ; 选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs), 如文拉法辛 (venlafaxine) ; 或多巴胺能抗抑制药, 如丁氨苯丙酮 (bupropion) ;

[0166] • 神经内肽酶的抑制剂 (NEP 抑制剂) 如沙库比曲 (sacubitril)、omapatrilate 或亚甲蓝, AVE-7688, 或与血管紧张素受体阻滞剂 (例如缬沙坦) 的双结合 ('ARNIs'), 例如 LCZ696;

[0167] • 钠尿肽, 例如心房钠尿肽 (ANP、阿那立肽 (anaritide))、B-型钠尿肽或脑钠尿肽 (BNP、奈西立肽 (nesiritide))、C-型钠尿肽 (CNP) 和尿扩张素;

[0168] • 抗糖尿病药, 例如并且优选选自: 胰岛素和胰岛素衍生物、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸衍生物、葡糖苷酶抑制剂、PPAR- γ 激动剂、GLP 1 受体激动剂、胰高血糖素拮抗剂、胰岛素敏化物、CCK1 受体激动剂、二肽基肽酶 4 的抑制剂 (二肽基肽酶 IV 抑制剂)、SGLT 2 抑制剂、瘦素受体激动剂、钾通道拮抗剂和糖原异生和/或糖原分解的刺激中涉及的肝脏酶类的抑制剂;

[0169] • 抗感染药, 例如并且优选选自: 抗细菌活性物质、抗真菌活性物质和/或抗病毒活性物质; 和/或

[0170] • 治疗青光眼的物质, 例如并且优选选自: 肾上腺素能药物、 β -受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、拟副交感神经药和前列腺素; 和/或

[0171] • 治疗骨病症的物质, 例如并且优选双磷酸盐类、维生素 D 或其代谢产物、雷奈酸锶 (strontium ranelate)、选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、甲状旁腺激素或其类似物和/或 RANKL (核因子 κ -B 配体的受体激活剂) 调节剂。

[0172] 抗血栓形成剂优选理解为是指选自血小板凝集抑制剂, 抗凝血剂或前纤维蛋白分解物质的化合物。

[0173] 在本发明的一个优选的实施方案中, 本发明的剂型与血小板凝集抑制剂联合给

药,所述血小板凝集抑制剂例如并优选阿司匹林、氯吡格雷 (clopidogrel)、噻氯匹定 (ticlopidine) 或双嘧达莫 (dipyridamole)。

[0174] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与凝血酶抑制剂联合给药,所述凝血酶抑制剂例如并且优选希美加群 (ximelagatran)、美拉加群 (melagatran)、达比加群 (dabigatran)、比伐卢定 (bivalirudin) 或克赛 (clexane)。

[0175] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的剂型与GPIIb/IIIa拮抗剂联合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如并优选替罗非班 (tirofiban) 或阿昔单抗 (abciximab)。

[0176] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与因子Xa抑制剂联合给药,所述因子Xa抑制剂例如并且优选利伐沙班 (rivaroxaban)、阿哌沙班 (apixaban)、非地沙班 (fidexaban)、雷扎沙班 (razaxaban)、磺达肝癸钠 (fondaparinux)、依达肝素 (idraparinux)、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0177] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的剂型与肝素或与低分子量 (LMW) 肝素衍生物联合给药。

[0178] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与维生素K拮抗剂联合给药,所述维生素K拮抗剂例如并且优选香豆素、苯丙香豆素 (phenprocumon) 或华法林。

[0179] 抗高血压药优选理解为是指选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮缩血管肽拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂的化合物。

[0180] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与钙拮抗剂联合给药,所述钙拮抗剂例如并且优选硝苯地平 (nifedipine)、氨氯地平 (amlodipine)、维拉帕米 (verapamil) 或地尔硫卓 (diltiazem)。

[0181] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与 α -1受体阻断剂例如并优选与哌唑嗪 (prazosin) 联合给药。

[0182] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与 β 受体阻滞剂联合给药,所述 β 受体阻滞剂例如并且优选普萘洛尔 (propranolol)、阿替洛尔 (atenolol)、噻吗洛尔 (timolol)、吲哚洛尔 (pindolol)、阿普洛尔 (alprenolol)、氧烯洛尔 (oxprenolol)、喷布洛尔 (penbutolol)、布拉洛尔 (bupranolol)、美替洛尔 (metipranolol)、纳多洛尔 (nadolol)、甲吲洛尔 (mepindolol)、卡拉洛尔 (carazolol)、索他洛尔 (sotalol)、美托洛尔 (metoprolol)、倍他洛尔 (betaxolol)、塞利洛尔 (celiprolol)、比索洛尔 (bisoprolol)、卡替洛尔 (carteolol)、艾司洛尔 (esmolol)、拉贝洛尔 (labetalol)、卡维地洛 (carvedilol)、阿达洛尔 (adaprolol)、兰地洛尔 (landiolol)、奈必洛尔 (nebivolol)、依泮洛尔 (epanolol) 或布新洛尔 (bucindolol)。

[0183] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的剂型与血管紧张素AII拮抗剂联合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂例如并且优选为氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩伯沙坦。

[0184] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与ACE抑制剂联合给药,所述ACE抑制剂例如并且优选为依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、喹诺普利 (quinopril)、培哌普利或群多普利 (trandolapril)。

[0185] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的剂型与内皮缩血管肽拮抗剂联合给药,所述内皮缩血管肽拮抗剂例如并优选为波生坦、达鲁生坦、安布森坦或西他生坦。

[0186] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与肾素抑制剂联合给药,所述肾素抑制剂例如并优选阿利吉仑、SPP-600或SPP-800。

[0187] 本发明的剂型与盐皮质激素受体拮抗剂例如螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)联合给药,特别优选与非甾体盐皮质激素受体拮抗剂例如非奈利酮(finerenone)联合给药。

[0188] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与利尿剂联合给药,所述利尿剂例如并优选呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(Torseamide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorthiazide)、氢氯噻嗪(hydrochlorthiazide)、氢氟噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯甲噻嗪(trichlormethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、吲达帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、喹乙宗(quinethazone)、乙酰唑胺(acetazolamide)、双氯非那胺(dichlorphenamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、丙三醇(glycerol)、硝酸异山梨酯(isosorbide)、甘露醇(mannitol)、阿米洛利(amiloride)或氨苯喋啶(triamterene)。

[0189] 脂质代谢调节剂优选理解为是指选自以下的化合物:CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂例如HMG-CoA还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸收剂、胆汁酸重吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0190] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与CETP抑制剂联合给药,所述CETP抑制剂例如并优选torcetrapib(CP-5294/4)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

[0191] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与甲状腺受体激动剂联合给药,所述甲状腺受体激动剂例如并且优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(CGS 26214)。

[0192] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂联合给药,所述他汀类例如优选洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0193] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与角鲨烯合成抑制剂例如并优选BMS-188494或TAK-475联合给药。

[0194] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与ACAT抑制剂联合给药,所述ACAT抑制剂例如并且优选阿伐麦布(avasimibe)、美林那胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[0195] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与MTP抑制剂联合给药,所述MTP抑制剂例如并且优选英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0196] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的剂型与PPAR- γ 激动剂联合给药,所述PPAR- γ 激动剂例如并且优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0197] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与PPAR- δ 激动剂联合给药,所

述PPAR- δ 激动剂例如并优选GW 501516或BAY68-5042。

[0198] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与胆固醇吸收抑制剂联合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如并且优选依泽替米贝 (ezetimib)、替奎安 (tiqeside) 或帕马昔 (pamaqueside)。

[0199] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与脂肪酶抑制剂联合给药,所述脂肪酶抑制剂例如并优选奥利司他 (orlistat)。

[0200] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与聚合胆汁酸吸附剂联合给药,所述胆汁酸吸附剂例如并且优选为考来烯胺 (cholestyramine)、考来替泊 (colestipol)、colesolvam、考来胶 (CholestaGel) 或colestimide。

[0201] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的剂型与胆汁酸重吸收抑制剂联合给药,所述胆汁酸重吸收抑制剂例如并且优选ASBT (= IBAT) 抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0202] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的剂型与脂蛋白 (a) 拮抗剂联合给药,所述脂蛋白 (a) 拮抗剂例如并优选吉卡宾钙 (gemcabene calcium) (CI-1027) 或烟酸。

[0203] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与乙酰胆碱酯酶抑制剂联合给药,所述乙酰胆碱酯酶抑制剂例如并且优选多奈哌齐 (donepezil)、加兰他敏 (galantamine) 或卡巴拉汀 (rivastigmine)。

[0204] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与NMDA受体拮抗剂联合给药,所述NMDA受体拮抗剂例如并优选美金刚胺。

[0205] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与sGC刺激剂联合给药,所述sGC刺激剂例如并且优选利奥西呱、nelociguat、维利西呱 (vericiguat)、praliciguat (IW-1973) 或olinciguat (IW-1701)。

[0206] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与抗糖尿病药例如并优选与二甲双胍联合给药。

[0207] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与SGLT-2抑制剂联合给药,所述SGLT-2抑制剂例如并且优选达格列净、恩格列净 (empagliflozin)、卡格列净 (canagliflozin)、依格列净 (ipragliflozin) 和/或托格列净 (tofogliflozin)。

[0208] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与用于治疗骨病症的物质联合给药,所述用于治疗骨病症的物质例如并且优选维生素D或其代谢产物、雷奈酸锶、选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 和/或RANKL调节剂。

[0209] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的剂型与双膦酸盐联合给药,所述双膦酸盐例如并优选地羟乙磷酸盐、氯屈膦酸盐、替鲁膦酸、特立帕肽、帕米膦酸二钠、奈立膦酸盐 (neridronate)、奥帕膦酸盐、阿屈膦酸盐、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐或唑来膦酸盐。

[0210] 本发明进一步提供了本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统用于治疗 and/或预防疾病的用途。

[0211] 本发明进一步提供了本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统的用途,用于治疗 and/或预防肾和心肾病症,特别是慢性肾病 (CKD) 和糖尿病性肾病 (DKD); 心脏和心血管病症,特别是心力衰竭 (HFpEF和HFrEF)、心肌梗塞、心绞痛、心肌病、高血压和动脉硬化; 肺和心肺病症,特别是肺动脉高压 (PH); 中枢神经系统病症,特别是痴呆症; 骨骼病症,特别是

成骨不全症；血栓栓塞性病征、肌肉营养不良、局部缺血、血管病征、微循环障碍；纤维化病征，特别是系统性硬化症；眼科疾病；炎症性病征，和代谢性病征，特别是代谢综合症、血脂异常和糖尿病。

[0212] 本发明进一步提供本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统的用途，用于治疗/或预防肾和心肾病征，特别是慢性肾脏病 (CKD) 和糖尿病性肾脏病 (DKD)。

[0213] 本发明进一步提供本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统的用途，用于治疗/或预防心脏和心血管病征，特别是心力衰竭 (HFpEF和HFrfEF)、心肌梗塞、心绞痛、心肌病、高血压和动脉硬化。

[0214] 本发明进一步提供本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统的用途，用于治疗/或预防肺和心肺病征，特别是肺动脉高压 (PH)。

[0215] 本发明进一步提供本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统的用途，用于治疗/或预防中枢神经系统病征，特别是痴呆症。

[0216] 本发明进一步提供本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统的用途，用于治疗/或预防中枢神经系统病征，特别是血管性痴呆和阿尔茨海默氏痴呆。

[0217] 本发明进一步提供本发明的包含式 (I) 的化合物的渗透释放系统的用途，用于治疗/或预防代谢性病征，特别是代谢综合症、血脂异常和糖尿病。

[0218] 本发明进一步提供本发明的渗透释放系统的用途，所述渗透释放系统包含如上所述的式 (I) 的化合物与一种或多种选自以下的其他活性物质：有机硝酸盐、NO供体、cGMP-PDE抑制剂、鸟苷酸环化酶刺激剂、抗血栓形成药、抗高血压药、MR拮抗剂、IP受体激动剂、抗炎性活性物质、抗痴呆药、抗糖尿病药、改变脂肪代谢的活性物质和用于治疗骨骼和肌肉病征的活性物质。

[0219] 在本发明的剂型中，式 (I) 的化合物优选以约1至240mg的量存在，更优选以约1mg至120mg的量存在，最优选以约2.5mg至50mg的量存在。本发明提供了包含优选以下量的式 (I) 的化合物的本发明的上述药物剂型：1mg、2mg、2.5mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、12mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg和240mg。式 (I) 的化合物的量是指药物剂型中的标称量，在某些情况下，可额外存在过量多达20%的活性成分。

[0220] 通常，已发现每天给药约0.01至10mg/kg体重以获得有效结果是有利的。

[0221] 然而，在某些情况下，可能有必要偏离规定的量，具体取决于体重、给药途径、对活性成分的个体反应、制剂的性质以及给药时间或给药间隔。因此，在某些情况下，以小于上述最小量的量进行处理可能就足够，而在其他情况下，则有必要超过上述上限。如果给药量较大，建议一天中将它们分成几个单独的剂量。

[0222] 实验部分

[0223] 溶解性能

[0224] 使用仪器2 (桨式试验) 通过美国药典 (USP 39) 方法 (第<711>章溶解) 确定活性成分从片剂中的溶解。为了确定溶解速率，将片剂引入USP仪器2的每个容器中，并通过HPLC确定在滤出未溶解的成分后已进入溶液中的活性成分的量。所用的溶解介质是不添加表面活性剂的磷酸盐缓冲液pH 6.8，USP仪器2的桨式搅拌器的旋转速度为每分钟100转。除非另有说明，否则测定至少六个测试样品的溶解速率。在每种情况下，均记录了释放的活性成分的

平均量。

[0225] 二元物理混合物的热分析研究

[0226] 为了说明在热分析研究中的相容性,在研钵中加入等份的式(I)的化合物和亲水性可溶胀聚合物,然后用研杵将内容物研磨成均匀的粉末混合物(研磨比例为1:1,二元混合物)。所研究的亲水性可溶胀聚合物为聚环氧乙烷(符合欧洲药典(第9版)专著“Macrogols,High Molecular Mass”要求;粘度为40至100mPa·s;在25℃的5%水溶液中测量;POLYOX™水溶性树脂NF WSR N-80;Dow)、符合欧洲药典(第9版)专著“Xanthan gum”要求的黄原胶(Jungbunzlauer Ladenburg Gmb生产的“黄原胶FN食品级,普通”)、符合欧洲药典(第9版)专著“Copovidone”要求的的乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(Kollidon VA 64)、满足欧洲药典(第9版)专著“Povidone”要求的聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)、符合欧洲药典(第9版)专著“Methacrylic acid-Methyl Methacrylate Copolymer(1:1)”要求的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(**Eudragit®**L100)、符合欧洲药典(第9版)专著“Ammonio Methacrylate Copolymer (Type A)”要求的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(**Eudragit®**RL P0)、满足欧洲药典(第9版)专著“Hydroxypropylcellulose”要求的羟丙基纤维素(HPC LM Nisso)和聚丙烯酸(满足欧洲药典(第9版)专著“Carbomers”要求;名称:聚丙烯酸,MW 1 080 000,平均MN 135 000;Acros Organics)。

[0227] 对物理混合物和各个单独的成分进行了热分析表征。将热分析图记录在DSC(差示扫描量热仪)上。为此,在每种情况下,将约5mg样品在铝坩埚中在氮气(50ml/min)下以10K/min的加热速率加热,直至相应的化合物的熔点结束。

[0228] 除非有更精确的说明,否则所用物质是指本领域技术人员已知的,以所引用名称命名的药物赋形剂,并且如果在相应的药典中列出,则应满足欧洲药典专著(Ph.Eur 9)、美国(USP 41和NF 36)和/或日本(JP,第17版)药典的相应要求。

[0229] 图1示出式(I)的化合物、聚环氧乙烷以及式(I)的化合物与聚环氧乙烷的二元混合物的热分析图。

[0230] 图2示出式(I)的化合物、黄原胶以及式(I)的化合物与黄原胶的二元混合物的热分析图。

[0231] 图3示出式(I)的化合物、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物以及式(I)的化合物与乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的二元混合物的热分析图。

[0232] 图4示出式(I)的化合物、PVP 25以及式(I)的化合物与PVP 25的二元混合物的热分析图。

[0233] 图5示出式(I)的化合物、Eudragit L100以及式(I)的化合物与Eudragit L100的二元混合物的热分析图。

[0234] 图6显示式(I)的化合物、Eudragit RL P0和式(I)的化合物与Eudragit RL P0的二元混合物的热分析图。

[0235] 图7示出式(I)的化合物、HPC LM以及式(I)的化合物与HPC LM的二元混合物的热分析图。

[0236] 图8示出式(I)的化合物、聚丙烯酸和式(I)的化合物与聚丙烯酸的二元混合物的热分析图。

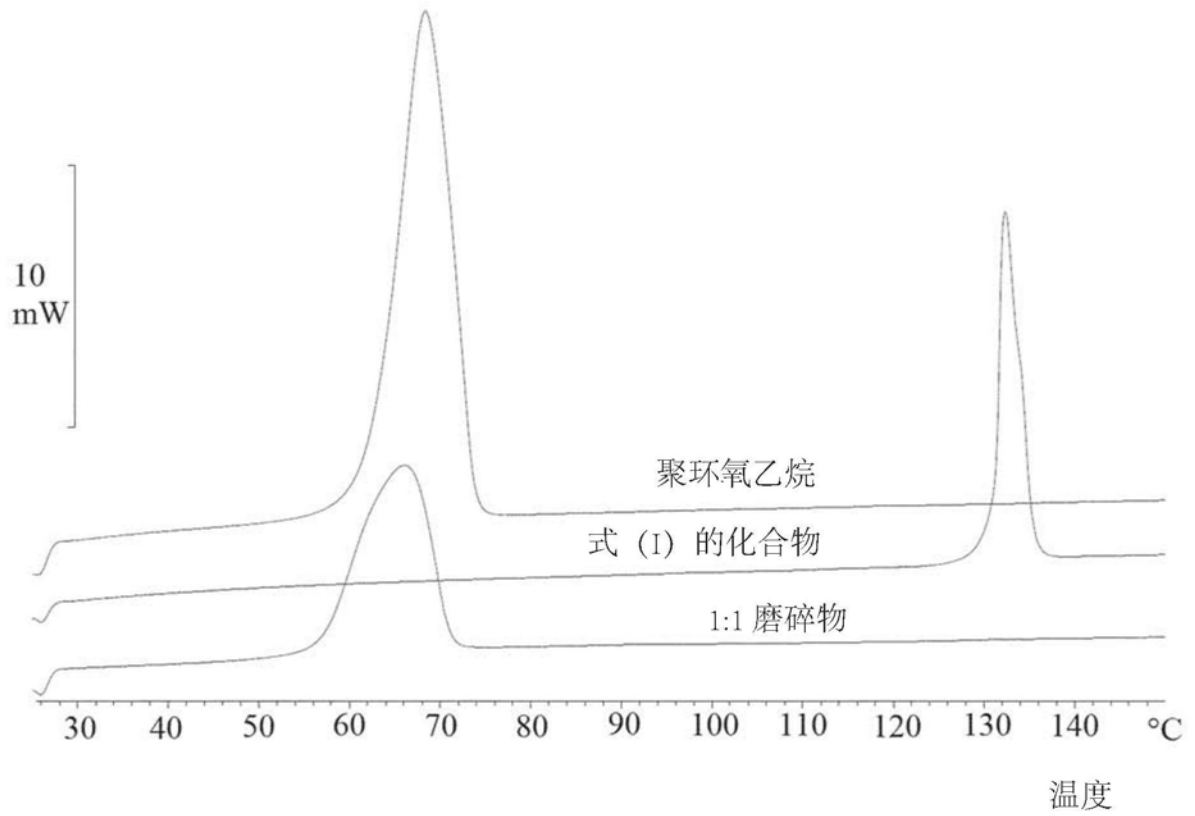


图1

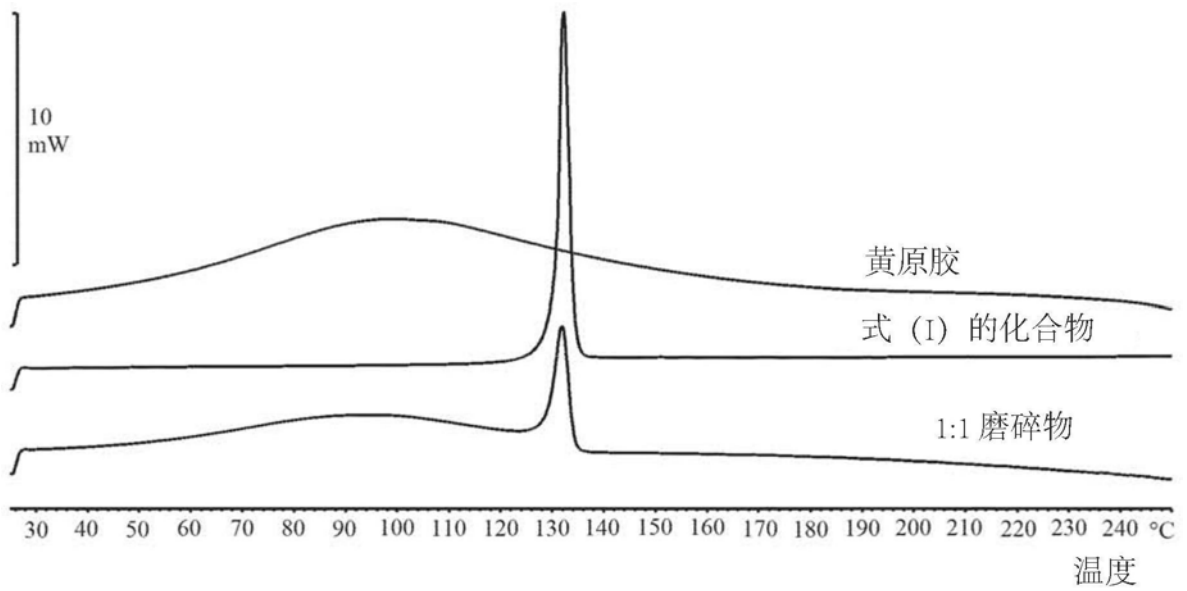


图2

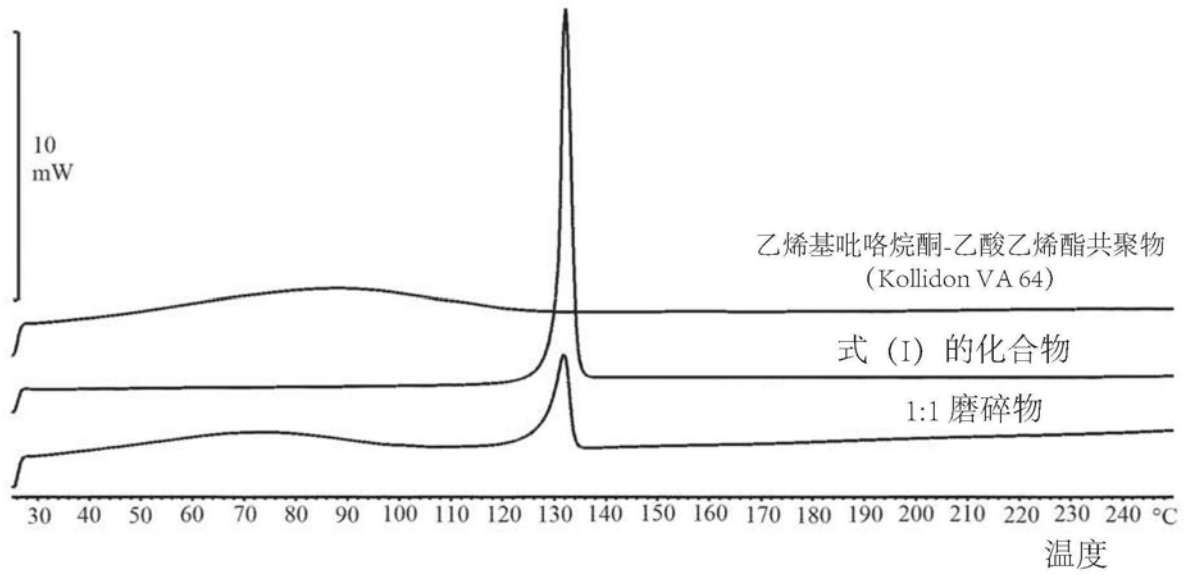


图3

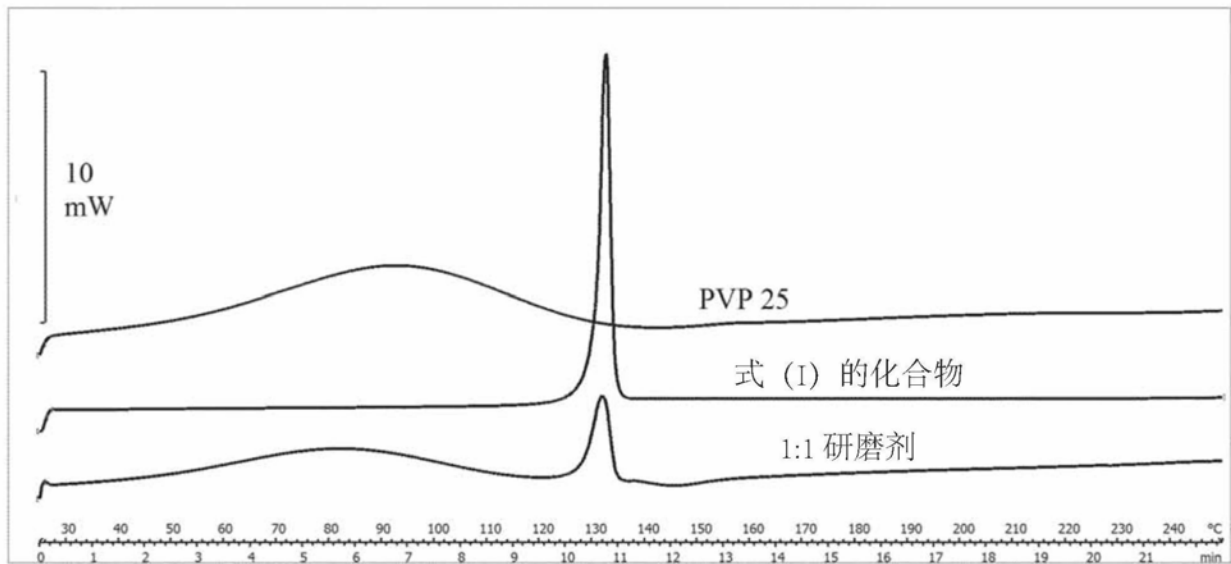


图4

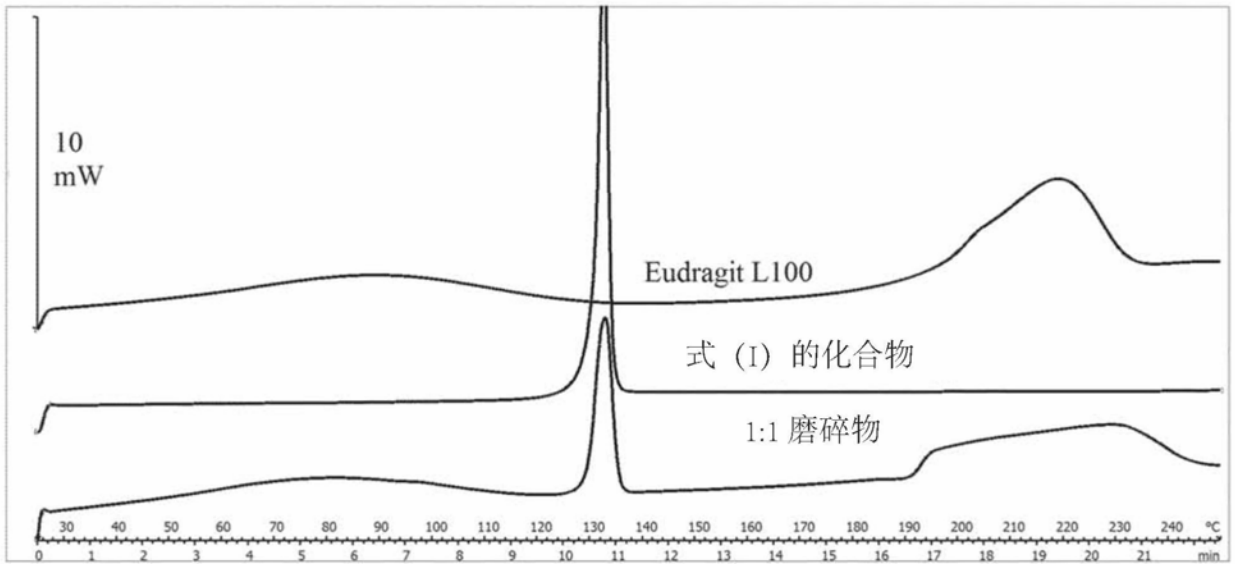


图5

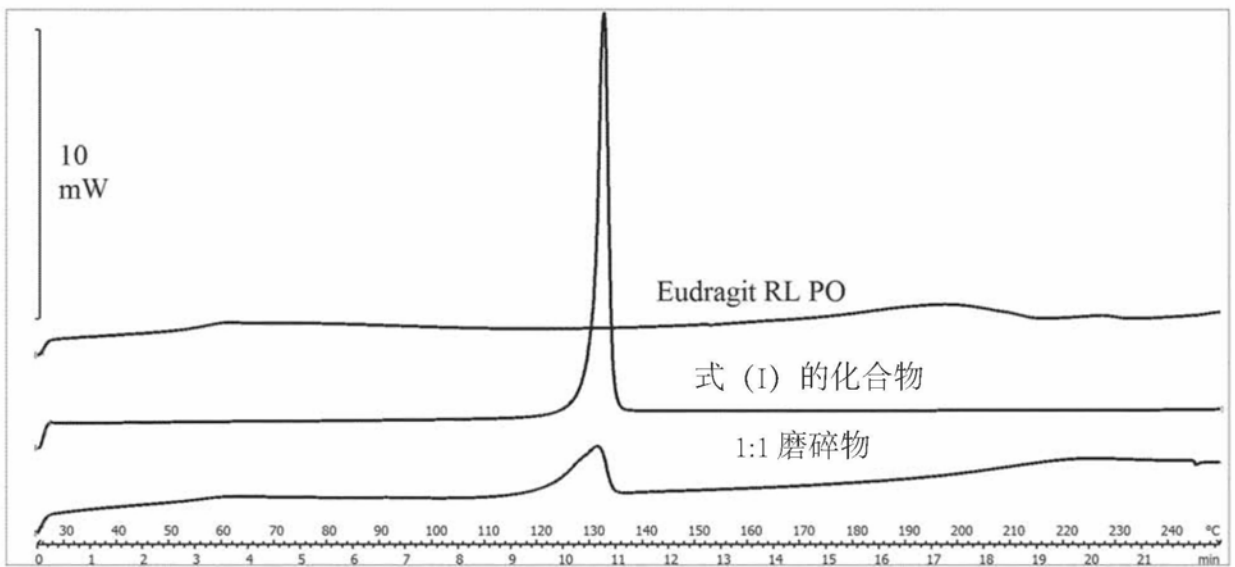


图6

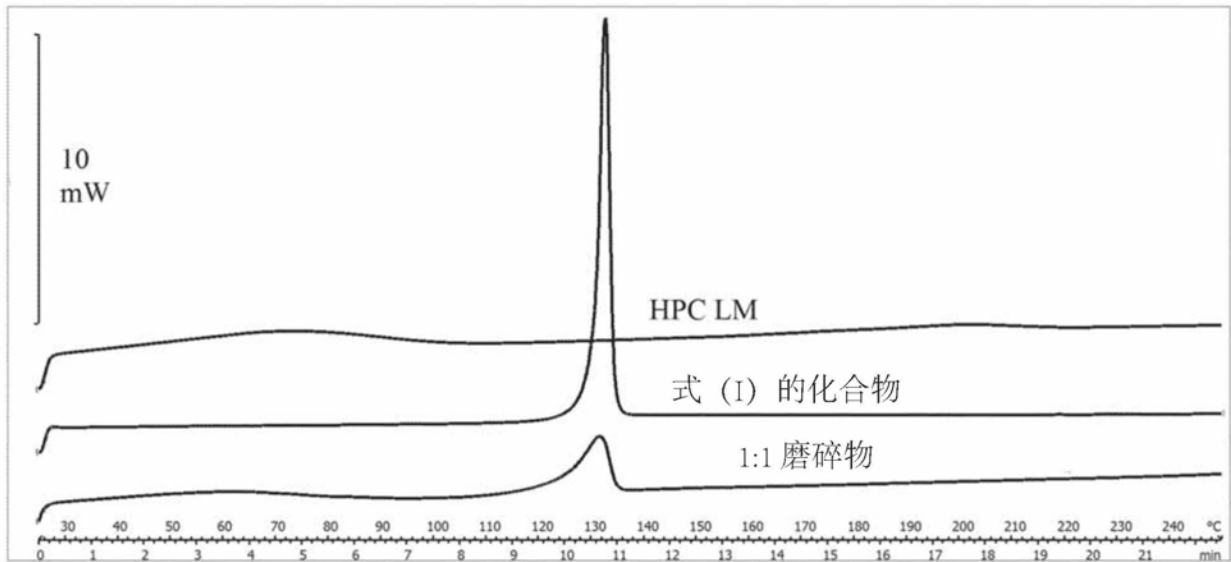


图7

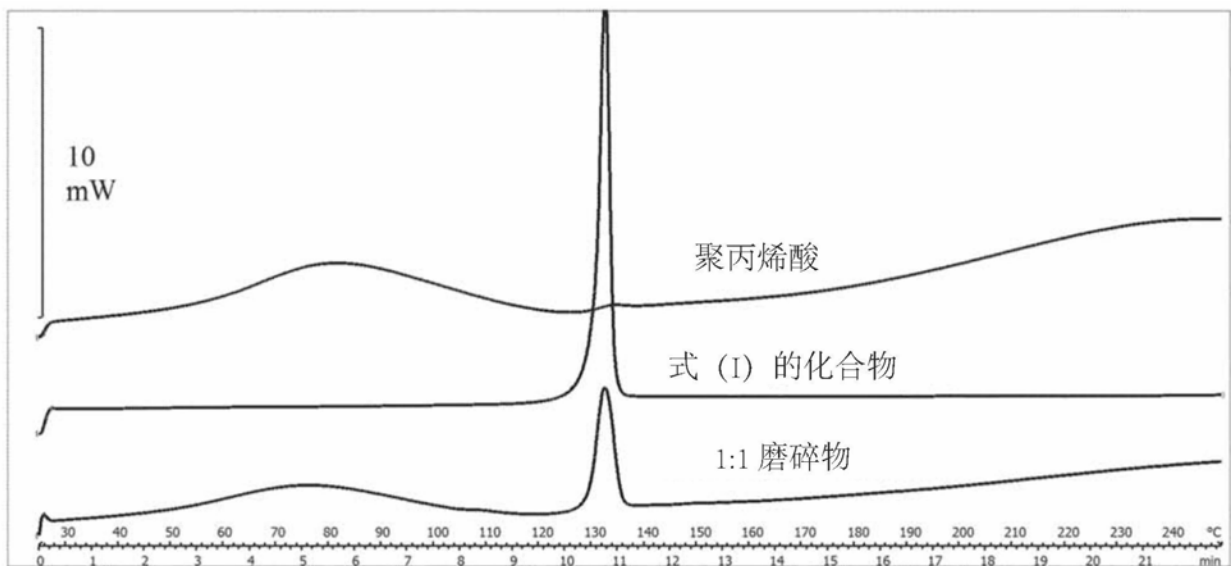


图8