(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119255805 A
(43)申请公布日 2025.01.03

(21)申请号 202380042387.4
(22)申请日 2023.05.20
(30)优先权数据
63/344,618 2022.05.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/063538 2023.05.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/227490 EN 2023.11.30
(71)申请人 爱杜西亚药品有限公司
地址 瑞士阿施维尔
(72)发明人 帕里萨·达娜伊塔什
(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
专利代理师 李献忠 张华
(51)Int.Cl.
A61K 31/513(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)
A61K 31/4422(2006.01)
A61K 31/549(2006.01)

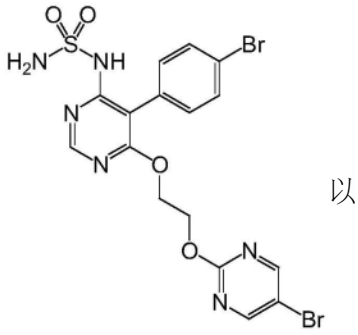
权利要求书3页 说明书33页

(54)发明名称

用于治疗高血压的阿普昔腾坦

(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:



以及

式(I)

其用作内皮素受体拮抗剂在需要治疗的受试者中治疗高血压(包括难治性高血压)的方法中的用途,所述方法包括向该受试者施用包含临床证实有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐的药物组合物。

CN 119255805 A

1.用于在有需要的受试者中治疗高血压的方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,所述高血压包括难以控制和难治性高血压,所述方法包括向所述受试者施用包括临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐的药物组合物。

2.用于根据权利要求1所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中所述有需要的受试者是接受标准背景治疗的受试者,其中所述背景治疗包括适用于预防或治疗高血压的一线疗法,例如特别是作为高血压治疗的血管紧张素受体阻滞剂(ARB)或ACE抑制剂,尤其是进一步与钙通道阻滞剂(CCB)和/或利尿剂组合,以及任选地进一步与β受体阻滞剂组合。

3.用于根据权利要求1或2所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中阿普昔腾坦与至少三种独立选自以下组的其他抗高血压药物组合施用:

-血管紧张素受体阻滞剂(特别是缬沙坦,以及氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、依普沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、非马沙坦),或其药学上可接受的盐;或

ACE抑制剂(特别是依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、群多普利、西拉普利)或其药学上可接受的盐;

-钙通道阻滞剂(特别是氨氯地平,以及阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、依福地平、非洛地平、依拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平),或其药学上可接受的盐;

-利尿剂,包括髓袢利尿剂,如呋塞米、布美他尼、依他尼酸、托拉塞米;保钾利尿剂,包括醛固酮拮抗剂,如螺内酯、依普利酮或非奈利酮,或醛固酮合酶抑制剂;碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺和甲磺唑胺;特别是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂),如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗(优选噻嗪类利尿剂,特别是氯噻酮或氢氯噻嗪);以及

-β受体阻滞剂(β-肾上腺素能阻滞剂),特别是醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔(常释或缓释)、纳多洛尔、奈比洛尔、普萘洛尔(常释或缓释)。

4.用于根据权利要求1至3中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦导致治疗4周后收缩压从基线降低至少约15mmHg,其中所述降低是通过无人值守自动化诊室血压测量(uAOBPM)在谷值测量的。

5.用于根据权利要求1至4中任一项所述的方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中在所述初始4周治疗后,额外施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦32周,致使至少将收缩压从基线的平均降低维持这样额外32周。

6.用于根据权利要求4所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中在4周的停药期后证实有关收缩压的临床效果,其中与继续以每天25mg的剂量施用阿普昔腾坦的受试者的平均收缩压相比,施用安慰剂的受试者的所述平均收缩压增加;其中,所述增加是至少约6mmHg;其中,所述增加是通过无人值守自动化诊室血压测量(uAOBPM)在谷值测量的。

7.用于根据权利要求4至6中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中通过治疗4周后血压从基线的平均降低证实血压降低的所述临床效果,其中所述降低是通过24小时动态血压监测(24hABPM)测量的;其中

-收缩压降低至少约6mmHg,和/或

舒张压降低至少约6mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;或

-收缩压降低至少约8mmHg,和/或

舒张压降低至少约7mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg。

8.用于根据权利要求4至6中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中通过治疗4周后血压从基线的平均降低证实血压降低的所述临床效果,其中所述降低是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)测量的;其中

-收缩压降低至少约6mmHg,和/或

舒张压降低至少约6mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;或

-收缩压降低至少约8mmHg,和/或

舒张压降低至少约7mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg。

9.用于根据权利要求1至8中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦致使治疗4周后血压的经安慰剂校正的平均降低,其中所述降低是通过24小时动态血压监测(24hABPM)测量的;其中

-收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;或

-收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg。

10.用于根据权利要求1至8中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦致使治疗4周后血压的经安慰剂校正的平均降低,其中所述降低是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)测量的;其中

-收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约4mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;

其中,特别是所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天早晨施用一次;或

-收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg;

其中,特别是所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天早晨施用一次。

11.用于根据权利要求4至6中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中在4周的停药期后证实所述血压降低,其中与继续以每天25mg的剂量施用阿普昔腾坦的受试者的相应平均血压相比,施用安慰剂的受试者的所述平均血压增加;其中施用安慰剂的受试者的所述平均血压增加是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)测量的;其中

-收缩压增加至少约8.5mmHg,和/或

舒张压增加至少约7.5mmHg;

其中,特别地,阿普昔腾坦为每天早晨施用一次。

12.用于根据权利要求1至11中任一项所述的方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中所述在有需要的受试者中治疗高血压的方法包括向所述受试者施用临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦的药物组合物,所述高血压包括难治性高血压;其中,特别是,所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦为每天早晨施用一次。

13.用于根据权利要求1至12中任一项所述的方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中所述临床证明有效量的阿普昔腾坦,分别是所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦,为每天12.5mg或25mg的阿普昔腾坦;其中,特别是所述临床证明有效量的阿普昔腾坦,分别是所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦,为每天早晨施用一次。

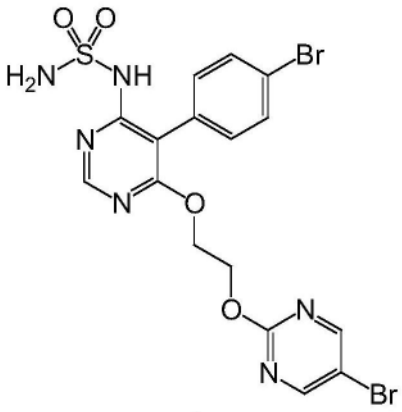
14.用于根据权利要求1至12中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中所述临床证明有效量,分别是临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦为每天12.5mg的阿普昔腾坦;其中,特别是所述临床证明有效量的阿普昔腾坦,分别是所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦,为每天早晨施用一次。

15.用于根据权利要求1至12中任一项所述方法的用途的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,其中所述临床证明有效量,分别是临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦为每天25mg的阿普昔腾坦;其中,特别是所述临床证明有效量的阿普昔腾坦,分别是所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦,为每天早晨施用一次。

用于治疗高血压的阿普昔腾坦

[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用于治疗高血压(包括难以控制的高血压和难治性高血压)的验证临床效果。

[0002] 阿普昔腾坦,{5-(4-溴苯基)-6-[2-(5-溴-嘧啶-2-氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基}-硫酰胺(以下也称为“化合物”),具有式I



式I

式I化合物,又名ACT-132577,是内皮素受体拮抗剂。式I化合物是之前在WO02/053557中公开的结构家族的成员。特别是,与相应的烷基化衍生物相比,式I化合物在展现出内皮素受体拮抗剂活性的同时,在体内表现出更长的半衰期和更短的清除率。这使得式I化合物特别适用于WO2009/024906所公开的长效药物组合物。

[0003] 由于其抑制内皮素结合的能力,式I化合物可用于治疗与内皮素相关的疾病,这些疾病与许多心肾代谢疾病中发生的内皮素引起的血管收缩、增殖或炎症增加有关。这类内皮素相关疾病的例子包括高血压,尤其是难以控制的高血压和难治性高血压。例如在WO2009/024906、WO2018/153513或WO2018/154101中披露的内皮素相关疾病的进一步实例包括肺动脉高压、冠心病、心功能不全、肾脏和心肌缺血;慢性肾脏病(CKD)[特别是改善全球肾脏疾病预后(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(尤其是3或4期CKD),尤其是由高血压或糖尿病(糖尿病肾病(DKD),包括此外还与高血压相关的DKD)引起/与其相关的CKD(尤其是这些阶段的CKD);糖尿病及与糖尿病相关的疾病,如糖尿病动脉病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变或糖尿病血管病变;降低糖尿病患者发生重大心血管事件(如心力衰竭(HF)、心肌梗死、中风或因心血管原因死亡)的风险,尤其是伴有至少一种其他心血管危险因素(如高血压、血脂异常、血栓现象)的糖尿病患者;治疗和预防糖尿病并发症;(急性和慢性)肾功能衰竭;肾小球肾炎;结缔组织疾病;动脉粥样硬化;外周动脉疾病,包括慢性外周(闭塞性)动脉病变;指尖溃疡;糖尿病足溃疡和/或降低糖尿病患者、吸烟者或动脉粥样硬化患者下肢/四肢截肢的风险;心力衰竭(HF),定义为特别包括慢性HF,尤其包括收缩期HF/射血分数降低的HF(HFrEF)(即射血分数小于约40%),以及舒张性HF/射血分数保留的HF(HFpEF)(即射血分数>约50%);降低心血管风险患者(如患有冠状动脉疾病的患者和/或有充血性心力衰竭临床表现的患者)中发生重大心血管事件(如心力衰竭(HF)、心肌梗死、中风或因心血管原因死亡)的风险;心绞痛;以及舒张功能障碍。式I的化合物还可用于治疗或预防脑缺血、

痴呆、偏头痛、蛛网膜下腔出血、雷诺综合征、门静脉高压症、球囊或支架血管成形术后再狭窄、炎症、胃和十二指肠溃疡、癌症、黑色素瘤、前列腺癌、前列腺肥大、勃起功能障碍、子痫、听力损失、老年性痴呆、慢性支气管炎、哮喘、肺纤维化、革兰氏阴性败血症、休克、镰状细胞性贫血、肾绞痛、青光眼、血管或心脏手术或器官移植后的并发症、环孢素治疗或显示肾毒性的同等疗法的并发症、疼痛、血脂异常以及目前已知与内皮素有关的其他疾病。

[0004] 根据2014年美国高血压学会和国际高血压学会联合声明[Weber等人,"Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community.A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension."J Clin Hypertens(2014),16(1),14-26],2013年欧洲高血压学会和欧洲心脏病学会联合指南[Mancia等人,J.Hypertens.(2013),31,1281-1357],以及几个国家指南[Denolle等人,J Hum Hypertens.(2016),30(11),657-663;McCormack等人,Br J Cardiol(2013),20(suppl 1),S1-S16],难治性高血压(rHT)被定义为同时使用三种不同药理类别的降压疗法(包括利尿剂),但血压(BP)仍未得到控制(即未能将血压降至预定阈值)。因此,难治性高血压患者包括使用三种以上药物控制血压的患者。也就是说,血压得到控制但需要四种或更多药物才能控制的患者应被视为对治疗耐受(参见例如Mancia等人,J.Hypertens.(2013))。

[0005] 临床研究表明,内皮素受体拮抗剂(ERA)对高血压和/或肾病患者(无论是否伴有糖尿病)的治疗效果显著。内皮素1(ET-1)可能在慢性糖尿病动脉病变的致病机制中发挥作用,因为它具有介导斑块形成、血栓形成、血管收缩和血管肥大的作用,还因为它能增强其他系统的作用,特别是肾素血管紧张素和交感神经系统和/或胰岛素信号。因此,ERA可通过急性(外周血管扩张)和慢性(血管扩张、血管结构改善、交感神经活动调节、抗血栓形成、抗发炎)作用治疗外周动脉阻塞性疾病,包括糖尿病动脉病变。在一项对成人糖尿病和慢性肾脏病患者进行的临床网状荟萃分析(157项研究,包括43256名患者)中,ERA被列为预防终末期肾脏病的最有效药物(S.C.Palmer et al.,Lancet(2015),385(9982):2047-2056)。然而,治疗益处需要与潜在的副作用相权衡,例如ERA通常具有的潜在致畸风险。此外,更重要的是,选择性ET_A拮抗剂和ET_A与ET_B受体的双重拮抗剂都可能导致体液潴留,这是以前研究过的许多ERA的常见副作用并且有时(例如,如果利尿剂无法控制)会导致严重的心脏不良事件,如心力衰竭或死亡。尽管在大多数情况下,ERA在肺动脉高压等症状中的风险-效益平衡有利于ERA的治疗(如过去ERA双拮抗剂波生坦和马昔腾坦以及ET_A选择性拮抗剂安立生坦相继获批上市所反映的情况),但有人指出,ERA在原发性高血压的治疗中不发挥作用(Laffin et al.Seminars in Nephrology 2015,35,168-175),当考虑用潜在的ERA治疗难以控制的高血压和难治性高血压(rHT)或其他高血压相关疾病时,体液潴留等副作用可能仍是一个问题。

[0006] 目前正在开发ET_A选择性内皮素受体拮抗剂达卢生坦,用于治疗难治性高血压(rHT)(Bakris et al.,Hypertension 2010,56,824-830,另见WO2007/098390)。在对rHT患者进行的一项为期14周的3期试验中,该药物在降低动态血压方面显示出疗效,但在主要终点收缩压方面未能显示出显著的治疗效果。如果患者患有难治性高血压(收缩压高于140mmHg),尽管已使用三种或三种以上不同类别的降压药(包括一种利尿剂)以最佳剂量进行治疗,仍有资格参加该试验。氢氯噻嗪的最低剂量为每天25mg(或其他噻嗪类利尿药的同

等剂量)。尽管在试验期间,研究人员可酌情加强试验利尿剂治疗以控制体液潴留,但与达卢生坦相关的最常见不良事件是体液潴留/水肿为28%而其他各组为12%。与安慰剂相比,因服用达卢生坦出现不良反应而退出治疗的患者人数更多。

[0007] ET_A选择性ERA阿伏生坦,在一项研究阿伏生坦对2型糖尿病患者中显性糖尿病肾病进展的影响的试验中显示出显著的治疗效果,与此同时,因不良事件(主要与体液超负荷和充血性心力衰竭有关)而停用试验药物的人数显著增加(Mann et al.,"Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy",J Am Soc Nephrol.2010,21(3):527-535.)。综合主要结果是血清肌酐、ESRD或死亡翻倍的时间。次要结果包括白蛋白肌酐比值(ACR)的变化和心血管结果。研究未检测到各组间出现主要结果的频率存在差异。阿伏生坦可明显降低ACR。该试验在中位随访4个月(最长16个月)后提前结束,原因是阿伏生坦引发了过多的心血管事件,作者总结道:"可能是25至50mg剂量的阿伏生坦对ET_A受体的选择性较低,因此导致钠和水潴留以及外周血管扩张引起液体从血管内转移到血管外"。对白蛋白尿的影响被认为可能是由于抑制了肾脏ET_A受体,因为之前发现混合型$ET_{A/B}$受体拮抗剂对蛋白尿的影响较弱或没有影响。作者称,数据显示,在接受ACE抑制剂治疗的人群中,选择性ET_A受体阻断剂具有利钠作用,这进一步支持了较高的阿伏生坦剂量能阻断ET_B受体的假设。因此,最终可能导致试验中止的利钠作用/液体潴留归因于ET_A和ET_B受体的双重阻断,因此不鼓励在此类临床环境中使用双重作用的ERA。

[0008] 进一步的临床前数据显示,ETA选择性ERA与ACE抑制剂依那普利联用对血压的协同作用会因同时阻断ETB受体而消失(Goddard等人,J.Am.Soc.Nephrol.2004,15,2601-2610),因此,在可能需要ACE抑制剂作为背景疗法的临床环境中,不鼓励使用双重作用的ERA。

[0009] 在一篇关于"内皮素拮抗剂治疗糖尿病和非糖尿病慢性肾病"的综述(Br J Clin Pharmacol(2012),76:4,573-579)中,D.E.Kohan等人指出,"一般来说,主流观点认为,治疗CDK首选ET_A受体拮抗剂,而非$ET_{A/B}$受体联合拮抗剂"。三年后,Kohan等人针对发表在Clin J Am Soc Nephrol(2015),10:1568-1574上的一项研究得出结论:"ERA的体液保持效应很可能与肾小管钠转运的直接作用有关,而ERA的抗蛋白尿效应很可能与对血管和/或肾小球的作用有关。最后,可以预见的是,ERA对蛋白尿的缓解本身将有利于肾液排泄;然而,ERA仍可能通过对肾小管钠和水重吸收的单独作用促进液体潴留"。

[0010] WO2016/073846全面总结了针对各种适应症(包括糖尿病和非糖尿病CDK和rHT)测试的ERA。WO2016/073846提供了进一步示例,其中说明液体潴留可能导致ERA波生坦、替唑生坦、安立生坦和阿曲生坦的副作用增加。WO2016/073846总结提出了一种使用ERA,特别是使用ET_A选择性ERA阿曲生坦治疗CKD的方法,该方法使用了体液潴留的预测因子;所述方法包括:如果受试者施用ERA,则确定体液潴留的风险;如果风险处于可接受的水平,则受试者施用ERA。一项临床三期研究(SONAR)的详细研究方案已经公布(Heerspink et al,Diabetes Obes.Metab.2018,1-8),该研究评估了研究性化合物阿曲生坦-在标准治疗的基础上-对2至4期慢性肾病和2型糖尿病患者的肾病进展的影响。方案体现了研究设计中对剂量优化和同时控制钠潴留/体液潴留的重要性,导致研究设计要求"选择疾病风险高(预后型富集)且对研究疗法也表现出良好反应(预测型富集)的个体"。然而,2017年12月01日,艾伯维宣布了关闭SONAR研究的战略决策。新闻稿称,"对研究中观察到的肾脏事件进行的持

续监测发现,此时的终点比预期的要少得多,这很可能会影响对SONAR研究假设的检验能力。因此,艾伯维认为没有理由继续让患者参与这项研究。提前结束SONAR研究的决定与任何安全性问题无关。

[0011] 与阿伏生坦试验得出的结论相反,临床前和临床数据表明,ET_A选择性拮抗剂西他生坦和安立生坦比双ERA波生坦和马昔腾坦造成体液潴留的风险更大(Vercauteren et al.,JPET 2017,361,322-333)。该作者指出,他们的研究结果"表明在大鼠体内,在存在ET_A受体拮抗剂的情况下刺激未被阻断的ET_B受体可能是有害的,但对ET_A受体本身的功能性拮抗却不是有害的,阻断两种受体比阻断单一受体更不可能引起水钠潴留",并继续推测"与血管通透性增加联合的血浆容量扩张可能解释了使用ET_A选择性拮抗剂得到的观察结果"。该作者总结道:"使用ET_A选择性拮抗剂进行的多项临床研究发现体液潴留会与死亡率上升有关,而使用双ERA则没有发现这种情况。然而,在已有体液潴留或精氨酸血管加压素(AVP)增加的情况下,如慢性心力衰竭或慢性肾功能衰竭,双ERA会导致严重的体液潴留"。

[0012] 一项2期临床试验显示,阿普昔腾坦(一种能有效双重阻断内皮素受体的ERA)可有效控制原发性高血压患者的血压(阿普昔腾坦作为单一疗法施用,即不进行背景抗高血压治疗)(Actelion Pharmaceuticals Ltd,press release May 22,2017;P.Verweij et al.2020:https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14504)。该研究评估了阿普昔腾坦4个剂量水平(5、10、25和50mg)一日一次口服方案的疗效、安全性和耐受性,以确认进一步研究的最佳剂量。在这项研究中,490名患者随机接受了每天一次阿普昔腾坦5、10、25、50mg、安慰剂或赖诺普利20mg中的一者的治疗。8周的治疗之后,阿普昔腾坦组舒张压从基线平均以统计学意义上的剂量依赖的方式降低了6.3和12.0mmHg之间的范围(用无人值守自动化诊室血压设备在谷值时测量);而安慰剂组降低了4.9mmHg,赖诺普利组降低了8.4mmHg(在由410名患者组成的按方案治疗人群中)。阿普昔腾坦组的收缩压以统计学意义上的剂量依赖的方式降低了10.3至18.5mmHg之间的范围;安慰剂组和赖诺普利组的收缩压降幅分别为7.7mmHg和12.8mmHg。所有随机患者(意向治疗原则)和24小时动态血压监测均证实了这些结果。安全人群包括阿普昔腾坦组的327名患者、安慰剂组的82名患者和赖诺普利组的81名患者。在这些患者群体中,阿普昔腾坦在所有四种剂量下的耐受性良好。阿普昔腾坦组因不良事件而中止研究治疗的比例为1.2%至3.7%,而安慰剂组为6.1%,赖诺普利组为3.7%。不良事件的总体发生率与安慰剂组相似。有两例肝酶升高超过正常范围上限的三倍,其中一例发生在安慰剂组,一例发生在阿普昔腾坦5mg组。观察到四例外周水肿,其中阿普昔腾坦25mg组和阿普昔腾坦50mg组各两例。阿普昔腾坦5mg组和10mg组的平均体重与基线持平,阿普昔腾坦25mg组和50mg组增加了0.4kg,安慰剂组增加了0.3kg,赖诺普利减少了0.3kg。阿普昔腾坦组的血红蛋白浓度(血液稀释的指标)与基线相比出现了预期的剂量相关性下降(从1.3g/L到6.7g/L不等),而安慰剂组和赖诺普利组分别增加了2.2g/L和0.1g/L(另见P.Gueneau de Mussy et al;Clin Pharm&Therapeutics 2020;doi:10.1002/cpt.2043)。

[0013] 因此,与WO2016/073846的方法不同的是,当阿普昔腾坦用于治疗高血压相关疾病,特别是难治性高血压时,可能不需要进行风险评估和/或减少剂量以减轻与体液潴留相关的副作用。因此,与迄今为止在糖尿病和非糖尿病患者的难治性高血压或慢性肾脏疾病中测试的主要ET_A选择性拮抗剂相比,阿普昔腾坦可能具有不同的药理特征。继2期临床试

验取得积极成果后,阿普昔腾坦已进入3期临床试验(NCT03541174):“一项旨在显示阿普昔腾坦治疗难以控制(难治性)高的血压(高血压)的效果并进一步了解其安全性的研究”(另见Danaietash P et al;Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION-a randomized long-term clinical trial with Aprocitentan.J Clin Hypertension 2022,24(7):804-813;https://doi.org/10.1111/jch.14517;M.Clozel,Aprocitentan and the endothelin systemin resistant hypertension;Can.J.Physiol.Pharmacol.2022;https://doi.org/10.1139/cjpp-2022-0010;这两份文件均作为参考文献并入)。2022年5月23日,Idorsia制药公司在媒体上公布了PRECISION试验的结果(https://www.idorsia.com/media/news-details?newsId=2758691)。随后,该结果于2022年11月7日发表在同行评审期刊上(Schlaich et al.,Lancet2022;400:1927-37及相关补充材料,两份文件均作为参考并入本文),媒体新闻稿(https://www.idorsia.com/media/news-details?newsId=2869821)和2022年11月8日的网络直播展示对该出版物进行了报道。

[0014] 此外,在大鼠高血压模型中发现,阿普昔腾坦与血管紧张素受体阻滞剂(ARB)(如缬沙坦)联用可能具有协同药理作用,在某些模型中与血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(如依那普利)联用可能具有协同药理作用,与钙通道阻滞剂(CCB)(如氨氯地平)联用可能具有叠加药理作用(F.Trensz et al.2019:https://doi.org/10.1124/jpet.118.253864)。特别是当阿普昔腾坦与三种不同药理学类别包括缬沙坦、氨氯地平和例如市售的ExforgeHCT®噻嗪类利尿剂(即缬沙坦/氨氯地平/氢氯噻嗪的固定剂量组合)的降压疗法组合时,阿普昔腾坦的疗效可能优于例如螺内酯的标准附加疗法。此外,阿普昔腾坦的药理学特性可能不同于迄今为止在难治性高血压和其他内皮素相关疾病中主要测试的ET_A选择性拮抗剂。因此,阿普昔腾坦作为一种能有效双重阻断内皮素受体的ERA,在与标准背景疗法(通常包括一种或多种不同药理学类别尤其包括血管紧张素受体阻滞剂(如缬沙坦)、钙通道阻滞剂(如氨氯地平)、和/或利尿剂,(尤其是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂)(如氯噻嗪、氯噻酮、氢氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗(WO2018/153513、WO2018/154101))的降压疗法)联合使用时,可能特别适用于治疗(难治性)高血压。与单独使用此类抗高血压疗法相比,这种联合治疗可使血压得到更好的控制,同时甚至在阿普昔腾坦的最佳疗效剂量下保持良性的副作用,不需要例如WO2016/073846的风险评估方法和/或减少剂量以减轻副作用,例如与体液潴留有关的副作用。

[0015] 进一步的标准背景疗法,尤其是治疗有高血压病史的患者,包括β受体阻滞剂(β-肾上腺素能阻滞剂,可阻滞激素肾上腺素(肾上腺素)的作用。β-受体阻滞剂可使心脏跳动更慢,力量更小,从而降低血压,并有助于增宽静脉和动脉,改善血液流动。

[0016] 进一步的标准背景疗法,特别是用于治疗有糖尿病或糖尿病肾病史的患者,或已患有心血管疾病的患者,包括SGLT-2抑制剂,如atigliflozin、贝格列净、卡格列净、达格列净、恩格列净、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、泰格列净或托格列净等SGLT-2抑制剂可阻断葡萄糖在肾脏的重吸收,增加葡萄糖排泄,降低血糖浓度。除了这种特征明显的作用模式外,SGLT-2抑制剂还能降低血压、降低血管僵硬度、改善内皮功能,并具有与ERA相似的抗炎和抗纤维化特性(H.J.Heerspink et al.,Circulation(2016),134(10):752-772)。这种独特的作用机制导致了几种SGLT-2抑制剂的开发和上市

批准,包括卡格列净、达格列净和恩格列净,它们都适用于改善成人2型糖尿病患者的血糖控制,此外,恩格列净还适用于降低已患心血管疾病的此类患者的心血管死亡风险。据报道,索格列净是一种SGLT-1和SGLT-2双重抑制剂,目前正在进行1型糖尿病的临床试验。

[0017] 糖尿病通常与心力衰竭(HF)并发,并可能导致心力衰竭的发展。SGLT-2抑制剂(如恩格列净)可能适用于治疗慢性HF,尤其是治疗选择非常有限的HFpEF。EMPA-REG OUTCOME试验(2型糖尿病患者的恩格列净、心血管结果和死亡率)将心血管风险较高的II型糖尿病患者随机分配给恩格列净或标准护理。结果表明,心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性中风、HF的住院以及任何原因导致的死亡均有所改善。一项针对基线诊断有HF的患者的事后研究表明,心血管死亡、HF住院和各种原因住院的比例显著降低(D.H.Kim et al.,"Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies"Curr Cardiol.Rep(2017)19:94)。SGLT-2的作用模式是同时抑制肾小球近端肾小管对葡萄糖和钠的摄取,据信这将导致肾小管-肾小球反馈的重置,从而引起肾小球高滤过现象。SGLT-2抑制剂的药效被认为会随着血浆葡萄糖水平降低或肾小球滤过率(GFR)下降而降低,因此,SGLT-2抑制剂发生低血糖的风险较低。因此,SGLT-2抑制剂的特性可能为治疗包括HFpEF的HF开辟了一条途径,甚至是非糖尿病患者中的HF(P.Martens et al.,"Promise of SGLT2Inhibitors in Heart Failure:Diabetes and Beyond",Curr Treat Options Cardio Med(2017)19:23)。与SGLT-2抑制剂药理学作用相关的副作用可能是容量耗竭/血管内容量收缩,可能导致脱水、血容量不足、正性低血压或低血压。因此,SGLT-2抑制剂通常会引起血细胞比容(Hct)升高,这是血液浓缩和血液粘稠度增加的标志,可能是外周血管疾病中血管损伤的原因。此外,来自大型临床试验的数据表明,SGLT2抑制剂可能会诱发急性肾损伤和肾功能损害,尤其是在低血容量、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭和同时服用药物(利尿剂、ACE抑制剂、ARB和NSAID)的情况下容易发生急性肾损伤的患者中。SGLT-2抑制剂对肾脏的药理作用包括血清肌酐升高和eGFR下降。

[0018] 阿普昔腾坦与SGLT-2抑制剂的联合用药可能尤其值得关注(WO2019/106066)。从上述PRECISION试验中获得的初步数据表明,考虑到现有样本量较小,可以认为现有数据(a)证实阿普昔腾坦治疗对血压数据点(研究的临床终点)有明显效果,无论是单独使用标准化降压背景疗法,还是在接受SGLT-2抑制剂作为背景疗法和所述标准化降压背景疗法的受试者中;以及(b)表明(i)本联合疗法对肾脏疾病CKD/DKD的抗蛋白尿效果有所改善;以及(ii)从基线到第36周的血红蛋白值下降幅度较小,表明本联合疗法具有进一步的潜在临床益处。

[0019] 高血压是最常见的心血管风险因素之一,其发病率持续上升。根据最近的一项研究,全球有超过10亿人患有高血压,这一数字在过去40年中几乎翻了一番。[Bin Zhou,et al.The Lancet;2017;389(10064):37-55]。虽然许多高血压患者通过现有的各种抗高血压疗法得到了成功治疗,但仍有10-20%的高血压人群在接受了至少三种不同药理学类别的抗高血压药物(包括利尿剂)的最佳剂量治疗后,仍然保持高血压,高血压指南[R.M.Carey,et al.Hypertension,2018;72,pp.e53-e90;Noubiap,J.J.,et al.,Heart 2019;105:98-105;Carey RM,et al.Hypertension.2019;73(2):424-431]和医学界对这些患者分类为患有难治性高血压。某些人群日后患上难治性高血压的风险特别高,其中包括体重指数(BMI)高、非裔美国人、绝经后妇女的患者和阻塞性睡眠呼吸暂停患者。[Coylewright,M.,et

al.Hypertension,2008;51,952-9;Roberie,D.R.,et al.Curr Opin Cardiol,2012;27,386-91;Khan,A.,et al.Int J Hypertens,2013;193010-193010]。据估计,到2025年,美国可能会有大约1000万名患者被归类为难治性高血压,欧洲也会有类似数量的患者。[Noubiap,J.J.,et al.,Heart 2019;105:98-105;Carey RM,et al.Hypertension.2019;73(2):424-431;Lu Y,et al.Hypertension.2022;79(1):207-217]。不受控制的高血压可导致多种心血管和肾脏不良后果,包括中风、心脏病和肾衰竭。这些并发症增加了患者的脆弱性和治疗的复杂性。[Daugherty,S.L.,et al.Circulation.2012;125(13):1635-42;Kumbhani,D.J.,et al.Eur Heart J.2013;34(16):1204-14;Muntner,P.,et al.Hypertension.2014;64:1012-1021]。目前高血压管理的方向是在24小时(包括夜间和清晨)内更早、更低的BP控制。夜间血压管理对于预防心血管事件,尤其是心力衰竭尤为重要(K.Kario,Hypertension.2018;71:997-1009)。E.Dolan等人发现,在调整了日间动态血压后,夜间动态血压的危险比仍然显著。从这些结果中,该作者总结出两个重要的临床信息:在预测心血管死亡率方面,动态血压测量优于门诊血压测量,夜间血压是预测结果的最有力指标((EDolan et al,Hypertension 2005,46(1):156-161)。

[0020] 据K.Kario,Hypertension.2018;71:997-1009,特此引用并入,例如,血压的昼夜节律模式可通过动态BP监测(ABPM)进行评估。在健康受试者中,夜间BP降低幅度为白天BP的10%至20%(正常的杓型模式)。BP的这种昼夜节律部分由调节神经体液因子和心血管系统的中枢和外周时钟基因的内在节律决定,部分由睡眠-觉醒行为模式决定。无器官损伤的高血压患者也表现出杓型模式;然而,有器官损伤的高血压患者往往表现出夜间BP下降幅度减小(甚至表现为夜间BP高于白天BP的上升模式)的非杓型模式。夜间BP下降模式可分为四类:上升、非杓型、杓型和超杓型模式。这些组别的定义是基于夜间BP骤降。Kario指出,夜间高血压和夜间BP的非杓型/上升模式容易导致心理认知功能障碍(认知功能障碍、冷漠、跌倒和久坐不动的生活方式以及中风)、高血压性心脏病(左心室肥厚、舒张功能减退)、血管损伤(颈动脉内膜-中层厚度、脉搏波传导速度和心踝血管指数增加)和慢性肾脏病(CKD,肾小球滤过率和尿白蛋白/肌酐排泄率降低)。

[0021] Burnier和Damianaki指出,在CDK患者中,下降的或反向杓型模式或掩盖性和难治性高血压很常见,并与心血管和肾脏的不良预后有关。目前的抗高血压药物已增加了能降低现有肾脏和心血管风险的新型药物,如SGLT-2抑制剂和新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂。(Burnier and Damianaki;Circulation Research.2023;132:1050-1063,引用并入本文)。该作者总结道"高血压是普通人群的主要心血管风险因素,对于CDK患者来说更是如此,因为他们还累积了包括肾功能减退的其他一些风险因素。CDK患者的特征在于需要准确诊断以避免误诊的几种特殊的BP特征和高血压表型。为此,现在强烈建议在诊室外测量BP,包括夜间BP,并应更广泛地使用这种方法来验证白天和夜间的BP是否得到控制。如今,有很高比例的CDK患者BP控制不佳,主要是因为夜间BP升高"。

[0022] 因此,阿普昔腾坦作为一种能有效双重阻断内皮素受体的ERA,可能特别适用于临床证明有效且安全的(慢性)高血压,尤其是(慢性)难治性高血压的长期治疗,其中可以理解的是,难治性高血压的治疗通常包括与标准背景疗法相联合;例如,肾素-血管紧张素系统的调节剂,如特别是ARB或ACE抑制剂、CCB、利尿剂、和/或β受体阻滞剂。进一步的理解是,被诊断出患有这种难以控制或难治性高血压的病人群体是体弱病人群体,他们通常有一种

或多种合并症,特别是包括糖尿病、缺血性心脏病、中风、充血性心力衰竭和/或睡眠呼吸暂停综合征。此外,另一种合并症(与上述合并症相关或不相关)可能是CDK(如CDK,或与糖尿病相关的CDK(DKD))。因此,(额外的)背景疗法,如特别是SGLT-2抑制剂,与经临床证明安全有效的不同类别抗高血压药,如阿普昔腾坦联用,尤其是在某些合并症(包括特别是糖尿病、缺血性心脏病、充血性心力衰竭和/或CKD(包括与糖尿病相关的CKD(DKD)))的情况下,可能特别有意义。

[0023] 研究发现,阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐特别适用于向某些内皮素相关疾病,尤其是高血压(包括难以控制的高血压和难治性高血压)提供经证明有效的临床治疗,这些疾病需要收缩压和舒张压的显著和长期持续下降,尤其是当用于存在一种或多种合并症的受试者时,并与此类高血压或通常与高血压相关的疾病或紊乱的标准背景疗法的其他活性成分或治疗剂联合使用。

具体实施方式

[0024] 1)本发明的第一个实施方案涉及一种在有需要的受试者中治疗内皮素相关疾病的方法,该疾病尤其是包括包含难以控制的高血压和难治性高血压的高血压、慢性肾脏疾病(CKD)[特别是改善全球肾脏疾病预后(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(尤其是3或4期CKD)]并且特别是由高血压引起/与高血压相关和/或由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(尤其是这些阶段的CKD)(糖尿病肾疾病(DKD))、或糖尿病,该方法包括向受试者施用包含临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0025] 特别是,上述CDK可能与大量蛋白尿(定义为UACR>300mg/g)有关。

[0026] UACR是在肾功能受损的患者中进行监测的肾功能不全的生物标志物(Levey et al.,Uses of GFR and albuminuria level in acute and chronic kidney disease.N Engl J Med.2022;386(22):2120-28)。

[0027] 可以理解的是,这种治疗由高血压引起/与高血压相关并可选地还另外与糖尿病相关(糖尿病肾病(DKD))的CKD(特别是3期或4期CKD)的方法同样是指治疗包括难以控制和难治性高血压的高血压,其中所述高血压包括引起/与这种CKD相关的所述高血压,并且其中所述CKD可选地除了与所述高血压还与糖尿病相关。

[0028] 2)另一个实施方案涉及根据实施方案1)所述的方法,其中所述有需要的受试者是接受标准背景治疗的受试者(其中可以理解的是,这种标准背景治疗是适用于高血压的治疗)。

[0029] 3)另一个实施方案涉及根据实施方案2)所述的方法,其中所述标准背景疗法包括适用于预防或治疗高血压的一线疗法,例如特别是作为高血压治疗的血管紧张素受体阻滞剂(ARB)或ACE抑制剂,尤其是(进一步)与钙通道阻滞剂(CCB)和/或利尿剂(特别是噻嗪样利尿剂)联合使用;以及可选地(进一步)与β受体阻滞剂联合使用。

[0030] 可以理解的是,优选地,这种标准背景疗法,如果有的话,最好只包括一种肾素-血管紧张素系统调节剂,即ARB或ACE抑制剂。

[0031] 进一步的理解是,对于有心脏合并症(例如特别是缺血性心脏病和/或充血性心力衰竭)病史的受试者,β受体阻滞剂是推荐的标准背景疗法。

[0032] 4)另一个实施方案涉及实施方案2)的方法,其中所述标准背景疗法包括:

• 血管紧张素受体阻滞剂(特别是缬沙坦,以及氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、依普沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、非马沙坦),或其药学上可接受的盐;或

ACE抑制剂(特别是依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、群多普利、西拉普利)或其药学上可接受的盐;和/或

• 钙通道阻滞剂(特别是氨氯地平,以及阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、依福地平、非洛地平、依拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平),或其药学上可接受的盐;和/或

• 利尿剂,包括髓袢利尿剂,包括呋塞米、布美他尼、依他尼酸、托拉塞米;保钾利尿剂,包括醛固酮拮抗剂,如螺内酯、依普利酮或非奈利酮,或醛固酮合酶抑制剂;碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺和甲磺唑胺;特别是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂),如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗(优选噻嗪类利尿剂,特别是氯噻酮或氢氯噻嗪);和/或

• β受体阻滞剂(β-肾上腺素能阻滞剂),特别是醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔(常释或缓释)、纳多洛尔、奈比洛尔、普萘洛尔(常释或缓释);

[0033] 其中,可以理解的是,这种标准背景疗法可以包括至少一种(尤其是一至四种)上述标准背景疗法药剂以及,此外,上述所列的另一种背景疗法制剂,其中,这种另一种背景疗法制剂具有不同的药理学作用,例如,具有不同药理学作用的另外的利尿剂。

[0034] 4a)因而本实施方案4)的第一个子实施例涉及实施方案2)的方法,其中所述标准背景疗法包括[其中值得注意的是,所述标准背景疗法包括至少两种(特别是包括三种或四种)选自以下组的其他抗高血压药物]:

• 血管紧张素受体阻滞剂(特别是缬沙坦,以及氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、依普沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、非马沙坦),或其药学上可接受的盐;或

ACE抑制剂(特别是依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、群多普利、西拉普利)或其药学上可接受的盐;和/或

• 钙通道阻滞剂(特别是氨氯地平,以及阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、依福地平、非洛地平、依拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平),或其药学上可接受的盐;和/或

• 醛固酮拮抗剂,如螺内酯、依普利酮或非奈利酮;或醛固酮合酶抑制剂(如baxdrostat);和/或

• 选自以下的利尿剂:

➢髓袢利尿剂,包括呋塞米、布美他尼、依他尼酸或托拉塞米;

➢碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺或甲磺唑胺;

➢尤其是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂),如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗(优选的利尿剂是噻嗪样利尿剂,特别是氯噻酮或氢氯噻嗪);或

➢非醛固酮拮抗剂或醛固酮合酶抑制剂的保钾利尿剂(例如阿米洛利);

• β受体阻滞剂(β-肾上腺素能阻滞剂),特别是醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔(常释或缓释)、纳多洛尔、奈比洛尔、普萘洛尔(常释或缓释)。

[0035] 4b)因而本实施方案4)的第二个子实施例涉及实施方案2)的方法,其中所述标准

背景疗法包括[其中值得注意的是,所述标准背景疗法包括至少两种(特别是包括三种或四种)选自以下组的其他抗高血压药物]:

• 血管紧张素受体阻滞剂(特别是缬沙坦,以及氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、依普沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、非马沙坦),或其药学上可接受的盐;或

ACE抑制剂(特别是依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、群多普利、西拉普利)或其药学上可接受的盐;和/或

• 钙通道阻滞剂(特别是氨氯地平,以及阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、依福地平、非洛地平、依拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平),或其药学上可接受的盐;和/或

• 髓袢利尿剂,包括呋塞米、布美他尼、依他尼酸、托拉塞米;和/或

• 进一步选自以下的利尿剂:

➢ 非醛固酮拮抗剂或醛固酮合酶抑制剂的保钾利尿剂(例如阿米洛利);

➢ 醛固酮拮抗剂,如螺内酯、依普利酮或非奈利酮;或醛固酮合酶抑制剂(如baxdrostat);

➢ 碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺或甲磺唑胺;

➢ 尤其是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂),如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗(优选的利尿剂是噻嗪样利尿剂,特别是氯噻酮或氢氯噻嗪);和/或

• β受体阻滞剂(β-肾上腺素能阻滞剂),特别是醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔(常释或缓释)、纳多洛尔、奈比洛尔、普萘洛尔(常释或缓释)。

[0036] 5)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至3)中任一个所述的方法,其中所述有需要的受试者是正在接受至少三种其他降压药物治疗的受试者,这些药物独立地选自由以下组成的组:

• 血管紧张素受体阻滞剂(特别是缬沙坦,以及氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、依普沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、非马沙坦),或其药学上可接受的盐;或

• ACE抑制剂(特别是依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、群多普利、西拉普利)或其药学上可接受的盐;

• 钙通道阻滞剂(特别是氨氯地平,以及阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、依福地平、非洛地平、依拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平),或其药学上可接受的盐;

• 利尿剂,包括髓袢利尿剂,包括呋塞米、布美他尼、依他尼酸、托拉塞米;保钾利尿剂,包括醛固酮拮抗剂,如螺内酯、依普利酮或非奈利酮,或醛固酮合酶抑制剂;碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺和甲磺唑胺;特别是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂),如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗(优选噻嗪类利尿剂,特别是氯噻酮或氢氯噻嗪);和

• β受体阻滞剂(β-肾上腺素能阻滞剂),特别是醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔(常释或缓释)、纳多洛尔、奈比洛尔、普萘洛尔(常释或缓释);

[0037] 可以理解的是,优选地,上述至少三种其他降压药中,如果有的话,最好只包括一种肾素-血管紧张素系统调节剂,即ARB或ACE抑制剂。

[0038] 6)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至3)中任一项所述的方法,其中阿普昔腾

坦与至少三种独立选自由以下组成的组的其他抗高血压药物联合施用:

• 血管紧张素受体阻滞剂(特别是缬沙坦,以及氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、依普沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、非马沙坦),或其药学上可接受的盐;或

ACE抑制剂(特别是依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、群多普利、西拉普利)或其药学上可接受的盐;

• 钙通道阻滞剂(特别是氨氯地平,以及阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、依福地平、非洛地平、依拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、普拉地平),或其药学上可接受的盐;

• 利尿剂,包括髓袢利尿剂,包括呋塞米、布美他尼、依他尼酸、托拉塞米;保钾利尿剂,包括醛固酮拮抗剂,如螺内酯、依普利酮或非奈利酮,或醛固酮合酶抑制剂;碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺和甲磺唑胺;特别是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂),如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗(优选噻嗪类利尿剂,特别是氯噻酮或氢氯噻嗪);和

• β受体阻滞剂(β-肾上腺素能阻滞剂),特别是醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔(常释或缓释)、纳多洛尔、奈比洛尔、普萘洛尔(常释或缓释);

[0039] 其中,在这种联合治疗中,特别施用选自ARB和ACE抑制剂的一种肾素-血管紧张素系统调节剂;其中,可以理解为只施用一种肾素-血管紧张素系统调节剂,即ARB或ACE抑制剂。

[0040] 7)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至6)中任一项所述的方法,其中所述受试者有合并症病史,合并症包括多尿病(尤其是糖尿病)、缺血性心脏病、中风和/或充血性心力衰竭。

[0041] 8)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至7)中任一项所述的方法,其中,在所述受试者有多尿病(尤其是糖尿病)病史的情况下,所述受试者是接受(除适用于治疗高血压的标准背景疗法外)适用于以下标准背景疗法的受试者:

• 降低患有心力衰竭的成人因心血管疾病死亡和因心力衰竭住院的风险,

和/或

• 降低患有2型糖尿病和已确诊心血管疾病的成人因心血管疾病死亡风险;和/或

• 作为饮食和运动的辅助手段从而改善患有2型糖尿病成人的血糖控制;

和/或

• 用于治疗糖尿病(尤其是2型糖尿病);

[0042] 其中,特别是所述受试者是接受(除适用于治疗高血压的标准背景疗法外)适用于治疗糖尿病(特别是2型糖尿病)的标准背景疗法的受试者。

[0043] 9)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至8)中任一项所述的方法,其中所述受试者是除接受标准高血压背景疗法外,还接受进一步标准背景疗法的受试者,特别是适合治疗糖尿病的标准背景疗法;其中所述额外的标准背景疗法包括

• SGLT-2抑制剂(尤其是atigliflozin、贝格列净、卡格列净、达格列净、恩格列净、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;或其药学上可接受的盐);特别是贝格列净、卡格列净、达格列净、恩格列净、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;尤其是卡格列净或达格列净或恩格列净),或其药学上可接受的盐;和/或

• 二甲双胍;和/或

• 胰岛素;和/或

• 磺酰脲类(尤其是格列本脲),或其药学上可接受的盐;和/或

• DPP-4抑制剂(特别是西格列汀、维格列汀、沙格列汀或利格列汀)或其药学上可接受的盐;和/或

• GLP-1受体激动剂(尤其是艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、他泊鲁肽、司美格鲁肽;或GLP-1/GIP双重激动剂,如替尔泊肽);和/或

• 噻唑烷二酮或其药学上可接受的盐;

[0044] 其中,这种额外的标准背景疗法尤其包括SGLT-2抑制剂、二甲双胍和/或DPP-4抑制剂;

[0045] 特别是SGLT-2抑制剂,其中所述SGLT-2抑制剂(尤其是贝格列净、卡格列净、达格列净、恩格列净、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;尤其是卡格列净或达格列净或恩格列净)尤其是指

• 降低患有心力衰竭的成人因心血管疾病死亡和因心力衰竭住院的风险,

和/或

• 降低患有2型糖尿病和已确诊心血管疾病的成人因心血管疾病死亡风险;和/或

• 作为饮食和运动的辅助手段从而改善患有2型糖尿病成人的血糖控制。

[0046] 可以理解的是,根据实施方案1)至9)中任一项的这种方法同样是指阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,用于治疗高血压,包括难以控制的高血压和难治性高血压,其中阿普昔腾坦将与这种标准背景疗法联合施用。

[0047] 进一步的理解是,根据实施方案1)至9)中任一项的这种方法同样是指包含阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述药物组合物是用于这种方法,特别是用于治疗高血压,包括难以控制的高血压和难治性高血压、或慢性肾脏病(CKD)[特别是改善全球肾脏疾病预后(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(尤其是3或4期CKD)],尤其是由高血压引起/与高血压相关和/或由糖尿病引起/与糖尿病相关(糖尿病肾病(DKD))的CKD(尤其是这些阶段的CKD);其中,所述药物组合物

• 作为进一步的活性成分,包含此类标准背景疗法;或

• 与此类标准背景治疗联合施用。

[0048] 术语“血管紧张素受体阻滞剂”或“ARB”在本申请中尤其指缬沙坦、氯沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦或其中一种的药学上可接受的盐。优选的ARB是缬沙坦或其药学上可接受的盐。

[0049] 术语“血管紧张素转换酶抑制剂”或“ACE抑制剂”在本应用中尤其指卡托普利、依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、咪达普利或西拉普利,或其中一种的药学上可接受的盐。

[0050] 术语“钙通道阻滞剂”或“CCB”在本申请中尤其指氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、氯维地平、依拉地平、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其中一种的药学上可接受的盐。优选的CCB是氨氯地平或其药学上可接受的盐。

[0051] 术语“SGLT-2抑制剂”是指钠葡萄糖协同转运蛋白2的抑制剂,如特别是atigliflozin、贝格列净、卡格列净、达格列净、恩格列净、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、泰格列净或托格列净(尤其是卡格列净或达格列净或恩格列净)。

[0052] 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,如特别是西格列汀、维格列汀、沙格列汀和利格列汀,以及吉格列汀、安奈格列汀、替格列汀、阿格列汀、曲格列汀、奥格列汀、依沃格列汀和度格列汀。

[0053] 术语“GLP-1受体激动剂”是指胰高血糖素样肽-1受体的激动剂,特别是艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、阿必鲁肽、度拉鲁肽、他泊鲁肽、司美格鲁肽。

[0054] 术语“GLP-1/GIP双重激动剂”是指胰高血糖素样肽-1受体和葡萄糖依赖性胰岛素促性多肽(GIP)受体的双重激动剂,如特别是替尔泊肽。

[0055] 术语“磺酰脲类”尤其指格列本脲(glyburide)、格列波脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列哌特、格列吡脲或格列美脲。

[0056] 术语“噻唑烷二酮类”缩写为TZD,也称为格列酮类,是指PPAR γ (过氧化物酶体增殖物激活受体γ)的激动剂,尤其是指吡格列酮、罗格列酮或洛贝格列酮。

[0057] 本申请中的术语“利尿剂”是指髓袢利尿剂,包括呋塞米、布美他尼、依他尼酸、托拉塞米;保钾利尿剂,包括例如阿米洛利,尤其包括醛固酮拮抗剂(或可替代的名称:盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)):或醛固酮合酶抑制剂(如baxdrostat);碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺和甲磺唑胺;特别是噻嗪类利尿剂(噻嗪样利尿剂),如氯噻酮、氢氯噻嗪、氯噻嗪、引哒帕胺或美托拉宗。优选的噻嗪样利尿剂是氯噻酮或氢氯噻嗪。为避免疑问,SGLT-2抑制剂即使具有利尿的药理作用,也不包括在本文所用的术语“利尿剂”中。此外,某些保钾利尿剂可主要考虑其作为盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)/醛固酮拮抗剂(例如非奈利酮)或醛固酮合酶抑制剂(例如baxdrostat)的药理学作用,而不是作为保钾利尿剂的利尿作用。在本文中利尿剂的定义包含此类保钾利尿剂。进一步的理解是,标准背景疗法可包括本文定义的几种利尿剂的组合。特定的利尿剂组合包括:(i)醛固酮拮抗剂与噻嗪样利尿剂的组合;(ii)醛固酮拮抗剂与髓袢利尿剂的组合;(iii)醛固酮合酶抑制剂与噻嗪样利尿剂的组合;(iv)醛固酮合酶抑制剂与髓袢利尿剂的组合;以及(v)髓袢利尿剂与噻嗪样利尿剂的组合。

[0058] 术语“β-受体阻滞剂”是指β-肾上腺素能阻滞剂,特别是醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔(包括常释或缓释制剂)、纳多洛尔、奈比洛尔和普萘洛尔(包括常释或缓释制剂);尤其是阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔、奈比洛尔和普萘洛尔。

[0059] 标准背景疗法的给药剂量最好与相应活性成分的耐受有效剂量相当,例如作为单一疗法给药时。特别是,缬沙坦或其药学上可接受的盐类(如果存在)将以适合口服的每天160mg或320mg缬沙坦的剂型施用;氯沙坦或其药学上可接受的盐类(如果存在)将以适合口服的每天50mg或100mg氯沙坦的剂型施用;厄贝沙坦或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天75mg、150mg或300mg厄贝沙坦的剂型施用;氨氯地平或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天5mg或10mg氨氯地平的剂型施用;依那普利或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天2.5mg至40mg依那普利的剂型施用;赖诺普利或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天2.5mg至40mg赖诺普利的剂型施用;雷米普利或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天2.5mg至20mg雷米普

利的剂型施用;二甲双胍(如果存在)将以适合口服的每天500mg至2000mg二甲双胍的剂型施用;格列本脲(如果存在)将以适合口服的每天1.25mg至5mg格列本脲的剂型施用;西格列汀(如果存在)将以适合口服的每天25mg至100mg西格列汀的剂型施用;维格列汀(如果存在)将以适合口服的每天2次50mg维格列汀的剂型施用;沙格列汀(如果存在)将以适合口服的每天2.5mg或5mg沙格列汀的剂型给药;利格列汀(如果存在)将以适合口服的每天2次5mg利格列汀的剂型给药;贝格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天5至50mg(特别是20mg)贝格列净的剂型施用;卡格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天50至400mg(特别是50mg、100mg、150mg或300mg;注意是100mg或300mg;尤其是100mg)卡格列净的剂型施用;达格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天1至20mg(特别是5mg或10mg)达格列净的剂型施用;恩格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天5至50mg(特别是10mg或25mg)恩格列净的剂型施用;艾托格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天2.5至50mg(特别是5mg或15mg)艾托格列净的剂型施用;恒格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天5至100mg(特别是25mg)恒格列净的剂型施用;伊格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天10至100mg(特别是25mg或50mg)伊格列净的剂型施用;鲁格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天1至10mg(特别是2.5mg或5mg)鲁格列净的剂型施用;索格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天50至500mg(特别是75mg、200mg或400mg)索格列净的剂型施用;托格列净或其药学上可接受的盐(如果存在)将以适合口服的每天10至50mg(特别是20mg)托格列净的剂型给药。

[0060] 10)本发明的另一方面涉及根据实施方案1)至9)中任一项的所述方法,其中施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦导致:

• 在治疗4周后收缩压从基线降低至少约12mmHg(尤其是至少约15mmHg)(其中所述降低是通过无人值守自动化诊室血压测量(uAOBPM)在谷值测量的);和/或

• 在治疗4周后,收缩压经安慰剂校正后的平均降低至少为3.5mmHg(其中所述降低是通过无人值守自动化诊室血压测量(uAOBPM)在谷值测量的)。

[0061] 11)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至10)中任一项所述方法的,其中施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦导致在治疗4周后将舒张压从基线降低至少约8mmHg(尤其是至少约10mmHg)(其中所述降低是通过无人值守自动化诊室血压测量(uAOBPM)在谷值测量的)。

[0062] 12)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至11)中任一项所述的方法,其中,在所述初始4周治疗后,施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦额外32周,致使至少将收缩压和/或舒张压从基线的平均降低维持这额外32周。

[0063] 13)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至9)中任一项所述的方法,其中在4周的停药期(从所述初始4周治疗后32周开始)后证实对血压降低的临床效果(尤其是根据实施方案10)的收缩压降低的临床效果),其中与继续以每天25mg的剂量施用阿普昔腾坦的受试者的平均收缩压相比,服用安慰剂的受试者的平均收缩压增加(即通过测量安慰剂和阿普昔腾坦分别在第36周和第40周之间的平均SBP的差值,并比较平均SBP);其中所述增加至少约5mmHg,特别是至少约6mmHg(其中所述增加是通过无人值守自动化诊室血压测量(uAOBPM)在谷值时测量的)。

[0064] 14)另一个实施方案涉及根据实施方案10)至12)中任一项所述的方法,其中通过治疗4周后血压从基线平均降低来证实所述血压降低的临床效果,其中所述降低是通过24小时动态血压监测(24hABPM)测量的;其中特别是

• 收缩压降低至少约6mmHg,和/或

舒张压降低至少约6mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 收缩压降低至少约8mmHg,和/或

舒张压降低至少约7mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg。

[0065] 15)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至14)中任一项实施方案所述的方法,其中,施用所述经临床证明有效量的阿普昔腾坦导致治疗4周后血压经安慰剂校正的平均降低,其中所述降低是通过24小时动态血压监测(24hABPM)测量的(其中所述BP表示为最小二乘法平均值);其中,特别是

• 收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,

其中阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,

其中阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg。

[0066] 16)另一个实施方案涉及根据实施方案10)至12)中任一项所述的方法,其中通过治疗4周后血压从基线的平均降低来证实所述血压降低的临床效果,其中所述降低是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)测量的;其中特别是

• 收缩压降低至少约6mmHg,尤其是至少约8mmHg,和/或

舒张压降低至少约6mmHg,尤其是至少约7mmHg,

其中阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 收缩压降低至少约8mmHg,尤其是至少约10mmHg,和/或

舒张压降低至少约7mmHg,尤其是至少约8mmHg,

其中阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg。

[0067] 17)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至16)中任一项实施方案所述的方法,其中施用所述临床证明有效量的阿普昔腾坦导致治疗4周后血压经安慰剂校正的平均降低,其中所述降低是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)测量的(其中所述BP表示为最小二乘法平均值);其中特别是

• 收缩压降低至少约4mmHg,尤其是至少约5mmHg,和/或

舒张压降低至少约4mmHg,尤其是至少约5mmHg,

其中阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 收缩压降低至少约4mmHg,尤其是至少约7mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,尤其是至少约6mmHg,

其中阿普昔腾坦的临床证明有效量为每天25mg。

[0068] 18)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至9)中任一项所述的方法,其中在4周的

停药期(在所述最初4周治疗后32周开始)后证实血压降低(例如按照实施方案10)或11)中所定义的),其中与继续以每天25mg的剂量施用阿普昔腾坦的受试者相比,施用安慰剂的受试者的平均血压增加(即通过分别测量安慰剂和阿普昔腾坦在第36周和第40周之间相应平均BP的差值,并比较相应的平均BP);其中所述增加是通过24小时动态血压监测(24h ABPM)测量的(其中所述BP表示为最小二乘法均值);其中

• 收缩压增加至少约6mmHg,尤其是至少约6.5mmHg,和/或

舒张压增加至少约6mmHg,尤其是至少约6.5mmHg。

[0069] 19)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至9)中任一项所述的方法,其中在4周的停药期(在所述初始4周治疗后32周开始)后证实血压降低(例如按照实施方案10)或11)中所定义的),其中与继续以每天25mg的剂量施用阿普昔腾坦的受试者相比,施用安慰剂的受试者的平均血压增加(即通过分别测量安慰剂和阿普昔腾坦在第36周和第40周之间相应平均BP的差值,并比较相应的平均BP);其中所述增加是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)测量的(其中,所述BP表示为最小二乘法均值);其中

• 收缩压增加至少约8mmHg,尤其是至少约8.5mmHg,和/或

舒张压增加至少约7mmHg,尤其是至少约7.5mmHg。

[0070] 20)本发明的另一个方面涉及根据实施方案1)至19)中任一项的方法,其中在需要的受试者中所述治疗高血压(包括难治性高血压)的方法包括向受试者施用药物组合物,该药物组合物包含临床证明安全且临床证明有效量的阿普昔腾坦。

[0071] 21)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至20)中任一项的方法,其中临床证明有效量(和根据实施方案20临床证明安全量分别)为每天10至50mg;特别是10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg;尤其是12.5mg或25mg的阿普昔腾坦。

[0072] 22)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至20)中任一项所述的方法,其中临床证明有效量(以及根据实施方案20临床证明安全量分别)为每天12.5mg的阿普昔腾坦。

[0073] 23)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至20)中任一项所述的方法,其中临床证明有效量(以及根据实施方案20临床证明安全量分别)为每天25mg的阿普昔腾坦。

[0074] 23)另一个实施方案涉及根据实施方案21)至23)中任一项所述的方法,其中,参照适用,所述药物组合物包含以适用于每天口服施用10至50mg阿普昔腾坦的单位剂型形式的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,特别是10mg、12.5mg、20mg、25mg、30mg、40mg或50mg,尤其是12.5mg或25mg阿普昔腾坦的单位剂型形式的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐。

[0075] 24)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至23)中任一项所述的方法,其中所述包含阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐的药物组合物在早晨施用(可以理解为阿普昔腾坦适合每天施用一次)。

[0076] 除非用于温度方面,否则在数值"X"之前的术语"约"在本申请中是指从X减去X的10%到X加上X的10%的区间,优选是指从X减去X的5%到X加上X的5%的区间。在温度的特殊情况下,在本申请中置于温度"Y"之前的术语"约"时指从温度Y减去10℃到Y加上10℃的区间,优选是指从温度Y减去5℃到Y加上5℃的区间,尤其是指从温度Y减去3℃到Y加上3℃的区间。室温是指约25℃的温度。在本申请中,当使用术语n等效物时,其中n是一个数字,在本申请的范围内,n指的是大约的数字n,优选是精确的数字n。

[0077] 凡使用"介于"或"至"来描述数值范围时,应理解为所指范围的端点明确包含在该

范围内。例如:如果温度范围被描述为介于40℃和80℃之间(或40℃至80℃),这意味着40℃和80℃的端点包含在该范围内;或者,如果变量被定义为介于1和4之间的整数(或1至4),这意味着该变量是整数1、2、3或4。

[0078] 本发明药物组合物的生产可以采用本领域技术人员所熟悉的方式进行(例如,参见Remington,The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition(2005),Part 5,"Pharmaceutical Manufacturing"[published by Lippincott Williams&Wilkins]),将本发明的结晶形式(可选择与其他有治疗价值的物质组合)与合适的、无毒的、惰性的、药学上可接受的固体或液体载体材料以及(如需要)常用的药物佐剂一起制成盖伦制剂的施用形式。

[0079] 固体药物组合物(尤其是片剂形式)的示例是由惰性微晶纤维素、乳糖、羟丙基纤维素、氨甲纤维素钠和硬脂酸镁作为药学上可接受的赋形剂。

[0080] 特别是,这种固体药物组合物将包含阿普昔腾坦,总量为药物组合物总重量的5%至25%;微晶纤维素,总量为药物组合物总重量的20%至30%;乳糖,总量为药物组合物总重量的40%至65%;羟丙基纤维素,总量为药物组合物总重量的1%至3%;氨甲环酸,总量为药物组合物总重量的2%至8%;以及硬脂酸镁,总量为药物组合物总重量的0.2%至2%,其中固体药物组合物的总重量百分比始终为100;特别地,上述固体药物组合物为片剂形式。

[0081] 本发明的进一步实施方案涉及这种药物组合物,其中所述药物组合物为片剂形式。在子实施方案中,在压制成所述片剂之前以颗粒形式包含药用活性成分。任选地,片剂可以包被有合适的保护薄膜。所述保护薄膜可显著防止药物组合物与湿气直接接触;还可以容易留下可能需要使用的印记,以便将药物组合物与其他药物组合物区分开来。用于制作这种保护薄膜的涂层材料可以包括低水蒸气渗透性聚合物(如聚乙烯醇(如Biogrund公司生产的Aquapolish®白色PVA)或甲基丙烯酸二甲胺基乙酯(如EUDRAGIT®E PO))。涂层材料还可以包括增塑剂(如丙二醇、三乙炔、邻苯二甲酸二丁酯或癸二酸二丁酯)、表面活性剂(如十二烷基硫酸钠或聚山梨醇酯,如Tween®)和/或润滑剂/助流剂(如硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙或滑石粉)。此外,包衣材料还可以包括颜料(如氧化铁(II)、氧化铁(III)或氧化钛),使片剂呈现彩色。

[0082] 在本发明中,与内皮素相关的疾病包括

- 高血压,包括原发性高血压,尤其是难以控制的高血压和难治性高血压;
- 肺动脉高压和动脉性肺动脉高压;
- 慢性肾脏病(CKD)[特别是肾脏病改善全球疗效(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(尤其是3或4期CKD)],特别是由高血压引起/与高血压相关的CKD(尤其是这些阶段的CKD),和/或由糖尿病引起/与糖尿病相关的CKD(糖尿病肾病(DKD));以及(急性和特别是慢性)肾衰竭,其中所述(急性和慢性)肾衰竭可能与高血压和/或糖尿病有关;糖尿病肾病,其中所述糖尿病肾病可能与高血压有关;以及肾小球肾炎,其中所述肾小球肾炎可能与高血压和/或糖尿病有关;

为避免疑义,由糖尿病引起/与糖尿病相关的术语CKD(糖尿病肾病,DKD)也可包括这种与高血压相关的DKD;其中,特别是2型糖尿病。在子实施方案中,前文定义的DKD特别是指诊断为2型糖尿病患者的DKD;尤其是指DKD进展速度的降低,例如诊断为2型糖尿病患者

的DKD进展速度的降低,其中这种进展速度的降低尤其可以通过eGFR的降低、终末期肾病(ESKD)事件的降低或肾脏死亡事件的降低来表示;其中尤其是所述患者还具有高血压病史;

在另一个子实施方案中,前文定义的DKD特别是指2型糖尿病患者伴有血清肌酐和/或蛋白尿升高的糖尿病肾病[尤其相当于改善全球肾脏病预后(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(特别是3或4期CKD)],尤其是这类患者还具有高血压病史;

在另一个子实施方案中,前文定义的DKD尤其是指此类DKD还与高血压相关;其中尤其是,糖尿病是2型糖尿病;

• 糖尿病和糖尿病相关疾病,如糖尿病动脉病变、糖尿病视网膜病变或糖尿病血管病变;以及糖尿病并发症的治疗和预防;降低糖尿病患者发生重大心血管事件(如HF、心肌梗死、中风或心血管导致死亡)的风险,尤其是伴有至少一个其他心血管风险因素(特别是高血压)的糖尿病患者;以及糖尿病足溃疡和/或降低糖尿病患者下肢截肢的风险;

以及

• 心力衰竭(HF),定义为特别包括慢性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%)和舒张性HF/射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)(即射血分数>约50%);以及降低心血管风险患者(如患有冠状动脉疾病和/或有充血性HF临床症状的患者)发生重大心血管事件(如HF、心肌梗死、中风或心血管导致死亡)的风险;心绞痛、冠状动脉疾病、心功能不全和舒张功能障碍。

[0083] 值得注意的是,在本发明中,内皮素相关疾病是指高血压,尤其是难以控制的高血压或难治性高血压。

[0084] 特别是在本发明中,内皮素相关疾病指的是难治性高血压。

[0085] 特发性高血压(也称为原发性高血压或自发性高血压)是一种根据定义无法确定病因的高血压。它是一个重大的全球公共健康问题,导致血管和肾脏发病率以及心血管死亡率。如果在随后的2次或更多次就诊中,多次测量收缩压的平均值持续等于或高于某个阈值T_{SBP},则可诊断为原发性高血压。血压正常偏高的人往往会保持高于普通人群平均水平的血压,与普通人群相比,他们发生明确高血压和心血管事件的风险更大。临床医生经常讨论超出时建议治疗的T_{SBP}临界值(参见Mancia et al,J.Hypertens.(2013),31,12811357);因此,根据患者的一般情况和年龄,T_{SBP}可以是140或130mmHg,或其他合适的值。

[0086] 在本发明中,术语“难以控制的高血压”被定义为尽管同时使用标准背景疗法但血压仍高于目标值,其中所述标准背景疗法包括使用至少一种,特别是至少两种,尤其是至少三种(在这种情况下,术语的使用等同于下文定义的难治性高血压)不同类别的降压药物进行治疗。如果所述标准背景疗法包括一种以上的治疗药剂,则其中一种治疗药剂应为利尿剂,且所有药剂均应按最佳/最大剂量处方。

[0087] 本发明中的“难治性高血压”是指尽管同时使用三种不同类别的降压药但血压仍高于目标值。三种治疗药剂中应有一种是利尿剂,且所有药剂都应按最佳/最大剂量处方。根据定义,难治性高血压患者包括使用三种以上药物控制血压的患者。也就是说,血压得到控制但需要四种或更多药物才能控制的患者应被视为治疗耐受患者(参见Mancia et al,J.Hypertens.(2013),31,1281 1357).

[0088] 本文所用术语“糖尿病”是指所有类型的糖尿病,尤其是2型糖尿病;以及1型糖尿

病和成年期潜伏自身免疫性糖尿病,这是一种发生在成年期的1型糖尿病,其发病过程往往比在青少年时期诊断出的1型糖尿病慢。

[0089] 25)本发明的另一个方面参照适用后涉及根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法,其中所述方法用于

• 治疗CDK[特别是1至4期CDK,尤其是3或4期CDK];尤其是由高血压引起/与高血压相关的和/或由糖尿病引起/与糖尿病相关(DKD)的CDK(尤其是这些阶段);以及预防/防止或治疗急性或慢性肾功能衰竭、糖尿病肾病或肾小球肾炎;

其中,在第一子实施方案中,这种用途尤其是用于治疗确诊为2型糖尿病患者的此类DKD,其中阿普昔腾坦尤其降低DKD的进展速度,这种进展速度的降低尤其可以通过eGFR的降低、终末期肾病(ESKD)事件的减少或肾脏死亡事件的减少来体现;其中注意的是,所述患者还具有高血压病史;

其中,在第二个子实施方案中,所述用途特别是用于治疗确诊为2型糖尿病患者的此类DKD,包括治疗与血清肌酐和/或蛋白尿升高相关的糖尿病肾病[特别是对应于改善全球肾脏疾病预后(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(尤其是3或4期CKD)],尤其是此类患者还具有高血压病史;

其中在变体中,根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法是用于治疗被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]的受试者的高血压;尤其是被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]和糖尿病(尤其是2型糖尿病)(DKD)的受试者;其中,注意的是,除了根据实施例10)至19)中任一项降低血压外,所述临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐;降低CKD(相应DKD)的进展速度,其中这种进展速度的降低尤其可以通过降低尿白蛋白-肌酐比值(UACR)、维持eGFR/防止eGFR进一步下降、减少终末期肾病(ESKD)事件和/或减少肾死亡事件来体现;

• 治疗糖尿病和糖尿病相关疾病,如糖尿病动脉病变、糖尿病视网膜病变或糖尿病血管病变;以及糖尿病并发症;用于降低糖尿病患者发生重大心血管事件(如HF、心肌梗死、中风或心血管导致死亡)的风险,尤其是伴有至少一种其他心血管风险因素(如高血压)的糖尿病患者;

以及用于预防/防止或治疗糖尿病足溃疡和/或降低糖尿病患者下肢截肢的风险;

• 治疗心力衰竭(HF),特别是慢性心力衰竭,尤其是收缩性HF和舒张性HF;降低心血管风险患者(如有冠状动脉疾病患者和/或有充血性心力衰竭临床症状的患者)发生重大心血管事件(如HF、心肌梗死、中风或心血管导致死亡)的风险;以及用于预防/防止或治疗缺血性心脏病,包括心绞痛、冠心病和心肌缺血;心功能不全或舒张功能障碍;

• 治疗动脉粥样硬化;以及外周动脉阻塞性疾病,包括慢性外周动脉病变;

• 治疗指尖溃疡;或

• 治疗结缔组织疾病。

[0090] 26)本发明的另一方面参照适用后涉及根据实施例1)至24)中任一项的方法,其中所述方法用于

• 治疗由高血压引起/与高血压相关的CDK[特别是1至4期CDK,尤其是3或4期CDK];和/或

• 治疗由糖尿病引起/与之相关(DKD)的CKD[特别是1至4期CKD,尤其是3或4期

CKD]；

其中这种用途尤其是用于治疗确诊为2型糖尿病患者的DKD,其中特别是阿普昔腾坦能降低DKD的进展速度,这种进展速度的降低尤其可以通过eGFR的降低、终末期肾病(ESKD)事件的减少或肾死亡事件的减少来体现;其中注意的是,所述患者还具有高血压病史;

其中在变体中,根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法用于治疗被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]的受试者的高血压;尤其是被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]和糖尿病(尤其是2型糖尿病)(DKD)的受试者;其中,注意的是,除了根据实施方案10)至19)中任一项降低血压外,所述临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐;降低CKD(尤其是DKD)的进展速度,其中这种进展速度的降低尤其可以通过降低尿白蛋白-肌酐比值(UACR)、维持eGFR/防止eGFR进一步下降、减少终末期肾病(ESKD)事件和/或减少肾死亡事件来体现;和/

或

• 降低糖尿病患者,尤其是伴有至少一种其他心血管危险因素(如高血压)的糖尿病患者发生重大心血管事件(如HF、心肌梗塞、中风或心血管导致死亡)的风险。

[0091] 27)本发明的另一方面参照适用后涉及根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法,其中所述方法用于

• 治疗由高血压引起/与高血压相关的CDK[特别是1至4期CDK,尤其是3或4期CDK];和/或

• 治疗由糖尿病引起/与糖尿病相关(DKD)的CKD[特别是1至4期CKD,

尤其是3或4期CKD];

其中这种用途尤其是用于治疗确诊为2型糖尿病患者的这种DKD,其中阿普昔腾坦尤其能降低DKD的进展速度,这种进展速度的降低尤其可以通过eGFR的降低、终末期肾病(ESKD)事件的减少或肾死亡事件的减少来体现;其中值得注意的是,所述患者还具有高血压病史;

其中在变体中,根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法用于治疗被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]的受试者的高血压;尤其是被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]和糖尿病(尤其是2型糖尿病)(DKD)的受试者;其中

值得注意的是,除了根据实施方案10)至19)中任一项降低血压外,所述临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐降低CKD,尤其是相应DKD的进展速度,其中这种进展速度的降低尤其可以通过降低尿白蛋白-肌酐比值(UACR)、维持eGFR/防止eGFR进一步下降、减少终末期肾病(ESKD)事件和/或减少肾死亡事件来体现。

[0092] 27)本发明的另一个方面参照适用后涉及根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法,其中所述方法用于

• 用于治疗由糖尿病引起/与糖尿病相关(DKD)的CKD[特别是1至4期的CKD,尤其是3或4期的CKD];

其中在第一子实施方案中,这种用途特别是用于治疗确诊为2型糖尿病患者的这种DKD,其中阿普昔腾坦尤其能降低DKD的进展速度,这种进展速度的降低尤其可以通过eGFR的降低、终末期肾病(ESKD)事件的减少或肾死亡事件的减少来体现;其中值得注意的

是,所述患者还具有高血压病史;

其中在第二个子实施方案中,所述用途特别是用于治疗具有2型糖尿病患者的此类DKD,包括治疗与血清肌酐和/或蛋白尿升高相关的糖尿病肾病[特别是对应于改善全球肾脏疾病预后(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(尤其是3或4期CKD)],尤其是此类患者还具有高血压病史;

其中在变体中,根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法是用于治疗被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]的受试者中的高血压;尤其是被诊断患有CKD[尤其是1至4期CKD,特别是3或4期CKD]和糖尿病(尤其是2型糖尿病)(DKD)的受试者;

其中,值得注意的是,除了根据实施方案10)至19)中任一项降低血压外,所述临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,降低CKD(相应DKD)的进展速度,其中这种进展速度的降低尤其可以通过降低尿白蛋白-肌酐比值(UACR)、维持eGFR/防止eGFR进一步下降、减少终末期肾病(ESKD)事件和/或减少肾死亡事件来体现。

[0093] 28)本发明的另一方面参照适用后涉及根据实施方案1)至24)中任一项所述的方法,其中所述方法用于

• 降低糖尿病患者,特别是伴有至少一种其他心血管危险因素(如特别是高血压)的糖尿病患者发生重大心血管事件(如HF、心肌梗塞、中风或心血管导致死亡)的风险。

[0094] 本文所用术语"临床证明(临床证实)"(独立使用或修饰术语"安全"和/或"有效")是指已通过临床试验证明,其中临床试验已达到美国食品药品管理局、欧洲药品管理局或相应国家监管机构的批准标准,除非另有说明。例如,临床研究可以是规模适当、随机、双盲的研究,用于临床证明药物的效果。

[0095] 本文在剂量、剂量方案、治疗或方法方面使用的术语"临床证明疗效"和"临床证明有效"是指特定剂量、剂量或治疗方案的有效性。疗效可根据对本发明制剂反应的病程变化来衡量。例如,将本发明的双重内皮受体拮抗剂(特别是阿普昔腾坦)以足够的量施用给受试者足够的时间,以促使反映所治疗疾病严重程度的至少一个指标得到改善,优选是持续改善。可以对反映受试者病情、疾病或状况程度的各种指标进行评估,以确定治疗剂量和时间是否足够。例如,这些指标包括临床公认的疾病严重程度指标、症状或相关疾病的表现。改善程度一般由医生确定,医生可以根据体征、症状、活检或其他检查结果进行确定,也可以采用对受试者进行的问卷调查,如针对特定疾病开发的生活质量问卷。例如,施用本发明的化合物可以改善受试者与高血压(包括难治性高血压)相关的状况。病情的改善可以通过疾病活动指数的改善、临床症状的改善或疾病活动的任何其他指标来表示。

[0096] 在特定的实施方案中,这种疾病指数是通过uAOBPM和/或ABPM(包括24小时ABPM和夜间ABPM)测量的血压(包括收缩压和舒张压)或其降低情况,每个血压与基线相比或与安慰剂相比;例如,根据实施方案10)至19)中任一项。

[0097] 在某些实施方案中,阿普昔腾坦的临床证明有效量是导致血压降低的量[例如通过uAOBPM和/或ABPM(包括24小时ABPM和夜间ABPM)测量,各自与基线相比或与安慰剂相比;例如根据实施方案10)至19)中任一项];如通过具有实施例A或下文所述方案的临床试验所显示。

[0098] 根据K.Kario,Hypertension.2018;71:997-1009,夜间BP≥120/70mmHg(根据2017年ACC/AHA新指南,>110/65mmHg)。门诊和早晨家庭BP<130/80mmHg定义为掩蔽性夜间高血

压和药物治疗条件下掩蔽性难以控制夜间高血压。夜间BP按ABPM或最近开发的具有夜间BP自动测量功能的HBPM系统(夜间HBPM)测量的夜间BP(从上床到起床)的平均值计算。所需的夜间BP测量次数可能≥6次。夜间收缩BP下降率(%)的计算公式为(1-夜间平均收缩BP/白天平均收缩BP)×100,根据这一百分比,可定义以下4种夜间血压下降模式:超杓型:>20%;杓型:≤20%->10%;非杓型:≤10%->0%;升高:≤0%。这种分类通常基于ABPM数据。

[0099] 29)因此,本发明的另一个实施方案涉及一种治疗内皮素相关疾病的方法,特别是包括难以控制和难治性高血压在内的高血压;慢性肾脏疾病(CKD)[特别是改善全球肾脏疾病预后(KDIGO)指南定义的1至4期CKD(尤其是3期或4期CKD)],尤其是由高血压引起/与高血压相关和/或由糖尿病引起/与糖尿病相关(糖尿病肾脏疾病(DKD))的CKD;所述内皮素相关疾病尤其包括高血压,包括难以控制的高血压和难治性高血压;所述方法包括向受试者施用药物组合物,该药物组合物包含临床证明安全且临床证明有效的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐;其中所述临床证明安全且临床证明有效量的阿普昔腾坦是导致血压降低的量;其中所述临床证明安全且临床证明有效量的阿普昔腾坦在治疗4周后导致安慰剂校正的平均血压降低,其中根据实施方案15)所述降低是通过24小时动态血压监测(24h ABPM)测量的(其中所述BP表示为平均最小二乘值),和/或所述临床证明安全且临床证明有效量的阿普昔腾坦在治疗4周后导致安慰剂校正的平均血压降低,其中根据实施例17)所述降低是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)(其中所述BP表示为平均最小二乘值)测量的;其中特别是接受治疗的受试者表现出夜间高血压,尤其是与夜间收缩BP杓型模式相关的夜间高血压,该模式可定义为杓型、非杓型或上升;特别是通过ABPM测定为非杓型或上升;其中特别是所述受试者被诊断患有CKD[特别是1至4期CKD,尤其是3或4期CKD];尤其是所述受试者被诊断患有与糖尿病(尤其是2型糖尿病)相关(DKD)的CKD[特别是1至4期CKD,尤其是3或4期CKD];其中所述所述临床证明安全且临床证明有效量还能降低CKD(相应DKD)的进展速度,这种进展速度的降低尤其表现为尿白蛋白-肌酐比值(UACR)的降低、eGFR的维持/eGFR进一步下降的预防、终末期肾病(ESKD)事件的减少和/或肾死亡事件的减少;其中,所述药物组合物包含,以适合每天口服12.5mg或25mg(特别是25mg)阿普昔腾坦的药物单位剂型形式的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐。

[0100] 30)本发明的另一个实施方案涉及根据实施方案1)至24)中任一项治疗内皮素相关疾病的方法;包括在有需要的高血压受试者中,特别是包括难以控制和难治性高血压,包括向受试者施用药物组合物,该药物组合物包含临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐;其中所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦的量是导致通过夜间ABPM测量的血压降低的量(与基线相比或与安慰剂相比;即根据实施方案10)至19)中的任一项,例如通过具有实施例A或下文所述方案的临床试验所显示的);其中接受治疗的受试者显示夜间高血压,特别是与夜间收缩压下降模式相关的夜间高血压,该模式可定义为杓型、非杓型或上升;其中,特别是所述受试者被诊断患有CKD[特别是1至4期CKD,尤其是3或4期CKD];尤其是所述受试者被诊断患有与糖尿病(尤其是2型糖尿病)相关(DKD)的CKD[特别是1至4期CKD,尤其是3或4期CKD];其中,所述临床证明安全和临床证明有效量还能降低CKD(相应DKD)的进展速度,这种进展速度的降低尤其表现为尿白蛋白-肌酐比值(UACR)的降低、eGFR的维持/eGFR进一步下降的预防、终末期肾病(ESKD)事件的减少和/或肾死亡事件的减少;其中,所述药物组合物包含,以适合每天口服12.5mg或25mg(特别

是25mg)阿普昔腾坦的药物单位剂型形式的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐。

[0101] 31)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至30)中任一项所述的方法,所述方法包括向受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐;其中,施用所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦在治疗4周后导致安慰剂校正的平均血压降低,其中所述降低是通过24小时动态血压监测(24hABPM)测量的(其中所述BP表示为最小二乘法平均值);其中特别是

• 收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 收缩压降低至少约4mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天25mg;

[0102] 以及其中,在每种情况下,优选所述受试者为CKD 3期或4期(可选地伴有糖尿病),其中在治疗4周后安慰剂校正的平均UACR降低至少约25%(尤其是降低至少约30%);

[0103] 并且其中值得注意的是,如果所述受试者患有大量蛋白尿(定义为UACR>300mg/g),

• 在治疗4周后安慰剂校正平均UACR降低至少约40%(尤其是约45%),其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 在治疗4周后安慰剂校正平均UACR降低至少约50%(特别是约60%),

其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天25mg;

[0104] 以及其中优选所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天25mg(其中优选所述量为每天早上施用一次)。

[0105] 32)另一个实施方案涉及根据实施方案1)至30)中任一项所述的方法,所述方法包括向受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐;其中,施用所述临床证明安全和临床证明有效量的阿普昔腾坦在治疗4周后导致安慰剂校正的平均血压降低,其中所述降低是通过夜间动态血压监测(夜间ABPM)测量的(其中所述BP表示为平均最小平方值);其中特别是

• 收缩压降低至少约4mmHg,尤其是至少约5mmHg,和/或

舒张压降低至少约4mmHg,尤其是至少约5mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 收缩压降低至少约4mmHg,尤其是至少约7mmHg,和/或

舒张压降低至少约5.5mmHg,尤其是至少约6mmHg,

其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天25mg;

[0106] 以及其中,在每种情况下,优选所述受试者为CKD 3期或4期(可选地伴有糖尿病),其中在治疗4周后安慰剂校正地平均UACR降低至少约25%(尤其是降低至少约30%);

[0107] 以及其中特别是在所述受试者患有大量蛋白尿(定义为UACR>300mg/g,例如基线测量)的情况下,

• 在治疗4周后安慰剂校正平均UACR降低至少约40%(尤其是约45%),其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天12.5mg;或

• 在治疗4周后安慰剂校正平均UACR降低至少约50％(特别是约60％)，

其中所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天25mg；

[0108] 以及其中优选所述阿普昔腾坦的临床证明安全和临床证明有效量为每天25mg(其中优选所述量为每天早上施用一次)。

[0109] 可以理解的是,只要受试者有/曾经有CKD和/或糖尿病的病史,例如受试者已被诊断为DKD(即CKD和糖尿病),该受试者就可以接受标准的背景治疗

• 降低成人心力衰竭患者心血管死亡和因心力衰竭住院的风险,和/或

• 降低患有2型糖尿病和已确诊心血管疾病的成人的心血管死亡风险；

和/或

• 作为饮食和运动的辅助手段,改善成人二型糖尿病患者的血糖控制；

和/或

• 用于治疗糖尿病(尤其是2型糖尿病)；

[0110] 其中,除了适用于治疗高血压的标准背景疗法外,该受试者还可接受适用于治疗糖尿病(尤其是2型糖尿病)的标准背景疗法;其中,这种标准背景疗法尤其包括SGLT-2抑制剂(特别是atigliflozin、贝格列净、卡格列净、达格列净、恩格列净、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;或其药学上可接受的盐;特别是贝格列净、卡格列净、达格列净、恩格列净、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;尤其是卡格列净或达格列净或恩格列净),或其药学上可接受的盐。

[0111] 与本发明化合物阿普昔腾坦的剂量、剂量方案、治疗或方法有关的术语“临床证明安全”,是指具有可接受频率和/或可接受严重程度的治疗突发不良事件(简称AE或TEAE)的有利风险/获益比。本文中使用的“不良事件”、“治疗突发不良事件”和“不良反应”是指与给药组合物或治疗相关或由给药引起的任何伤害、不利、非预期或不期望的迹象或结果。它是指施用药物产品的受试者中发生的意外医疗事件。

[0112] 因此,根据本发明,阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐包括与上述进一步的药学活性成分(尤其包括标准背景治疗药物)联合使用(或共同治疗)。

[0113] 联合治疗(或共同治疗)可同时、分别或在一段时间内(尤其是同时)进行。

[0114] 在本申请中,“同时”在指施用方式时,是指在大致相同的时间内施用两种或两种以上的活性成分和/或疗法的相关施用方式;这里可以理解为,同时施用将导致受试者在同一时间接触到两种或两种以上的活性成分和/或疗法。当同时给药时,所述两种或多种活性成分可以以固定剂量组合施用,或以等效的非固定剂量组合施用(例如,使用两种或多种不同的药物组合物,在大约相同的时间通过相同的施用途径施用),或通过使用两种或多种不同的施用途径以非固定剂量组合施用;其中,所述施用将导致受试者基本上同时接触两种或多种活性成分和/或疗法。在与标准背景疗法联合使用时,最好“同时”使用阿普昔腾坦。

[0115] 在本申请中,“固定剂量组合”在指施用方式时,是指包括两种或两种以上活性成分的单一药物组合物的施用的相关施用方式。

[0116] 在本申请中,“单独”在指施用方式时,是指在不同时间点两种或两种以上活性成分和/或疗法的施用的相关施用方式;其中,可以理解的是,单独施用将导致受试者在一个治疗阶段(如至少1小时、特别是至少6小时,尤其是至少12小时)同时接触两种或两种以上

活性成分和/或疗法;但是单独施用也可以导致在某一治疗阶段(如至少12小时,特别是至少一天)受试者只接触两种或两种以上活性成分和/或疗法中的一种。单独施用尤其是指至少一种活性成分和/或疗法按照基本上不同于每天(如每天一次或两次)施用方式给药的情况(例如其中一种活性成分和/或疗法每天给药一次或两次,另一种活性成分和/或疗法每隔一天给药一次,或每周给药一次,或间隔更长)。

[0117] 在本申请中,“在一段时间内”的施用指的是在不同的时间随后使用两种或两种以上的活性成分和/或疗法。该术语尤其是指一种施用方法,根据该方法,在开始施用另一种或其他活性成分和/或疗法之前,已经完成了其中一种活性成分和/或疗法的全部整个施用。这样,就可以在施用一种活性成分和/或疗法数月后,再施用另一种活性成分和/或疗法。

[0118] 根据本发明,阿普昔腾坦可作为药物使用,例如以药物组合物的形式,特别是用于肠内或肠外施用。

[0119] 适用于肠内施用的剂型可以是片剂或胶囊(尤其是片剂),其中包含包括有效量的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0120] 为避免疑义,对于本发明而言,阿普昔腾坦的任何数量/单位剂量是指适合以游离碱形式施用的阿普昔腾坦的数量/单位剂量。如果阿普昔腾坦以不同于无水游离碱的形式存在于药物组合物中,例如以药学上可接受的盐的形式存在;和/或以水合物等溶剂化物的形式存在,则可能需要调整该数量/单位剂量。

[0121] 当某一剂量指的是以mg为单位的某一单位剂量时,应理解为该单位剂量指的是以mg为单位的游离碱形式的阿普昔腾坦活性成分。如果活性成分以药学上可接受的盐等形式施用,则药物组合物中活性药物成分(如所述药学上可接受的盐)的相应数量将相应调整。

[0122] 为避免疑义,不言而喻,任何包含药学上有效量的阿普昔腾坦的药物组合物可额外包含更多常规辅料和/或添加剂,可单独使用或混合使用(适量,即其中所述更多常规成分和/或添加剂的最大数量可能需要减少,以使总ww%达到100)。不言而喻,以“ww%”表示的某种组合物的总量为100。

[0123] 关于这些以及本文提及的其他药用辅料和程序,请参阅大量相关文献,例如R.C.Rowe,P.J.Seskey,S.C.Owen,Handbook of Pharmaceutical Excipients,5th edition,Pharmaceutical Press 2006;Remington,The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition(2005),Part 5,“Pharmaceutical Manufacturing”[published by Lippincott Williams&Wilkins]。

[0124] “ww%”(或%(w/w))指的是与所考虑的组合物总重量相比的重量百分比。如果没有明确说明,所考虑的总重量就是药物组合物的总重量。

[0125] 比例相关的表达(wt/wt)指的是各组分的重量比。

[0126] 如果某个值以%值表示,在没有进一步说明的情况下,该值指的是ww%,如果是纯度,则指HPLC测定的面积%。

[0127] 如无明确说明,任何提及的阿普昔腾坦均指阿普昔腾坦或阿普昔腾坦的药学上可接受的盐形式,优选是指游离碱形式的阿普昔腾坦。

[0128] 术语“药物组合物”可与术语“制剂”或“组合物”互换。

[0129] 术语“治疗”或“疗法”或“治愈”用于指一种疾病,或者是指病人或动物的疾病被治

愈;或者是指虽然动物或病人仍然受到疾病的影响,但疾病的部分或全部症状被减轻或消除。

[0130] 术语“受试者”和“患者”同样指哺乳动物,尤其是人类。值得注意的是,术语“受试者”是指人类患者。

[0131] 为避免疑义,治疗某种疾病或紊乱如RHT的任何方法,所述方法包括施用阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,如列出的实施方案1)至24)中任一项所述,这里还公开了

• 阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,用于治疗如实施方案1)至24)中任一项所列出的疾病或紊乱、

• 阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐在用于制备治疗如实施方案1)至24)中任一项所列出的疾病或紊乱的药物中的用途;

• 阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,用于治疗如实施方案1)至24)中任一项所列出的疾病或紊乱的方法的用途;

• 一种用于治疗如本文的实施方案1)至24)中任一项所列出的疾病或紊乱的药物,所述药物包含阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐、以及类似物。

[0132] 同样,如果阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐被描述为可用于治疗某种疾病或紊乱,如本文所列出的RHT,那么阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐也同样适用:

• 用于在制备治疗本文所列出的疾病或紊乱的药物中的用途;

• 用于治疗所述疾病或紊乱的方法中的用途,所述方法包括施用本文所述的阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐;

• 作为一种用于治疗本文所列出的疾病或紊乱的药物,所述药物包括阿普昔腾坦或其药学上可接受的盐,以及类似物。

[0133] 以下实施例描述了本发明的具体实施方案,这些实施例用于更详细地说明本发明,但不以任何方式限制本发明的范围。

[0134] 缩写:

[0135] ABP动态血压

[0136] ABPM动态血压监测

[0137] ACE血管紧张素转换酶,如ACE抑制剂(ACEI)

[0138] ARB血管紧张素受体阻滞剂

[0139] BP血压

[0140] BMI体重指数

[0141] CCB钙通道阻滞剂

[0142] DB(-WD)双盲(-撤盲)

[0143] DBP舒张压

[0144] ET内皮素

[0145] RHT或rHT难治性高血压

[0146] SB单盲

[0147] SBP收缩压

[0148] SBT标准化背景疗法

[0149] SiDBP坐位舒张压

[0150] SiSBP坐位收缩压

[0151] UACR尿白蛋白-肌酐比值

[0152] uAOBP无人值守自动化诊室血压

[0153] uAOBPM无人值守自动化诊室血压测量ARB

实施例1

[0154] 例如,WO2018/154101中描述了一种制造阿普昔腾坦的方法。在以下临床试验实例中,阿普昔腾坦以其中公开的稳定结晶形式A的形式使用。

实施例A):一项旨在显示阿普昔腾坦治疗难以控制(难治)高的血压(高血压)的疗效并进一步了解其安全性的研究(PRECISION)。

[0155] 设计了一项包含三个连续治疗部分的单一随机的研究。该研究设计涉及12.5mg和25mg阿普昔腾坦的4周安慰剂对照疗效(部分1),以及使用25mg阿普昔腾坦再进行32周长期积极治疗的疗效持久性(部分2),随后是为期12周的安慰剂对照停药期,患者重新随机是25mg或安慰剂(部分3)(例如,见Danaietash P et al;Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION-a randomized long-term clinical trial with Aprocitentan.J Clin Hypertension 2022(出版中))。筛选出使用三种或三种以上抗高血压药物至少一年,但仍不能控制BP的患者(按无人值守自动化诊室血压测量的)。在进入单盲安慰剂试验期之前,他们将改用单片剂三联固定组合抗高血压治疗至少4周。为期4周的安慰剂试验期进一步排除了安慰剂应答者。随机化期由3个连续部分组成:

1)为期4周的双盲部分,使用阿普昔腾坦12.5mg、25mg或安慰剂(1:1:1比例);

2)为期32周的单盲部分,阿普昔腾坦25mg;以及

3)为期12周的随机停药部分,阿普昔腾坦25mg或安慰剂(1:1比例)。

[0156] 目的是证明阿普昔腾坦对RHT的BP降低的效果(部分1)以及在长期治疗中的持续效果(部分2和3)。

[0157] 标准化背景治疗(SBT)是一种单片剂三联固定组合药物,包括一种CCB(氨氯地平)、一种ARB(缬沙坦)和一种利尿剂(氢氯噻嗪);有两种剂量强度可供选择:分别为5/160/25mg和10/160/25mg。最大耐受剂量强度由研究者在研究的治疗期间自行决定,且必须在随机化前至少1周保持稳定,直至DB部分结束,并在DB-WD部分期间再次保持稳定。在筛选时接受过β受体阻滞剂治疗的患者将在整个研究期间继续接受其治疗。

[0158] 研究治疗和SBT将在每天早晨进行,但研究就诊日的早晨除外,在就诊评估和BP测量完成后再进行治疗。

[0159] 在整个研究过程中,将根据药片计数评估研究治疗和SBT的依从性。此外,还通过液相色谱-串联质谱法检测缬沙坦来检测参与者的尿液,并在动态BP监测(ABPM)开始前直接观察治疗摄入量,从而监测SBT的摄入量。

[0160] 每次就诊时都使用同一台自动示波血压计(Microlife®WatchBP Office)测量低谷uAOBP,该血压计可记录5个坐位BP读数(每分钟一个,第一个值不计入平均值),患者不受干扰独自(无人看管)在安静的地方休息5分钟的情况下。

[0161] 在基线、第4周、第36周和第40周,使用Mobil-O-Graph NG设备进行24小时ABPM。在06:00-23:00期间每20分钟测量一次收缩压和舒张压,并且在23:00-06:00期间每30分钟测量一次收缩压和舒张压。监测在06:00至11:00之间开始。

研究疗法

[0162] 部分1:双盲、随机平行组和安慰剂对照,为期4周。受试者接受(1:1:1比例)25或12.5mg阿普昔腾坦或安慰剂。

[0163] 部分2:单盲、单臂,为期32周。所有受试者均接受25mg阿普昔腾坦治疗。

[0164] 部分3:双盲停药。所有完成部分2并进入部分3的受试者按1:1的比例重新随机分配阿普昔腾坦25mg或安慰剂。

主要纳入标准:

[0165] 筛选期:

[0166] (i)在任何研究规定的程序之前签署并注明日期的ICF。

[0167] (ii)男性和女性受试者;18岁(或特定国家成年年份)或以上。

[0168] (iii)受试者的病历记录显示,在筛查就诊前1年内至少服用过3种背景抗高血压药物,但BP仍未能得到控制。

[0169] (iv)筛选就诊(就诊1)前至少4周接受过3种不同药理学类别的抗高血压治疗。

[0170] (v)通过uAOBPM测量的平均SiSBP≥140mmHg。

[0171] (vi)在受试者的病历中,有根据当地医疗实践诊断为RHT的记录:

- 排除继发性高血压病因(例如,进行血清醛固酮、血浆肾素活性、双相/多普勒超声波、计算机断层扫描血管造影评估,以排除继发性高血压病因),
- 坚持用药(例如检查和/或监测坚持用药情况如何),以消除明显的RHT。

[0172] (vii)育龄妇女只有符合以下条件才有资格接受治疗:

- 筛查和基线(即随机分组前)妊娠试验阴性。
- 同意在研究期间和随机研究治疗终止后30天内接受妊娠检查。
- 同意从筛查开始至随机研究治疗终止后至少30天内使用避孕方法。

[0173] (viii)在从背景抗高血压药物(即至少3种不同药理学类别的药物])切换为标准化背景降压治疗时,通过AOBPM测量的平均低谷SiSBP≥140mmHg。

[0174] 磨合期(RI):

[0175] 在首次RI就诊前至少4周改用标准化背景抗高血压疗法。

[0176] 用uAOBPM测量的平均低谷SiSBP≥140mmHg。

[0177] 随机化期间:

[0178] 在RI期结束前至少1周稳定标准化背景抗高血压治疗剂量。

[0179] 通过uAOBPM测量的平均低谷SiSBP≥140mmHg。

[0180] 受试者对研究治疗(即安慰剂)的依从性(药片计数)≥80%,以及在RI期间对标准化背景抗高血压治疗的依从性(药片计数)≥80%。

主要排除标准:

[0181] 由于白大衣效应、医疗惰性、治疗依从性差或继发性高血压病因(睡眠呼吸暂停除外)导致的显性/假性高血压。

[0182] 经证实的严重高血压(3级),定义为在两个不同时间点通过uAOBPM测量SiSBP≥180mmHg和/或SiDBP≥110mmHg。

[0183] 怀孕或哺乳期受试者。

[0184] 研究者认为受试者在筛查时或过去曾患有临床上严重的不稳定心脏疾病(排除患

有严重或潜在不稳定心脏疾病的受试者)。

[0185] 严重肾功能不全。

[0186] 研究者认为可能会给受试者带来风险、干扰治疗依从性、研究开展或结果解释的任何已知因素、疾病或临床相关的内科或外科状况。

[0187] 接受任何可能影响BP的药物治疗和/或接受大剂量髓袢利尿剂治疗(即呋塞米大于80mg/天,或同等剂量的其他髓袢利尿剂)。

终点

[0188] 主要疗效终点是以uAOBP测量的平均低谷SiSBP从基线到DB治疗第4周的变化,其中基线定义为DB治疗开始前的最后一次可用测量值。

[0189] 关键的次要疗效终点是从DB-WD基线(第36周或第36周前的最后一次可用测量值)至第40周期间以uAOBP测量的平均低谷SiSBP的变化。

[0190] 其他次要疗效终点包括

• 以uAOBP测量的平均低谷坐位舒张压(SiDBP)从基线到第4周以及从DB-WD基线到第40周的变化。

• 以及通过ABPM测量的收缩压/舒张压的变化,包括从基线到DB治疗第4周24-h平均SBP和DBP的变化、从基线到第4周白天和夜间平均SBP和DBP的变化、从DB-WD基线(第36周)到第40周24-h平均SBP和DBP的变化,以及从DB-WD基线(第36周)到第40周白天和夜间平均SBP和DBP的变化。

[0191] 安全性评估包括(治疗突发)不良事件(TEAE),包括导致提前终止研究治疗的TEAE;特别关注的不良事件(AESI):肝功能紊乱、贫血(或血液稀释)、水肿/液体潴留、心力衰竭失代偿/加重;治疗引发的主要心血管不良事件(MACE)/MACE-plus,定义为心血管死亡、非致命性心肌梗死(MI)或非致命性中风,或经中央裁决委员会(CAC)确认导致住院的心力衰竭;以及生命体征、体重、临床实验室评估和12导联心电图。

统计分析

[0192] 在本设计报告中,连续终点通过描述性统计进行总结,分类变量通过数字和百分比进行总结。对于定序变量,采用分层卡方检验对分类变量进行比较;对于定类变量,采用卡方检验对分类变量进行比较。此外,还对假性RHT患者和随机患者进行了逐步多变量逻辑回归,以确定筛查时患者特征中假性RHT的预测因素($p<0.05$时纳入模型)。

[0193] 在最终分析中,将对三个空假设进行检验(见数据补充中的图S1)。前两个空假设认为阿普昔腾坦和安慰剂在DB部分中,以uAOBP测量的平均低谷SiSBP从基线到第4周的平均变化没有差异(阿普昔腾坦25mg为H10,阿普昔腾坦12.5mg为H20)。

结果

[0194] 研究发现,与安慰剂相比,阿普昔腾坦在治疗4周后可降低血压,疗效可维持并验证48周,且耐受性普遍良好,无重大安全性问题。主要和关键次要终点均达到了统计学意义和临床意义的结果-在多个终点和血压监测方法中疗效一致。

[0195] 为了确诊难治性高血压并排除假性难治性高血压,共筛查了1965名患者。在为期12周的筛查期间,符合条件的患者被转成标准化背景抗高血压治疗,即钙通道阻滞剂(氨氯地平)、血管紧张素受体阻滞剂(缬沙坦)和利尿剂(氢氯噻嗪)的固定剂量组合治疗至少4周,然后进入为期4周的单盲试验期。在此期间,在背景降压疗法中加入安慰剂。然后,收缩

压持续高于140mmHg的患者被随机分配到治疗部分1。在1965名经过筛选的患者中,有730人被随机纳入治疗,总体失败率为63%。最常见的排除原因(占所有筛查患者的44.4%)是不符合BP纳入标准。这些结果表明,在RHT患者中,假性难治性高血压的比例很高。随机患者有合并症病史,如糖尿病(约占53%)、缺血性心脏病(约占30%)、中风(约占23%)、充血性心力衰竭(约占19%)和/或睡眠呼吸暂停综合征(约占14%)。在筛查时,后来的随机患者接受了3种(约37%)、4种(约46%)或等于或超过5种(约17%)主要抗高血压疗法。这些抗高血压疗法包括ACEI或ARB(总计约98%:ACEI约37%,ARB约61%);利尿剂(总计约86%,其中约11%为盐皮质激素受体拮抗剂(MRA));CCB(约83%);以及β受体阻滞剂(约61%)。

[0196] 在部分1,即为期4周的第一个双盲治疗期,共有730名患者被随机分配每天一次接受一片阿普昔腾坦12.5mg(N=243)、25mg(N=243)片剂或安慰剂(N=244)。治疗4周后,与安慰剂相比,阿普昔腾坦12.5mg组($p<0.005$)和25mg组($p<0.005$)的收缩压主要终点指标(用无人值守自动化诊室血压(uAOBP)设备测量谷值)均有统计学意义和临床意义的降低。

[0197] 在为期4周的双盲、安慰剂对照治疗期后,患者进入部分2,即单盲治疗期,所有患者均接受为期32周25mg阿普昔腾坦治疗。在这一治疗期间,在部分1期间服用阿普昔腾坦的患者收缩压从基线开始的平均降低得以保持。从安慰剂转为阿普昔腾坦的患者很快就实现了与部分1相同的血压降低效果。

[0198] 随后是部分3,即双盲、安慰剂对照、随机停药治疗期,614名患者被重新随机分配到为期12周的阿普昔腾坦25mg或安慰剂中。在4周的停药期后,与阿普昔腾坦25mg相比,安慰剂的关键次要终点指标收缩压显著升高($p<0.0001$)。这复制了阿普昔腾坦的治疗效果,证实了其持久的降压作用。

[0199] 在研究期间,通过无人值守自动化诊室血压测量,评估了收缩压和舒张压的降低,24小时动态血压监测(ABPM)证实了这一点,显示BP在整个24小时期间(尤其是夜间)均有降低。

[0200] 阿普昔腾坦的耐受性总体良好,在这一患者群体中,两种剂量的阿普昔腾坦均无重大安全性问题,而且在第一个4周的双盲研究期间,因不良事件而中断研究治疗的比例较低:阿普昔腾坦12.5mg组和25mg组分别为2.5%和2.0%,而安慰剂组为0.8%。在为期4周的双盲研究期间,接受12.5mg和25mg阿普昔腾坦治疗的患者中分别有27.6%和36.7%出现治疗突发不良事件(TEAE),而安慰剂组为19.4%。水肿/体液潴留是最常见的TEAE,发生率超过3%,高于安慰剂。在随后的总共为48周的治疗期间没有其他另外出现的安全性发现。重要的是,重大心脏不良事件(MACE)的总体发生率反映了这一患者群体的预期发生率。在整个研究期间,约有30%的患者在某个时间点出现水肿/体液潴留,其中95%以上为轻度至中度。其中有两例(<1%)为严重不良事件(均为阿普昔腾坦25mg)。只有七名患者(<1%)因水肿/体液潴留而中断治疗。水肿/体液潴留大多发生在前4周双盲研究期间(阿普昔腾坦12.5mg组和25mg组分别为9.1%和18.4%,而安慰剂组为2.1%)。

[0201] Schlaich et al.,Lancet 2022;400:1927-37发表了PRECISION试验的详细结果,并提供了相关补充材料(两份文件在此作为参考并入),内容如下:

[0202] 在随机化和再随机化时,所有治疗组的患者特征相似。在年龄和合并症方面,他们在难治性高血压患者中具有代表性。黑人或非裔美国人患者占所有随机分配参与者的11%,占美国参与者的37%(211人中有78人),高于美国黑人的分布比例。如前所述,在筛查

时,63%的随机分配患者服用了四种或四种以上的降压药,63%的患者正在服用β受体阻滞剂。在随机分配时,730名患者中有516人(71%)接受了最高剂量的标准化背景治疗(氨氯地平10mg),并且730名患者中有423人(58%)继续接受β受体阻滞剂治疗。

[0203] 在3个研究部分中,诊室SBP和DBP的时间变化过程说明了阿普昔腾坦的短期(4周)和持续(长达48周)降压效果。双盲部分1治疗4周后,达到了主要终点。在4周时,诊室SBP最小平方均值(SE)变化分别为阿普昔腾坦12.5mg的-15.3(0.9)mmHg、阿普昔腾坦25mg的-15.2(0.9)mmHg和安慰剂的-11.5(0.9)mmHg,与安慰剂相比差异分别为-3.8(1.3)mmHg(97.5%CI为-6.8至-0.8,p=0.0042)和-3.7(1.3)mmHg(-6.7至-0.8,p=0.0046)。与安慰剂相比,两种剂量的阿普昔腾坦均可降低诊室DBP(12.5mg剂量为-3.9mmHg,95%CI为-5.6至-2.3;25mg剂量为-4.5mmHg,95%CI为-6.1至-2.9)。之前接受阿普昔腾坦治疗的患者在部分2期间的诊室SBP和DBP保持不变,而之前接受安慰剂治疗的患者在部分2的前两周内SBP和DBP有所下降,之后趋于稳定。在部分3中,与阿普昔腾坦相比,停药4周后(关键次要终点)安慰剂的诊室SBP显著升高(5.8mmHg,95%CI为3.7至7.9,p<0.0001)。安慰剂与阿普昔腾坦相比,诊室DBP也有所增加(5.2mmHg,95%CI为3.8至6.6,p<0.0001)。两组之间的差异一直保持到第48周。

[0204] 所有敏感性和支持性分析的结果都证实了主要分析的稳健性。特别是,排除了因提前终止双盲治疗、增加或加大利尿剂剂量或使用血压升高抢救药物的患者,并没有影响主要和关键的次要结果。

[0205] 动态血压监测的结果证实了诊室测量的结果。在第一部分结束时,经安慰剂校正后,阿普昔腾坦可降低24小时动态SBP(剂量12.5mg为-4.2mmHg,95%CI为-6.2至-2.1;剂量25mg为-5.9mmHg,-7.9至-3.8)和DBP(剂量12.5mg为-4.3mmHg,95%CI为-5.7至-3.0;剂量25mg为-5.8mmHg,95%CI为-7.1至-4.5)。剂量12.5mg和剂量25mg的安慰剂校正SBP降低效果在夜间分别为-5.1mmHg和-7.4mmHg,在白天分别为-3.8mmHg和-5.3mmHg。

[0206] 在部分3中,停药4周后(第40周),与阿普昔腾坦相比,安慰剂的24小时动态SBP和DBP均有所增加(分别为6.5mmHg,95%CI为4.6至8.5;6.8mmHg,95%CI为5.5至8.0)。

[0207] 在主要疗效分析和关键次要疗效分析中,大多数亚组都观察到了与总体研究人群一致的治疗效果。值得注意的是,老年患者(年龄≥75岁)、大量白蛋白尿患者(尿白蛋白-肌酐比值(UACR)>300mg/g)和慢性肾脏病3-4期患者(估计肾小球滤过率[eGFR]15至<60mL/min每1.73m^2)在第4周时的SBP下降幅度更大。筛查时接受过或未接受过β受体阻滞剂治疗的患者在治疗效果上没有差异。在种族方面,黑人或非裔美国人患者与其他患者相比,在第4周时对阿普昔腾坦的反应往往较低,而在第40周时,即安慰剂对照停药4周后,反应较强。黑人或非裔美国人患者的动态血压监测结果与在研究各部分总体人群中观察到的结果一致。

[0208] 部分1结束时,12.5mg和25mg阿普昔腾坦组的尿白蛋白-肌酐比值(UACR)分别下降了28%和31%,安慰剂组则上升了5%。在部分2中,所有患者的血压均保持下降趋势。在部分3中,停药4周后,安慰剂组与阿普昔腾坦组相比,比率有所上升。与eGFR为60mL/min每1.73m^{2}或以上的患者相比,阿普昔腾坦对慢性肾病3-4期患者的抗蛋白尿作用更大。

[0209] 阿普昔腾坦的耐受性良好。最常见的不良反应是水肿或体液潴留,主要发生在治疗的前四周。随机分组前,730名患者中有70人(10%)患有水肿或体液潴留,730名患者中有

35人(5%)发生过水肿或体液潴留不良事件。阿普昔腾坦的水肿或体液潴留发生率高于安慰剂,且与剂量有关(在为期4周的部分1中,接受阿普昔腾坦12.5mg、25mg和安慰剂治疗的患者水肿或体液潴留发生率分别为9.1%、18.4%和2.1%;在为期32周的部分2中,接受阿普昔腾坦25mg治疗的患者水肿或体液潴留发生率为18.2%;在为期12周的部分3中,接受阿普昔腾坦25mg和安慰剂治疗的患者水肿或体液潴留发生率分别为2.6%和1.3%)。水肿或体液潴留一般为轻度至中度,根据需要加用利尿剂治疗。水肿或液体潴留在慢性肾病3-4期患者中更为常见。据报道,在部分1-3中,有7名接受阿普昔腾坦25mg治疗的患者因水肿或体液潴留而停药(部分1中245名患者中有1名停药,部分2中704名患者中有5名停药,部分3中310名患者中有1名停药)。

[0210] 共报告了13例死亡病例,其中2例不属于治疗突发事件。在11例治疗突发死亡病例中,研究人员认为没有一例与研究治疗有关;5例为心血管死亡,5例与COVID-19有关,1例患者死于程序性肠穿孔。

[0211] 11名患者因心力衰竭需要入院治疗(部分1接受阿普昔腾坦25mg治疗的245人中有2人[0.8%];部分2接受阿普昔腾坦25mg治疗的704人中有6人[0.9%];部分3接受阿普昔腾坦25mg治疗的310人中有2人[0.6%],接受安慰剂治疗的303人中有1人[0.3%]);这些病例均不致命。所有患者都有高危心血管病史,包括糖尿病(11人中有11人[100%])、慢性肾病3-4期(11人中有6人[55%])和原有心力衰竭(11人中有5人[45%])。11位患者中有2位(18%)因心力衰竭中断了研究治疗。主要心血管事件包括5例心血管死亡。

[0212] 未观察到肝毒性迹象。在部分1中阿普昔腾坦2种剂量的血红蛋白浓度的下降和血浆容积估计值增加程度相似(阿普昔腾坦12.5mg、阿普昔腾坦25mg和安慰剂的血红蛋白浓度分别为-8.0g/L、-8.5g/L和-0.4g/L;血浆容积估计值分别为10.5%、11.2%和0.51%),在部分2中趋于稳定,在部分3中停药后逆转。在使用阿普昔腾坦的部分1,N末端利钠肽原(NT-proBNP)和心房利钠肽原中间片段(MR-proANP)略有增加,随后在部分2趋于稳定,并在部分3逆转。在部分1中,阿普昔腾坦两种剂量的体重均有适度增加,而安慰剂的体重则有所下降。与安慰剂相比,阿普昔腾坦组的eGFR在部分1中略有下降,在部分2趋于稳定,在部分3阿普昔腾坦组进一步下降,而安慰剂组保持稳定。在部分1中,所有治疗组的心率都明显略有下降,并在部分2中保持不变。

[0213] Schlaich等人进一步论述,在双盲部分1中,观察到12.5mg和25mg阿普昔腾坦剂量的尿白蛋白-肌酐比值分别大幅降低了28%和31%,而安慰剂剂量的尿白蛋白-肌酐比值则增加了5%。与eGFR为60mL/min每1.73m^{2}或更高的患者相比,阿普昔腾坦在慢性肾病3-4期患者中的抗蛋白尿效果往往更大(-46%对-26%),这或许凸显了阿普昔腾坦减少器官损伤的潜力,即使是中重度慢性肾病患者也不例外,因为这些患者的血压控制尤其难以实现。重要的是,抗蛋白尿效果在单盲部分2期间得以持续,在此期间,所有参与者都是25mg阿普昔腾坦。

PRECISION试验的更多数据:

[0214] 对第4周和第40周的24小时、白天和夜间SBP/DBP从基线变化的治疗间分析表明,与安慰剂相比,阿普昔腾坦组的SBP/DBP降幅明显且一致。与安慰剂相比,阿普昔腾坦25mg组在第4周观察到的夜间平均SBP(-6.6mmHg)差异尤其具有临床意义。

[0215] 阿普昔腾坦的抗蛋白尿作用(即阿普昔腾坦12.5mg组和25mg组的UACR分别降低了

30％和34％)在本研究中早在第4周就显示出了,并在48周的治疗中得以维持,而安慰剂则未观察到任何变化。这种效应在3-4期CKD的受试者中更为明显(阿普昔腾坦12.5mg组为-26％,25mg组为-45％);在基线微量白蛋白尿受试者中也更为明显(12.5mg组为-43％,25mg组为-45％)。在有大量白蛋白尿的受试者中观察到的影响最大(12.5mg-48％,25mg-61％)。

[0216] 考虑到总体人群和特别关注的亚组的所有可用数据,在第4周的所有次要BP疗效终点中,12.5mg和25mg之间存在接触和剂量反应关系:

• 在总体人群中,除主要终点外,阿普昔腾坦25mg对所有BP终点的降幅(比12.5mg)都更大;

• 在夜间血压(通过ABPM采集)方面,25mg比12.5mg的优势尤为明显,

而夜间血压是众所周知的心血管预后的主要预测指标;

• 25mg与12.5mg之间的差异在3-4期CDK和黑人或非裔美国人患者亚群中尤为明显,这些患者在高血压难以控制时需要大量医疗服务。亚群体的剂量反应:

[0217] 在两个亚群体组:(i)3-4期CKD和(ii)黑人或非裔美国人中,上述所有终点均观察到一致的剂量反应,包括与12.5mg相比,25mg剂量的BP降低百分比增加。

[0218] 在黑人或非裔美国人中,阿普昔腾坦25mg与阿普昔腾坦12.5mg相比,在所有终点上,从基线到第4周的血压最小二乘法(LS)的平均降低均大于阿普昔腾坦12.5mg。在这一亚群中观察到,与12.5mg相比,25mg的ABPM额外增益(64％至145％),差异高达-5.90mmHg(即与12.5mg相比,25mg的夜间SBP进一步降低>100％)。

[0219] 在3-4期CKD受试者中,阿普昔腾坦25mg与阿普昔腾坦12.5mg相比,在所有终点上,从基线到第4周的血压最小二乘法(LS)的平均降低均大于阿普昔腾坦12.5mg,主要终点SiSBP的差异可达-5.88mmHg(表示与12.5mg相比进一步降低44％)。

UACR的剂量-反应关系:

[0220] 在难以控制的高血压的群体中(平均年龄62岁,肥胖[69.3％受试者],>50％受试者患有糖尿病,22％的受试者患有3-4期CKD),对UACR进行评估非常重要。PRECISION试验并未对UACR实施任何纳入标准。总体群体基线时的几何平均UACR为26.6mg/g。第4周时,阿普昔腾坦12.5mg和25mg安慰剂校正后的UACR分别降低了30％和34％。然而,在大量蛋白尿受试者亚组(UACR>300mg/g,12.6％受试者)中,观察到了明显的剂量反应关系,安慰剂校正后,12.5mg与25mg降低分别为48％与61％。