



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0094187
(43) 공개일자 2020년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/70 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/70 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7018658
(22) 출원일자(국제) 2018년11월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/082947
(87) 국제공개번호 WO 2019/106066
국제공개일자 2019년06월06일
(30) 우선권주장
PCT/EP2017/081050 2017년11월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

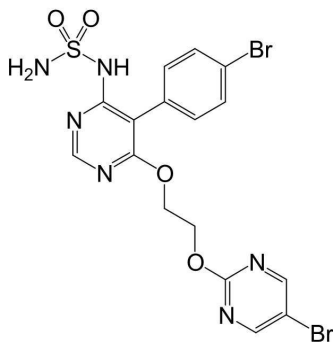
(71) 출원인
이도르시아 파마슈티컬스 리미티드
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91
(72) 발명자
벨레 마르코
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르
시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
이글라르츠 마르코
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르
시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 엔도텔린 관련 질병의 치료를 위한 SGLT-2 저해제와의 4-피리미딘설파미드 유도체의 병용

(57) 요약

본 발명은 화합물 아프로시텐탄인, {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-설파미드:



및 SGLT-2 저해제와 함께, 엔도텔린 수용체 길항제로서 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 SGLT-2 저해제와 함께, 아프로시텐탄을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 아프로시텐탄의 결정형을 포함하는 이러한 약학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7042 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)
A61K 31/7056 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
A61P 9/12 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제 및 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께, 유효성분으로서 아프로시텐탄 (aprocitentan) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 아티글리플로진 (atigliflozin), 벅사글리플로진 (bexagliflozin), 카나글리플로진 (canagliflozin), 다파글리플로진 (dapagliflozin), 엠파글리플로진 (empagliflozin), 에르투글리플로진 (ertugliflozin), 헨아글리플로진 (henagliflozin), 이프라글리플로진 (ipragliflozin), 루세오글리플로진 (luseogliflozin), 레모글리플로진 (remogliflozin), 소타글리플로진 (sotagliflozin) 또는 토포글리플로진 (tofogliflozin), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인, 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 10 내지 50 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

- 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 10 내지 50 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고;
- 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 내지 400 mg의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 결정형인 아프로시텐탄을 포함하고, 상기 결정형은 다음의 굴절각 2θ : 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° 및 23.5° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 (stripping) 없이 조합된 $Cu\ K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 7

- 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD를 포함하는 CKD; 급성 또는 만성 신부전; 당뇨병성 신증; 또는 사구체신염의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- 당뇨병, 및 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증을 포함하는 당뇨병 관련 질환; 당뇨병성 합병증의 방지 또는 치료에 이용하기 위한; 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자를 포함하는, 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (major cardiovascular event) 을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한; 또는 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족제양의 방지 또는 치료에 이용하기 위한 및/또는 하지 절단술의 위험을 감소시키기 위한;

- 수축기 심부전 및 이완기 심부전을 포함하는 심부전의 방지 또는 치료에 이용하기 위한; 심혈관계 위험에 처한 환자에서 주요 심혈관계 사건을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한; 또는 협심증, 관상 질환 (coronary disease) 및 심근 허혈을 포함하는 허혈성 심장 질환; 심장 기능부전; 또는 이완기 기능장애의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압의 치료에 이용하기 위한;
- 죽상경화증; 또는 만성 말초 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- 수치 궤양의 방지 또는 치료에 이용하기 위한; 또는
- 결합 조직 질환의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;

아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 아프로시텐탄은

- 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 CKD의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- 당뇨병성 신장 질환 (DKD: diabetic kidney disease) 의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 만성 신부전; 당뇨병성 신증; 또는 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 사구체신염의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자를 포함하는, 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한;
- 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족궤양의 방지 또는 치료에 이용하기 위한 및/또는 하지 절단술의 위험을 감소시키기 위한; 또는
- 수축기 심부전 및 이완기 심부전을 포함하는 심부전의 방지 또는 치료에 이용하기 위한;

것이고, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 아프로시텐탄은 고혈압과 또한 관련된 당뇨병성 신장 질환 (DKD) 의 치료에 이용하기 위한 것인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SGLT-2 저해제는 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SGLT-2 저해제는 카나글리플로진, 다파글리플로진 또는 엠파글리플로진, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SGLT-2 저해제는 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 7 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 10 내지 50 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태로 투여될 것인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 11 항에 있어서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 10 내지 50 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태로 투여될 것이고;

- 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 50 내지 400 mg의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태로 투여될 것이고;
- 다파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 1 내지 20 mg의 다파글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 5 내지 50 mg의 엠파글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되는 것인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 7 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형인 아프로시텐탄이 이용되고, 상기 결정형은 다음의 굴절각 2θ : 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° 및 23.5° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha 2$ 스트리핑 없이 조합된 $Cu K\alpha 1$ 및 $K\alpha 2$ 방사선을 이용함으로써 취득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재하는 것인, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

- 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD를 포함하는 CKD; 급성 또는 만성 신부전; 당뇨병성 신증; 또는 사구체신염의 예방 (prophylaxis) 또는 치료를 위한;
- 당뇨병, 및 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증을 포함하는 당뇨병 관련 질환; 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료를 위한; 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자를 포함하는, 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한; 또는 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족궤양의 예방 또는 치료를 위한 및/또는 하지 절단술의 위험을 감소시키기 위한;
- 수축기 심부전 및 이완기 심부전을 포함하는 심부전의 예방 또는 치료를 위한; 심혈관계 위험에 처한 환자에서 주요 심혈관계 사건을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한; 또는 협심증, 관상 질환 및 심근 허혈을 포함하는 허혈성 심장 질환; 심장 기능부전; 또는 이완기 기능장애의 예방 또는 치료를 위한;
- 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압의 치료를 위한;
- 죽상경화증; 또는 만성 말초 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환의 예방 또는 치료를 위한;
- 수치 궤양의 예방 또는 치료를 위한; 또는
- 결합 조직 질환의 예방 또는 치료를 위한;

방법으로서, 상기 방법은 약학적 유효량의 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과

함께 투여되는 것인, 방법.

청구항 17

- 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 CKD의 예방 또는 치료를 위한;
- 당뇨병성 신장 질환 (DKD)의 예방 또는 치료를 위한;
- 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 만성 신부전; 당뇨병성 신증; 또는 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 사구체신염의 예방 또는 치료를 위한;
- 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자를 포함하는, 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한;
- 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족궤양의 예방 또는 치료를 위한 및/또는 하지 절단술의 위험을 감소시키기 위한; 또는
- 수축기 심부전 및 이완기 심부전을 포함하는 심부전의 예방 또는 치료를 위한;

방법으로서, 상기 방법은 약학적 유효량의 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여되는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

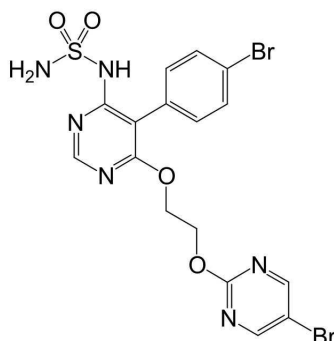
[0001]

본 발명은 화합물 아프로시텐탄 및 특정한 엔도텔린 관련 질환의 예방 또는 치료에서 소듐 포도당 공동 수송체 2 (SGLT-2: sodium glucose cotransporter 2) 저해제를 포함하는 다른 활성 성분 또는 치료제와 함께, 엔도텔린 수용체 길항제로서 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 다른 활성 성분 (들) 또는 치료제 (들)과 함께 아프로시텐탄을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규한 결정형의 아프로시텐탄을 포함하는 이러한 약학적 조성물; 이러한 결정형으로부터 제조된 약학적 조성물, 및 상기 엔도텔린 관련 질환의 예방 또는 치료에서 상기 다른 활성 성분 또는 치료제와 함께 이러한 결정형의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

아프로시텐탄, {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-설��파미드 (본 명세서의 이하에서 또한 "COMPOUND"로 나타냄)는 화학식 I을 갖는다.



화학식 I

[0003]

[0004]

이러한 이름으로도 알려져 있고, ACT-132577로도 나타낸 화학식 I의 화합물은 엔도텔린 수용체 길항제이다. 화학식 I의 화합물은 WO 02/053557에서 이전에 일반적으로 개시된 구조적 패밀리 (structural family)의 구성원이다. 특히, 화학식 I의 화합물은, 엔도텔린 수용체 길항제 활성을 나타내지만, 생체 내에서 해당하는 알

킬화된 유도체에 비해서 훨씬 더 긴 반감기와 훨씬 더 짧은 청소율 (clearance) 을 보인다. 이는 WO 2009/024906에서 개시된 화학식 I의 화합물을 지속형 약학적 조성물에 특히 적합하게 만든다.

[0005]

엔도텔린 결합을 저해하는 이의 능력으로 인해, 화학식 I의 화합물은 많은 심장-신장-대사성 질환 (cardio-renal-metabolic disease) 에서 발생하는, 엔도텔린으로 인한 혈관수축, 증식 또는 염증의 증가와 관련된 엔도텔린 관련 질환의 치료에 이용될 수 있다. 이러한 엔도텔린 관련 질환의 예시는 다음과 같다: 특히 난치성 / 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 폐 고혈압; 관상 질환; 심장 기능부전; 신장 및 심근 허혈; 만성 신장 질환 (CKD: chronic kidney disease) [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 기의 CKD), 및 특히 고혈압 또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 (특히 이들 기의) CKD (고혈압과 또한 관련된 당뇨병성 신장 질환 (DKD) 을 포함하는, DKD)]; 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증; 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대, 고혈압, 이상 지질혈증, 혈전 현상) 를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관 사건 (예컨대, 심부전 (HF: heart failure), 심근 경색증, 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 당뇨병성 합병증; (급성 및 만성) 신부전; 사구체신염; 결합 조직 질환; 죽상경화증; 만성 말초 (폐쇄성) 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 질환; 수지 궤양; 당뇨병을 앓고 있거나, 또는 흡연자이거나, 또는 죽상경화증을 앓고 있는 환자에서의 당뇨병성 족궤양 및/또는 다리 / 하지 절단술의 위험; 특히 수축기 HF / 박출률이 감소된 HF (HFrEF: HF with reduced ejection fraction) (즉, 박출률 < 약 40 %), 및 이완기 HF / 박출률이 보존된 HF (HFpEF: HF with preserved ejection fraction) (즉, 박출률 > 약 50 %) 를 포함하는, 특히 만성 HF를 포함하는 것으로 정의된 심부전 (HF); 심혈관계 위험에 처한 환자 (예컨대, 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 심부전의 임상 징후를 보여준 환자) 에서의 주요 심혈관계 사건 (예컨대, 심부전 (HF), 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 협심증; 및 이완기 기능장애. 화학식 I의 화합물은 또한 대뇌 허혈; 치매; 편두통; 지주막 하 출혈; 레이노 증후군; 문맥 고혈압; 풍선 또는 스텐트 혈관 성형술 후 재협착; 염증; 위 및 십이지장 궤양; 암; 흑색종; 전립선암; 전립선 비대증; 발기 부전; 자간 (eclampsia); 청력 손실; 흑암시 (amaurosis); 만성 기관지염; 천식; 폐 섬유증; 그람 음성 폐렴; 쇼크, 겸상 적혈구 빈혈; 신산통 (renal colic); 녹내장; 혈관 또는 심장 수술의 합병증 또는 장기 이식 후 합병증; 신독성 프로파일을 나타내는 사이클로스포린 치료 또는 등가 요법의 합병증; 통증; 이상 지질혈증; 및 엔도텔린과 관련된 것으로 현재 알려진 기타 질병의 치료 또는 방지에 이용될 수 있다.

[0006]

임상 연구는 엔도텔린 수용체 길항제 (ERA: endothelin receptor antagonist) 가 당뇨병과의 관련 여부와 상관없이, 고혈압 및 / 또는 신장병으로 고통받고 있는 환자에서 유의한 치료 효과를 가질 수 있다는 것을 나타냈다. 엔도텔린 1 (ET-1: Endothelin 1) 은 플라크 형성, 혈전증, 혈관수축 및 혈관 비대증의 매개에 대한 이의 효과로 인해서, 그리고 이것이 다른 계, 특히 레닌 안지오텐신 및 교감신경계 및/또는 인슐린 신호전달의 작용을 강화하기 때문에, 만성 당뇨병성 동맥병증의 병원성 메커니즘에서 중요한 역할을 할 가능성이 높다. 따라서, ERA는 급성 (말초 혈관확장) 및 만성 (혈관확장, 혈관 구조 및 교감신경 작용, 항-혈전, 항-염증의 조절의 개선) 효과를 가짐으로써 당뇨병성 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환의 치료에 이로울 수도 있다. 당뇨병 및 CKD가 있는 성인에서 수행된 연구 (43,256 명의 환자를 포함하는 157 개의 연구) 의 임상 네트워크 메타-분석에서, ERA는 말기 신장 질환의 방지에 가장 효과적인 제제로 랭킹되었다 (S.C. Palmer et al., Lancet (2015), 385 (9982): 2047-2056). 그러나, 치료학적 이점은 ERA와 일반적으로 관련된 기형 발생 활성의 잠재적 위험과 같은 잠재적 부작용에 대해서 가중치가 부여될 필요가 있다. 또한 더 중요한 것은, 선택적 ET_A-길항제 및 두 ET_A와 ET_B 수용체의 이중 길항제 모두, 많은 이전에 연구된 ERA와 관련된 통상적인 부작용인 체액 저류 (fluid retention) 를 야기할 수 있고, 때때로 (예, 이노제로 관리가 불가능한 경우에) 심부전 또는 사망과 같은 지나친 주요 유해 심장 사건을 초래할 수 있다. 위험-이점 균형은 폐 고혈압과 같은 적응증에 ERA를 이용한 치료에 유리한 대부분의 경우들에 존재하는 반면에 (예를 들어, ERA인, 이중 길항제 보센탄 및 마시텐탄, 및 ET_A-선택적 길항제 암브리센탄에 대한 성공적인 시판 승인에 의해, 과거에 반영됨), ERA는 원발성 고혈압의 관리에서 역할을 하지 않고 (Laffin et al. Seminars in Nephrology 2015, 35, 168-175), 체액 저류와 같은 부작용은 ERA를 이용한 난치성 / 저항성 고혈압 (rHT), 만성 신장병 (CKD) - 당뇨병 및/또는 고혈압, 또는 기타 고혈압 관련 질환과의 관련 여부와 상관없이 - 의 잠재적인 치료가 고려되는 경우에 문제로 남을 수 있다.

[0007]

ET_A-선택적 엔도텔린 수용체 길항제 다루센탄이 저항성 고혈압 (rHT) 의 치료를 위해 개발되었다 (Bakris et al., Hypertension 2010, 56,824-830, 또한 WO2007/098390을 참고). rHT가 있는 환자에서의 14 주간의 3

상 임상 시험에서, 이는 활동 혈압 (ambulatory blood pressure) 의 감소에 대한 효능은 입증하였으나, 일차 종점 수축기 혈압 (primary endpoint systolic blood pressure) 에 대한 유의한 치료 효과를 보이는 데 실패했다. 이뇨제를 최적화된 용량으로 포함하는 상이한 약물 종류로부터의 3 종 이상의 항-고혈압 약물을 이용한 치료에도 불구하고, 환자들이 치료 저항성 고혈압 (140 mm Hg보다 높은 수축기 혈압) 을 갖는 경우에, 이들은 참여할 자격이 있었다. 일일 25 mg의 최소 용량의 하이드로클로로티아지드 (또는 다른 티아지드 이뇨 약물) 에 대한 이의 등가물) 가 요구되었다. 임상 시험 동안에 이뇨 요법이 체액 저류를 관리하기 위해 연구자의 재량에 따라 강화될 수 있었으나, 다루센탄과 관련된 가장 빈번한 이상 반응은 각각의 다른 군에서 28 % 대 (versus) 12 %의 체액 저류/부종이었다. 위약과 비교된 다루센탄에 대한 이상 반응으로 인해, 더 많은 환자들이 철회되었다.

[0008] ET_A-선택적 ERA 아보센탄은, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자에서의 현성 당뇨병성 신증의 진행에 대한 아보센탄의 효과를 조사한 임상 시험에서, 대부분 체액 과부하 및 울혈성 심부전에 관련된 이상 반응으로 인한 임상 시험 약제의 유의하게 증가된 중단과 관련된, 유의한 치료 효과를 나타냈다 (Mann et al., "Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy", J Am Soc Nephrol. 2010, 21(3): 527-535.). 복합 일차 결과 (composite primary outcome) 는 혈청 크레아티닌, ESRD, 또는 사망의 배가 시간이었다. 이차 결과는 알부민-크레아티닌 비 (ACR: albumin-to-creatinine ratio) 및 심혈관계 결과의 변화를 포함했다. 이 연구는 군들 간 일차 결과의 빈도의 차이를 검출하지 못했다. 아보센탄은 ACR을 유의하게 감소시켰다. 이 임상 시험은 4 개월 (최대 16 개월) 의 중앙값 추적 관찰 (median follow-up) 후, 아보센탄으로 인한 과도한 심혈관계 사건으로 인해 조기 종결되었고, 저자들은 "25 내지 50 mg 투여량에서 아보센탄이 ET_A 수용체에 덜 선택적이므로, 혈관 내 공간으로부터 혈관 외 공간으로의 잠재적인 유체 이동으로, 소듐 및 수 저류 (sodium and water retention) 와 말초 혈관확장을 야기했을지도 모른다"고 결론 내렸다. 혼합형 ET_{A/B} 수용체 길항제가 단백뇨에 대한 더 약한 효과를 갖거나 또는 효과가 없다는 것이 이전에 발견되었기 때문에, 알부민뇨에 대한 효과는 신장 ET_A 수용체의 저해로 인한 가능성이 높은 것으로 고려되었다. 저자에 따르면, 더 높은 투여량의 아보센탄을 이용한 ET_B 수용체 차단에 추정된 ACE 저해제로 처리된 사람에서 선택적 ET_A 수용체 차단의 나트륨 이뇨 효과 (natriuretic effect) 를 나타낸 데이터에 의해 더 지지된다. 따라서, 아마도 최종 결론에서 임상 시험의 중단을 초래한 나트륨 이뇨 효과 / 체액 저류는 ET_A와 ET_B 수용체의 이중 차단에 기인했는데, 이는 이러한 임상 환경에서 이중 작용성 ERA를 이용하는 것을 단념하게 했다.

[0009] 추가의 전-임상 데이터는 ACE 저해제 에날라프릴 (enalapril) 과 함께 ET_A-선택적 ERA의 혈압에 대한 상승적 효과는 ET_B-수용체의 동시의 차단에 의해 폐지되었다는 것을 나타냈고 (Goddard et al., J.Am.Soc.Nephrol. 2004, 15, 2601-2610), 따라서, ACE 저해제가 배경 요법 (background therapy) 으로서 요구될 수 있는 임상 환경에서 이중 작용성 ERA를 이용하는 것을 단념하게 했다.

[0010] "Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease" (Br J Clin Pharmacol (2012), 76:4, 573-579) 에 대한 리뷰에서, D. E. Kohan 등은 "대체로, 일반적인 의견은 병용된 ET_{A/B}와 대조적으로, ET_A 수용체 길항제는 CKD 치료에 바람직하다는 것이다"라고 말한다. 3 년 후, Kohan 등은 Clin J Am Soc Nephrol (2015), 10:1568-1574에서 공개된 연구에 관해서, "ERA의 체액-저류 효과는 세뇨관 소듐 수송에 대한 직접적 효과와 관련될 가능성이 가장 큰 반면에, ERA의 항-단백뇨 효과는 혈관구조 및/또는 사구체에 대한 작용과 관련될 가능성이 크다. 마지막으로, 단백질 자체의 ERA 완화는 신장 체액 배설에 유리할 것이라고 예측될 수 있다; 그러나, ERA는 관 소듐 및 물 재흡수에 대한 별개의 효과를 통해 체액 저류를 여전히 촉진할 수 있다"라고 결론 내렸다.

[0011] WO2016/073846은 당뇨병성 및 비-당뇨병성 CKD 및 rHT를 포함한 다양한 적응증에 대해서 테스트된 ERA의 포괄적인 요약물을 제공한다. WO2016/073846은, 체액 저류가 ERA인, 보센탄, 테조센탄, 암브리센탄, 및 아트라센탄에 대한 증가된 부작용을 초래할 수 있는 추가의 예시를 제공한다. WO2016/073846은, 체액 저류의 예측 변수 (predictor) 를 이용하여 ERA, 특히 ET_A-선택적 ERA 아트라센탄으로 CKD를 치료하는 방법을 제안하는 것에서, 결론에 도달하는데; 상기 방법은 ERA가 대상체에 투여된 경우에 체액 저류의 위험의 측정; 및 위험이 허용가능한 수준인 경우에 ERA를 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 2 내지 4기의 만성 신장 질환 및 제 2 형 당뇨병이 있는 환자에서 신장 질환의 진행에 대한 연구 화합물 아트라센탄 - 표준치료 (standard of care) 에 추가되는 경우에 - 의 효과를 평가하는 임상 3 상 연구의 상세한 연구 프로토콜 (SONAR) 은 Heerspink et

al, Diabetes Obes. Metab. 2018, 1-8에서 공개되었다. 이 프로토콜은 연구 설계에서 용량 최적화 및 소듐 저류 / 체액 저류의 동시의 제어에 대해 주어진 중요성을 반영하는데, 이는 "연구 치료에 대한 좋은 반응 (예측적 강화) 을 또한 입증한, 질병의 고위험에 처한 개체의 선별 (예후적 강화)"을 필요로 하는 연구 설계로 이어진다. 그러나, 2017 년 12 월 1 일에, AbbVie는 SONAR 연구를 종결하겠다는 이의 전략적 결정을 발표했다.

언론은, "연구에서 관찰된 신장 사건 (renal event) 의 진행중인 모니터링이 이제까지 예측된 것보다 중점을 해당히 덜 드러냈는데, 이는 SONAR 연구 가설을 검증하는 능력에 영향을 미칠 가능성이 클 것이다. 그러므로, AbbVie는 이것이 환자들의 연구 참여를 지속하는 것을 정당화할 수 없다고 결정했다. SONAR 연구를 조기에 종결하기로 한 결정은 어떠한 안전 우려와도 관련이 없다."라고 한 것을 공개한다.

[0012] 아보센탄 임상 시험으로부터 도출된 결론과 대조적으로, 전임상 및 임상 데이터는 ET_A -선택적 길항제인 시타센탄 및 암브리센탄이 이중 ERA인 보센탄 및 마시텐탄보다 체액 저류의 더 큰 위험을 제기한다는 것을 제시한다 (Vercauteren et al., JPET 2017, 361, 322-333). 저자들은, "랫트에서, ET_A 수용체 자체의 기능성 길항작용은 아니나, ET_A 수용체 길항제의 존재 시, 차단되지 않은 ET_B 수용체의 자극은 해로울 수 있으며, 단일 수용체 차단보다 두 수용체 모두를 차단하는 것이 수 저류를 야기할 가능성이 작다는 것을 나타내는" 이들의 발견을 명시하고, "증가된 혈관 투과성과 함께 혈장 부피 팽창이 ET_A -선택적 길항제로 수득된 관찰을 설명할 수 있었다"라고 추측하는 것을 계속했다. 저자는 " ET_A -선택적 길항제를 이용한 몇몇 임상 연구들이 체액 저류 문제들에 관해 사망률 증가를 야기한 반면, 이는 이중 ERA로는 관찰되지 않았다. 그러나, 기존의 체액 저류 또는 아르기닌 바소프레신 (AVP: arginine vasopressin) 증가의 조건, 예컨대 만성 심부전 또는 만성 신부전에서, 이중 ERA는 유의한 체액 저류를 야기했다"고 결론 내렸다.

[0013] 2 상 임상 시험에서, 엔도텔린 수용체의 효과적인 이중 차단을 야기하는 ERA인, 아프로시텐탄은 본태성 고혈압을 앓고 있는 대상체에서 혈압의 효과적인 제어를 야기할 수 있는 것으로 나타났다 (아프로시텐탄은 단일 요법, 즉, 항-고혈압 요법 없이 투여됨) (Actelion Pharmaceuticals Ltd, press release May 22, 2017). 잠재적인 체액 저류의 일부 징후가 관찰되었지만 (예, 더 높은 용량에서의 증가된 체중, 헤모글로빈 농도의 용량 관련 감소, 더 높은 용량에서의 4 가지 경우의 말초 부종), 이상 반응의 전체 빈도는 위약군에서 관찰된 것과 유사했었다. 따라서, W02016/073846의 방법과는 상이한, 체액 저류와 관련된 부작용을 완화시키는 위험 평가 및/또는 용량 감소는 고혈압 관련 질환, 특히 저항성 고혈압의 치료에 이용되는 경우에, 아프로시텐탄에 필요하지 않을 수 있다. 따라서, 아프로시텐탄은 이제까지 당뇨병 환자 및 비-당뇨병 환자에서 저항성 고혈압 또는 만성 신장 질환에 대해서 테스트된 우세한 ET_A -선택적 길항제와 상이한 약리학적 프로파일을 가질 수 있다.

[0014] 또한, 고혈압의 랫트 모델에서, 아프로시텐탄은 각각의 활성 성분 단독의 효과에 비해서, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB: angiotensin receptor blocker) 발사르탄과 함께 상승적 약리학적 효과를, 안지오텐신 전환 효소 (ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제 에날라프릴과 함께 상승적 약리 효과를, 칼슘 채널 차단제 (CCB: calcium channel blocker) 아로디핀과 함께 상승적 약리학적 효과를 가질수 있다는 것이 밝혀졌다. ARB, ACE 저해제 및 CCB는 가이드라인 요건에 따른 표준 치료로, 일반적으로 고혈압 환자에 단독으로 또는 함께, 흔히, 이노제, 특히 하이드로클로로티아지드와 같은 티아지드 부류의 이노제와 함께 처방된다.

[0015] SGLT-2 저해제는 신장에서 포도당 재흡수를 차단하고, 포도당 배설을 증가 시키며, 혈당 농도를 낮춘다. 작용의 이러한 잘 특성화된 방식에 더하여, SGLT-2 저해제는 혈압을 감소시키고, 혈관 경직을 감소시키며, 엘도텔린 기능을 개선시키고, ERA의 항-염증 및 항-섬유증 특성과 닮은 이들 특성을 가진다 (H.J. Heerspink et al., Circulation (2016), 134(10): 752-772). 작용의 이런 고유한 메커니즘은 카나글리플로진, 다파글리플로진 및 엠파글리플로진을 포함하는 몇몇 SGLT-2 저해제의 개발 및 시판 승인으로 이어졌고, 이들 모두 제 2 형 당뇨병이 있는 성인에서 혈당 제어를 개선시키는 것으로 나타났으며, 엠파글리플로진은 또한 입증된 심혈관계 질병을 앓고 있는 이러한 환자에서 심혈관계 사망의 위험을 감소시키는 것으로 나타났다. 이중 SGLT-1 및 SGLT-2 저해제인 소타글리플로진은 제 1 형 당뇨병에 대한 임상 시험에 진입할 것으로 보고되었다.

[0016] W02010/138535는 하나 이상의 경구 항-당뇨병 제제 및/또는 하나 이상의 주사 가능한 항-당뇨병 제제로 이전에 치료되었으나, 이전의 치료가 실패한, 포유동물 환자에서 제 2 형 당뇨병을 치료하는 방법을 청구하고, 치료를 필요로 하는 상기 환자에게 치료학적 유효량의 SGLT2 저해제, 특히, 다파글리플로진을 투여하는 것을 포함한다. W02010/138535는, 다수의 다른 추론적인 병용들 중에서, 하나 이상의 항-고혈압 제제, 예를 들어, 베타 아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제 (L-형 및/또는 T-형; 예를 들어, 딜티아젠프, 베라파밀, 니페디핀, 아로디핀 및 미베프라딜), 이노제 (예, 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 하이드로플루메티아지

드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산, 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리아트레넨 (triamtrenene), 아밀로리드, 스피로노락톤, 레닌 저해제, ACE 저해제 (예, 캅토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 델라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴), AT-I 수용체 길항제 (예, 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄), ET 수용체 길항제 (예, 시탁센탄, 아트라센탄 및 U.S. Patent Nos. 5,612,359 및 6,043,265에 개시된 화합물), 이중 ET/AII 길항제, 중성 엔도펩티다제 (NEP: neutral endopeptidase) 저해제, 바소펩티다제 저해제 (이중 NEP-ACE 저해제) 또는 니트레이트와 함께, 다파글리플로진과 같은 SGLT2 저해제를 이용하는 이러한 방법을 추가로 개시한다. 다른 제안된 병용에 비해서 항-고혈압 제제와의 병용을 지지하는 데이터가 제공되지도 않고, 다양한 항-고혈압 제제들 중 임의의 특정한 병용 요법을 지지하는 데이터도 제공되지 않는다. 마찬가지로, Kissei Pharmaceuticals Ltd는 몇몇 특허 출원에서 당뇨병, 당뇨병성 합병증 또는 비만과 같은 고혈당의 치료에 유용한 SGLT-1 및/또는 SGLT-2 저해제를 개시했는데 (US 7,732,596, US 7,989,424를 참고), 이는, 다수의 다른 추론적 병용들 중에서, 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대 L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, 소듐 시탁센탄, BMS-193884, 다루센탄, TBC-3711, 보센탄, 소듐 테조센탄, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 엔라센탄 (enlasentan), BMS-207940 등과의 병용에서 유용할 것이다.

[0017] 당뇨병은 흔히 심부전 (HF) 과 함께 발생하고 이의 발달에 기여할 수 있다. 앵과글리플로진과 같은 SGLT-2 저해제는 특히, 치료 옵션이 매우 제한된 HFpEF를 또한 포함하는 만성 HF의 치료에 적합할 수 있다. EMPA-REG OUTCOME 임상 시험 (제 2 형 당뇨병에서의 앵과글리플로진, 심혈관계 결과, 및 사망률) 은 높은 심혈관계 위험이 있는 제 II 형 당뇨병 환자를 앵과글리플로진 또는 표준치료에 무작위로 배정했다. 결과는 심혈관계 사망, 비-치명성 심근 경색증, 비-치명성 뇌졸중, HF로 인한 입원 및 임의의 원인으로 인한 사망의 개선을 시사했다. 기초선에서 HF의 진단으로 환자를 본 사후 연구는 유의하게 낮아진 심혈관계 사망, HF 입원, 및 모든 원인으로 인한 입원을 시사했다 (D. H. Kim et al., "Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies" Curr Cardiol. Rep (2017) 19:94). SGLT-2의 작용 방식은 네프론의 근위 세뇨관에서 포도당 및 소듐 흡수의 동시 억제를 야기하며, 이는 사구체 과여과 현상을 야기하는 것으로 추정되는 세뇨관-사구체 피드백 (tubulo-glomerular feedback) 의 리셋을 야기하는 것으로 여겨진다. SGLT-2 저해제의 효능은 더 낮은 혈장 포도당 수준 또는 사구체 여과율 (GFR: glomerular filtration rate) 의 하락과 함께 감소하는 것으로 여겨지므로, SGLT-2 저해제는 저혈당을 발달시킬 잠재된 저위험을 가진다. 결과적으로, SGLT-2 저해제의 특성은 심지어 비-당뇨병 환자에서 HFpEF를 포함하는 HF를 치료하는 경로를 개척할 수 있다 (P. Martens et al., "Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond", Curr Treat Options Cardio Med (2017) 19:23).

[0018] SGLT-2 저해제의 약리학적 효과와 관련된 부작용은 용적 고갈 (volume depletion) / 혈관 내 용적 수축인데, 이는 잠재적으로 탈수증, 혈량저하증, 기립성 저혈압, 또는 저혈압을 초래한다. 따라서, SGLT-2 저해제는 일반적으로 말초 혈관 질환의 맥락에서 혈관 손상의 추정 원인인, 증가된 혈액 점도 및 혈액농축의 마커인 헤마토크릿 (Hct: hematocrit) 의 증가를 유도한다. 제 2 형 당뇨병이 있는 환자에서 SGLT-2 저해제 카나글리플로진을 평가하는 2 개의 대규모 임상 (CANVAS 및 CANVAS-R) 에서, 다리 절단술의 증가된 위험이 관찰되었다. European Medicines Agency는, 이미 장애가 있는 관류를 지닌 환자들이 절단술을 초래하는 조건을 아마도 발달 시키도록 할, 다리에서의 용적 감소 및 장애가 있는 관류에 연관된 잠재적 계열 효과 (class effect) 를 고려하여 이들 발견들 (EMA/PRAC/637349/2016) 을 평가했다. EMA는 계열 효과가 입증될 수도, 반증될 수도 없다고 결론 내렸다.

[0019] 또한, 대규모 임상 시험으로부터의 데이터는 SGLT2 저해제가 특히 혈량저하증, 만성 신장 기능부전, 울혈성 심부전 및 병용 약제 (이뇨제, ACE 저해제, ARB 및 NSAID) 가 고려될 급성 신손상의 경향이 있는 환자에서 급성 신손상 및 신기능의 장애를 유도할 수 있다는 것을 시사한다. 신장에 대한 SGLT-2 저해제의 약리학적 작용은 혈청 크레아티닌의 증가 및 eGFR의 감소를 포함한다.

[0020] 따라서, 엔도텔린 수용체의 효과적인 이중 차단을 야기하는 ERA인, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제, 예컨대 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 앵과글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진, 티아나글리플로진, 또는 토포글리플로진 (특히 카나글리플로진, 다파글리플로진, 또는 앵과글리플로진; 특히 카나글리플로진) 과 함께 처방되는 경우에, 엔도텔린 관련 질환의 치료에 특히 적합할 수 있다. SGLT-2 저해제와 이중 ERA 아프로시텐탄을 병용하는 것은 두 작용 방식의 특히 이로운 상호 보완적인 약리학적 작용, 모두 상호 보완을 고려하면, 부가적

인 또는 심지어 상승적인 치료 효과, 및 이러한 병용 요법의 각각의 활성 성분의 각 부작용의 상호 보완적인 완화를 야기할 수 있다.

[0021] ERA를 SGLT-2 저해제와 병용하는 경우에, 이러한 SGLT-2 저해제의 이뇨 효과 및 심부전의 위험을 감소시키는 것에서 이의 잠재적인 약리학적 작용은 ERA와 일반적으로 관련된 가장 현저한 부작용, 예컨대 체액 저류 및 울혈성 심부전의 잠재적으로 관련된 증가된 위험을 완화시키는 데 적합할 수 있다. 특히, (본태성) 고혈압 환자에서의 II 상 연구에서, 특히 양성 안전성 프로파일 (benign safety profile) 을 나타낸 아프로시텐탄은 이러한 병용에 적합할 수 있다. 이러한 병용 치료는, 최대 내약 용량의, 단독 아프로시텐탄 또는 예를 들어, 표준 이뇨제, 예컨대, 하이드로클로로티아지드를 포함하는 티아지드-유사 이뇨제, 및/또는 알도스테론 길항제와 병용된 아프로시텐탄과 비교되는 경우에, 심지어 최적의 유효 투여량의 아프로시텐탄에서, 잠재적으로는 심지어 증가된 투여량의 아프로시텐탄에서 양성 부작용 프로파일을 유지하면서, 개시된 엔도텔린 관련 질환에 대한 약리학적 작용을 야기할 수 있다. 아프로시텐탄이 SGLT-2 저해제와 병용되는 경우에, 예를 들어, 완화된 부작용으로 인해 허용 가능해질 수 있는 증가된 용량의 아프로시텐탄은 유기체에 널리 분포된 엔도텔린 주변 분비계의 유해한 효과에 의해 야기된 질병에 대한 영향을 증폭시키는 것을 허용할 수 있다. 이러한 병용 치료는 이익/위험 비를 개선할 수 있고, 예를 들어 W02016/073846의 위험 평가 방법 및/또는 예를 들어 체액 저류와 관련된 부작용을 완화하기 위한 용량 감소를 필요로 하지 않을 수 있다.

[0022] ERA 아프로시텐탄의 약리학적 효과 및 / 또는 부작용 프로파일에 대한 SGLT-2 저해제의 상기 언급된 잠재적 효과에 더하여, ERA 아프로시텐탄은 결과적으로, 각각의 SGLT-2 저해제의 약리학적 효과 및 / 또는 부작용에 프로파일에 대한 상호 보완적인 효과를 가질 수 있다. ERA는 혈액 희석을 통해 헤마토크릿 (Hct) 을 감소시키는 것으로 기술되었다. 따라서, SGLT-2 저해제와 병용되는 경우에 아프로시텐탄은 용적 고갈 효과로 인한 혈액 농축과 같은 SGLT-2 저해제와 일반적으로 관련된 가장 현저한 부작용에 길항 작용할 수 있으며, 이는 아마도 하지 / 다리 절단술의 증가된 위험에 기여할 수 있다. 또한, ERA는 신장 보호를 제공하고 신장 혈류역학 (renal hemodynamics) 을 개선시키는 것으로 기술되었다. 따라서, SGLT-2 저해제와 병용되는 경우에 아프로시텐탄은, 현재 승인된 SGLT-2 저해제의 보고된 위험들 중 하나인, 급성 신부전의 위험을 완화할 수 있다. 또한, ERA는 ET 수용체에 대한 이의 결합으로부터 기인한 ET-1의 혈관수축 효과를 방지함으로써 혈압을 감소시킬 것으로 예상되므로, SGLT-2 저해제와 병용되는 경우에 아프로시텐탄은 혈압 감소에 대한 이의 확연한 약리학적 효과 및 이의 결과 (혈관 재형성 (vascular remodelling), 종말 기관 손상 (end organ damage), 감소된, 당뇨병 및/또는 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 심혈관계 위험) 에 기여할 수 있다. 또한, ERA는 다양한 메커니즘 (증가된 혈류, 인슐린 신호 전달의 개선) 에 의해 혈당 수준을 향상시키는 것으로 기술되었다. 따라서, SGLT-2 저해제와 병용되는 경우에 아프로시텐탄은 혈당 감소에 대해서 부가적인 또는 심지어 상승적인 효과를 가질 수 있다. 또한, 용적 고갈은 증가된 혈액 점도와 관련될 수 있다. Sloop 등 (Ther Adv Cardiovasc Dis (2015), 9(1) 19-25) 은 "죽상경화증, 고혈압 및 대사성 증후군을 포함하는 만성 혈관 질환의 발병 기전이 주류에 의해 완전히 이해되지 않는 이유는 혈액 점도의 역할이 무시되었기 때문이다." 그리고 "이론적으로, 흐름이 점도에 대해서 반비례하기 때문에, 혈액 점도를 감소시키는 것은 근육의 관류를 개선하고 포도당 활용을 증가시켜, 혈당 수준을 감소시켜야 한다"라고 말한다. 따라서, 아프로시텐탄과 SGLT-2 저해제의 병용은, SGLT-2 저해제와 일반적으로 관련된 용적 고갈 효과 및 ERA와 일반적으로 관련된 체액 저류 효과 모두의 상호 보완적인 정상화에 의해, 상기 언급된 이로운 약리학적 효과 및 잠재적으로는 혈액 점도와 관련된 추가의 이로운 약리학적 효과로 이어질 수 있다. 최종적으로, 이중 ERA의 약리학적 효과를 갖는 아프로시텐탄은, 이것이 포도당 재흡수에 대한 SGLT-2의 주요 약리학적 효과와 관련된 소듐 재흡수에 대한 SGLT-2 저해제의 이로운 효과에 대해서 낮은 길항 활성을 가질 수 있음에 따라, 선택적 ET_A 수용체 길항제와 비교되는 경우에 이러한 병용 요법에 특히 적합할 수 있다.

[0023] 약학적 조성물의 생산에 적합한 아프로시텐탄의 특정 결정형이 특정 조건 하에서 발견될 수 있다는 것이 추가로 밝혀졌다. 아프로시텐탄의 상기 결정형은 활성 약학적 성분으로서의 아프로시텐탄의 잠재적인 용도를 고려하면 이로운 특성을 가질 수 있다. 이러한 이점은 더 나은 흐름 특성; 덜한 흡습성; 더 나은 제조 재현성 (예를 들어, 더 나은 여과 파라미터, 더 나은 형성 재현성, 및/또는 더 나은 침전); 및/또는 정의된 형태학을 포함할 수 있다. 아프로시텐탄의 이러한 결정형은 특정 약학적 조성물의 제조 방법에서 특히 적합할 수 있다. 또한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 특히 다른 활성 성분 또는 치료제와 병용되는 경우에 특정 장애를 치료하는데 특히 유용한 것으로 밝혀졌다.

발명의 내용

- [0024] [도면의 간단한 설명]
- [0025] **도 1**은 실시예 1로부터 수득된 결정형 A인 COMPOUND의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램 내 가장 강한 피크에 비교된, 다음의 명시된 굴절각 2 θ 에서의 백분율의 상대적 강도 (괄호 내 주어진 상대적 피크 강도)를 갖는 피크를 나타낸다 (10 %보다 큰 상대적 강도를 갖는 3-33°의 2 θ 범위로부터 선택된 피크가 보고됨): 9.8° (18%), 9.9° (18%), 11.7° (14%), 14.5° (10%), 15.4° (14%), 15.6° (29%), 16.9° (19%), 17.2° (16%), 17.8° (100%), 18.6° (50%), 19.9° (54%), 20.0° (67%), 21.5° (24%), 21.9° (10%), 22.8° (18%), 23.2° (49%), 23.5° (83%), 24.9° (32%), 25.1° (20%), 25.3° (24%), 25.6° (33%), 25.9° (16%), 27.1° (23%), 27.3° (39%), 28.5° (13%), 29.0° (23%), 29.4° (15%), 30.1° (12%) 및 30.6° (10%).
- [0026] **도 2**는 실시예 2로부터 수득된 결정형 C인 COMPOUND의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램 내 가장 강한 피크에 비교된, 다음의 명시된 굴절각 2 θ 에서의 백분율의 상대적 강도 (괄호 내 주어진 상대적 피크 강도)를 갖는 피크를 나타낸다 (10 %보다 큰 상대적 강도를 갖는 3-33°의 2 θ 범위로부터 선택된 피크가 보고됨): 7.8° (23%), 9.7° (42%), 15.7° (37%), 17.2° (16%), 17.8° (15%), 18.8° (26%), 19.8° (71%), 20.1° (51%), 20.6° (15%), 21.6° (15%), 22.0° (100%), 23.4° (27%), 23.6° (40%), 24.1° (23%), 24.5° (16%), 25.1° (13%), 25.3° (39%), 25.7° (28%), 26.8° (19%), 27.1° (16%), 28.5° (31%), 30.8° (13%) 및 30.8° (13%).
- [0027] 본 명세서에 개시된 결정형은 유리 염기의 결정형인 (즉, 염의 형태가 아님) COMPOUND를 포함한다는 것이 이해된다. 또한, 상기 결정형은 비-배위 및 / 또는 배위 용매를 포함할 수 있다. 배위 용매는 본 명세서에서 결정질 용매화물에 대한 용어로 이용된다. 마찬가지로, 비-배위 용매는 본 명세서에서 물리흡착된 (physiosorbed) 또는 물리적으로 포착된 용매에 대한 용어로서 이용된다 (정의는 Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates를 따름). 결정형 A 및 C는 무수물 / 무용매화물 형태이다.
- [0028] **도 3**은 의식이 있는, 수컷 고혈압 Dahl 염 민감성 랫트에서의 평균 동맥압 ("MAP": mean arterial blood pressure)에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0029] **도 4**는 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 MAP에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0030] **도 5**는 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트에서의 MAP에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0031] **도 6**은 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트에서의 MAP에 대한, 단독으로 이용되거나 또는 발사르탄과 병용된 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0032] **도 7**는 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 MAP에 대한, 단독으로 이용되거나 또는 발사르탄과 병용된 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0033] **도 8**은 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트에서의 MAP에 대한 단독으로 이용되거나 또는 에날라프릴과 병용된 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0034] **도 9**는 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 MAP에 대한, 단독으로 이용되거나 또는 암로디핀과 병용된 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0035] **도 10**은 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 MAP에 대한 ACT-132577의 만성 경구 투여의 효과를 나타낸다.
- [0036] **도 11**은 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 신혈관 저항성에 대한 ACT-132577의 만성 경구 투여의 효과를 나타낸다.
- [0037] **도 12**는 Wistar 랫트로의 단일 경구 투여 24 시간 후, 헤마토크릿 (Hct)에 대한 아프로시텐탄 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg의 급성 용량-반응 효과를 나타낸다.
- [0038] **도 13**은 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트에서의 MAP에 대한 최대 효과에 관한, 단독으로 이용되거나 또는 카나글리플로진과 병용된 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.
- [0039] **도 14**는 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트에서의 MAP에 대한 최대 효과에 관한, 단독으로 이용되거나 또는

엠파글리플로진과 병용된 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

- [0040] **도 15**는 수컷 자발적 고혈압 랫트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 ACT-132577과 병용된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.
- [0041] **도 16**은 수컷 자발적 고혈압 랫트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 스피로노락톤과 병용된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.
- [0042] **도 17**은 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 ACT-132577과 병용된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.
- [0043] **도 18**은 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 스피로노락톤과 병용된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 1) 제 1 구체에는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제 및 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께, 유효성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0045] 2) 추가의 구체에는 구체에 1)에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, SGLT-2 저해제는 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0046] 2(i) 하위-구체예에서, SGLT-2 저해제는 특히 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진 (특히 카나글리플로진, 다파글리플로진 또는 엠파글리플로진; 특히 카나글리플로진); 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0047] 3) 추가의 구체에는 구체에 1)에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 카나글리플로진, 다파글리플로진 또는 엠파글리플로진 (특히 카나글리플로진), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0048] 4) 추가의 구체에는 구체에 1)에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0049] 5) 추가의 구체에는 구체에 1) 내지 4) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 일일 1 내지 100 mg, 바람직하게는 2.5 내지 100 mg (특히 10 내지 50 mg); 특히 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg; 특히 12.5 mg, 25 mg 또는 50 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되는데;
- [0050] 5(i) 하위-구체예에서, 아프로시텐탄의 상기 용량은 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 예상될 수 있는 용량이고 (특히, 이러한 용량은 10 내지 25 mg, 특히 10 mg, 12.5 mg 또는 25 mg일 것임),
- [0051] 5(ii) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄의 상기 용량은 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 또는 내약 유효 용량보다 클 것으로 예상될 수 있는 용량이며 (특히, 이러한 용량은 일일 40 내지 100 mg, 특히 50 mg의 아프로시텐탄일 것임),
- [0052] 5(iii) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄의 상기 용량은 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 또는 내약 유효 용량보다 낮을 것으로 예상될 수 있는 용량이다 (특히, 이러한 용량은 일일 1 mg, 2.5 mg 또는 5 mg의 아프로시텐탄일 것임).
- [0053] 6) 추가의 구체에는 구체에 1) 내지 4) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 일일 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg; (특히, 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg; 특히 12.5 mg, 25 mg 또는 50 mg) 의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되는데;
- [0054] 6(i) 하위-구체예에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 12.5 mg의 아프로시텐탄의 경

구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고 (즉, 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 예상될 수 있는 용량);

- [0055] 6(ii) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 25 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며 (즉, 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 예상될 수 있는 용량);
- [0056] 6(iii) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고 (즉, 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 또는 내약 유효 용량보다 클 것으로 예상될 수 있는 용량);
- [0057] 6(iv) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 10 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며 (즉, 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 예상될 수 있는 용량);
- [0058] 6(v) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 5 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고 (즉, 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량일 것으로 또는 내약 유효 용량보다 낮을 것으로 예상될 수 있는 용량);
- [0059] 6(vi) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 2.5 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며 (즉, 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량보다 낮을 것으로 예측될 수 있는 용량);
- [0060] 6(vii) 또 다른 하위-구체예에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 1 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함된다 (즉, 단일 요법 (예를 들어, 고혈압의 치료에 관한) 으로서 주어진 경우에 아프로시텐탄의 내약 유효 용량보다 낮을 것으로 예상될 수 있는 용량).
- [0061] 7) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 6) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 SGLT-2 저해제의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고,
- [0062] • 백사글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 5 내지 50 mg (특히 20 mg) 의 백사글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0063] • 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 50 내지 400 mg (특히 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 300 mg; 특히 100 mg 또는 300 mg; 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고;
- [0064] • 다파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 1 내지 20 mg (특히 5 mg 또는 10 mg) 의 다파글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0065] • 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 5 내지 50 mg (특히 10 mg 또는 25 mg) 의 엠파글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고;
- [0066] • 에르투글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 2.5 내지 50 mg (특히 5 mg 또는 15 mg) 의 에르투글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0067] • 헤나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 5 내지 100 mg (특히 25 mg) 의 헤나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고;
- [0068] • 이프라글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 10 내지 100 mg (특히 25 mg 또는 50 mg) 의 이프라글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0069] • 루세오글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 1 내지 10 mg (특히 2.5 mg

또는 5 mg) 의 루세오글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고;

- [0070] • 소타글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 50 내지 500 mg (특히 75 mg, 200 mg 또는 400 mg) 의 소타글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0071] • 토포글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 10 내지 50 mg (특히 20 mg) 의 토포글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함된다.
- [0072] 8) 추가의 구체에는 구체에 4)에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로,
- [0073] • 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 1 내지 100 mg, 바람직하게는 2.5 내지 100 mg (특히 10 내지 50 mg); 특히 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 또는 50 mg; 특히 12.5 mg, 25 mg 또는 50 mg;의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고;
- [0074] • 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 내지 400 mg (특히 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 300 mg; 특히 100 mg 또는 300 mg; 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0075] 8(i) 하위-구체에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 12.5 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고; 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 300 mg (특히 100 mg 또는 300 mg, 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0076] 8(ii) 또 다른 하위-구체에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 25 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고; 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg, 100 mg, 150 mg, 또는 300 mg (특히 100 mg 또는 300 mg, 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0077] 8(iii) 또 다른 하위-구체에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 10 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고; 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 300 mg (특히 100 mg 또는 300 mg, 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0078] 8(iv) 하위-구체에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 5 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고; 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 300 mg (특히 100 mg 또는 300 mg, 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0079] 8(v) 또 다른 하위-구체에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 2.5 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고; 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 300 mg (특히 100 mg 또는 300 mg, 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0080] 8(vi) 또 다른 하위-구체에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 1 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고; 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg, 100 mg, 150 mg, 또는 300 mg (특히 100 mg 또는 300 mg, 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;
- [0081] 8(vii) 또 다른 하위-구체에서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되고; 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 일일 50 mg, 100 mg, 150 mg, 또는 300 mg (특히 100 mg 또는 300 mg, 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함된다.
- [0082] 마찬가지로, 다파글리플로진 또는 엠파글리플로진과 병용되는 경우에, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 구체에 8) 및 이의 하위-구체 8(i) 내지 8(vii) 에서 제시된 대로 포함되고;
- [0083] • 다파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 1 내지 20 mg (특히 5 mg 또

는 10 mg) 의 다파글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함되며;

- [0084] • 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 5 내지 50 mg (특히 10 mg 또는 25 mg) 의 엠파글리플로진의 경구 투여에 적합한 약학적 투여 형태에 포함된다.
- [0085] 9) 본 발명의 제 2 양태는 구체에 1) 내지 8) 중 어느 한 구체에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로; 상기 약학적 조성물은, 특히 난치성 / 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 만성 신장 질환 (CKD) [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 기의 CKD)], 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 (당뇨병성 신장 질환 (DKD)) CKD (특히 이들 기의); 또는 당뇨병의 방지 또는 치료에 적합한 통상적인 배경 요법 (또는 1 차 요법) 과 함께 / 에 대한 공동-요법으로 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0086] 9(i) 제 1 하위-구체에서, 이러한 통상적인 배경 요법은 특히 다음을 포함할 수 있다:
- [0087] • ACE 저해제 (특히, 에날라프릴, 및 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는
- [0088] • 안지오텐신 수용체 차단제 (특히, 발사르탄, 및 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 피마사르탄) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는
- [0089] • 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀, 및 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는
- [0090] • 메트포르민; 및/또는
- [0091] • 인슐린; 및/또는
- [0092] • 설포닐우레아 (특히 글리벤클라미드) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는
- [0093] • DPP-4 저해제 (특히 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴 또는 리나글립틴) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는
- [0094] • GLP-1 수용체 작용제 (특히 엑세나티드, 리라글루티드, 리시세나티드, 알비글루티드, 둘라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드); 및/또는
- [0095] • 티아졸리딘디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0096] 9(ii) 제 2 하위-구체에서, 고혈압 및/또는 당뇨병의 방지 또는 치료에 적합한 1차 요법, 예컨대 특히 고혈압 치료제로서 ACE 저해제 또는 안지오텐신 수용체 차단제; 및/또는 메트포르민, 및/또는 당뇨병 치료제로서 DPP-4 저해제인 통상적인 배경 요법이 바람직하다.
- [0097] 9(iii) 제 3 하위-구체에서, 구체에 9), 9(i), 또는 9(ii) 중 어느 하나에 따른 상기 배경 요법은 예를 들어, 단일 요법으로서 주어진 경우에, 또는 당뇨병 환자에서, 각 SGLT-2 저해제와 함께 주어진 경우에, 각 활성 성분의 내약 유효 용량에 해당하는 투여량으로 투여될 것이다. 특히, 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 160 mg 또는 320 mg의 발사르탄의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이고; 로사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 50 mg 또는 100 mg의 로사르탄의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이며; 이르베사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 75 mg, 150 mg 또는 300 mg의 이르베사르탄의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이고; 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 5 mg 또는 10 mg의 암로디핀의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이며; 에날라프릴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 2.5 mg 내지 40 mg의 에날라프릴의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이고; 리시노프릴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 2.5 mg 내지 40 mg의 리시노프릴의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이며; 라미프릴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 존재하는 경우에, 일일 2.5 mg 내지 20 mg의 라미프릴의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이고; 메트포르민은 존재하는 경우에 일일 500 mg 내지 2000 mg의 메트포르민의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이며; 글리벤클라미드는 존재하는 경우에 일일 1.25 mg 내지

5 mg의 글리벤클라미드의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이고; 시타글립틴은 존재하는 경우에 일일 25 mg 내지 100 mg의 시타글립틴의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이며; 빌다글립틴은 존재하는 경우에 일일 2회의 50 mg의 빌다글립틴의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이고; 삭사글립틴은 존재하는 경우에, 일일 2.5 mg 또는 5 mg의 삭사글립틴의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이며; 리나글립틴은 존재하는 경우에, 일일 2회의 5 mg의 리나글립틴의 경구 투여에 적합한 제형으로 투여될 것이다.

[0098] "안지오텐신 수용체 차단제" 또는 "ARB"는 특히, 본 출원에서 발사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 바람직한 ARB는 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0099] "칼슘 채널 차단제" 또는 "CCB"는 특히, 본 출원에서 암로디핀, 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 이스라디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀, 베라파밀 또는 딜티아젬, 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 바람직한 CCB는 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0100] "안지오텐신 전환 효소 저해제" 또는 "ACE 저해제"는 특히, 본 출원에서 캅토프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 이미다프릴 또는 실라자프릴, 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 바람직한 ACE 저해제는 에날라프릴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0101] "DPP-4 저해제" 또는 "DPP-IV 저해제"라는 용어는 디펩티딜 펩티다제 4의 저해제, 예컨대 특히 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴 및 리나글립틴, 및 제미글립틴, 아나글립틴, 테네리글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 오마리글립틴, 에보글립틴 및 두토글립틴을 의미한다.

[0102] "GLP-1 수용체 작용제"라는 용어는 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체의 작용제, 예컨대 특히 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드, 알비글루티드, 둘라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드를 의미한다.

[0103] "설포닐우레아"라는 용어는 특히 글리벤클라미드 (글리부리드), 글리보르누리드, 글리클라지드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리클로피라미드 또는 글리메피리드를 의미한다.

[0104] 글리타존으로도 알려진, "티아졸리딘디온"이라는 용어, 약칭 TZD는 피옥시존 증식체-활성화 수용체 감마 (PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor gamma)의 작용제를 의미하고, 특히 피오글리타존, 로시글리타존 또는 로베글리타존을 의미한다.

[0105] 특히 고혈압 병력을 가진 환자의 치료를 위한 추가의 통상적인 배경 요법은 이뇨제일 수 있다. 이러한 이뇨제는 특히 고혈압의 상기 언급된 통상적인 배경 요법에 더하여 처방될 수 있다. "이뇨제"라는 용어는 본 출원에서 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제; 알도스테론 길항제, 예컨대 스피로노락톤, 에플레레논 또는 피네레논, 또는 알도스테론 합성효소 저해제를 포함하는 포타슘-보존 이뇨제 (potassium-sparing diuretics); 아세타졸라미드 및 메타졸라미드를 포함하는 탄산 무수화효소 저해제; 및 특히 티아지드 부류의 이뇨제 (티아지드-유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 하이드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드, 또는 메틀라존을 의미한다. 바람직한 티아지드-유사 이뇨제는 클로르탈리돈 또는 하이드로클로로티아지드이다. 의심의 여지를 피하기 위해, 이뇨제 약리학적 효과를 갖더라도, SGLT-2 저해제는 본 명세서에서 이용된 "이뇨제"라는 용어에 포괄되지 않는다.

[0106] 10) 본 발명의 제 3 양태는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ : 17.8° , 20.0° , 및 23.5° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 A인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 획득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.

[0107] 11) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ : 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° 및 23.5° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 A인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 획득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.

[0108] 12) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물

은 다음의 굴절각 2θ : 9.8° , 9.9° , 11.7° , 17.8° , 18.6° , 20.0° , 21.5° , 22.8° , 23.2° 및 23.5° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 A인 아프로시텐탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.

[0109] 13) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ : 9.8° , 9.9° , 11.7° , 14.5° , 15.4° , 15.6° , 16.9° , 17.2° , 17.8° , 18.6° , 19.9° , 20.0° , 21.5° , 21.9° , 22.8° , 23.2° , 23.5° , 24.9° , 25.1° , 25.3° , 25.6° , 25.9° , 27.1° , 27.3° , 28.5° , 29.0° , 29.4° , 30.1° 및 30.6° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 A인 아프로시텐탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.

[0110] 14) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크: 9.8° (18%), 9.9° (18%), 11.7° (14%), 14.5° (10%), 15.4° (14%), 15.6° (29%), 16.9° (19%), 17.2° (16%), 17.8° (100%), 18.6° (50%), 19.9° (54%), 20.0° (67%), 21.5° (24%), 21.9° (10%), 22.8° (18%), 23.2° (49%), 23.5° (83%), 24.9° (32%), 25.1° (20%), 25.3° (24%), 25.6° (33%), 25.9° (16%), 27.1° (23%), 27.3° (39%), 28.5° (13%), 29.0° (23%), 29.4° (15%), 30.1° (12%) 및 30.6° (10%)의 존재를 특징으로 하는 결정형 A인 아프로시텐탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.

[0111] 본 데이터는 다이어그램 내 가장 강한 피크에 비교된, 다음의 명시된 굴절각 2θ 에서의 백분율의 상대적 강도 (괄호 내 주어진 상대적 피크 강도)를 갖는 피크를 나타낸다 (10 %를 초과하는 상대적 강도를 갖는 $3-33^\circ$ 의 2θ 범위로부터 선택된 피크가 보고됨).

[0112] 15) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 도 1에 표현된 X-선 분말 회절 패턴을 본질적으로 나타내는 결정형 A인 아프로시텐탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.

[0113] 이 맥락에서 "본질적으로"라는 용어는 상기 도면들에 표현된 다이어그램의 적어도 주요 피크가 - 즉, 다이어그램 내 가장 강한 피크에 비해서 10 %보다 큰, 특히 20 %보다 큰 상대적 강도를 갖는 것들 - 존재해야 한다는 것을 의미한다. 그러나, X-선 분말 회절 업계의 당업자는 X-선 분말 회절 다이어그램 내 상대적 강도가 바람직한 배향 효과 (orientation effect)로 인한 강한 강도 변화에 적용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0114] 16) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 pH 6.2 내지 6.8의 수용액 중 COMPOUND의 결정화에 의해 취득 가능한 결정형 A인 아프로시텐탄을 포함한다.

[0115] 의심의 여지를 피하기 위해, 상기 구체예들 중 한 구체예가 "다음의 굴절각 2θ 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크"를 나타내는 여부와 관계없이, 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되고; 본 명세서에 제공된 2θ 값의 정확도는 $\pm 0.1-0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다는 것이 이해되어야 한다. 특히, 본 발명의 구체예 및 청구범위에서 굴절각 2θ (2 θ)를 피크에 대해서 명시하는 경우, 제시된 2θ 값은 상기 값으로부터 빼기 0.2° 내지 상기 값 더하기 0.2° ($2\theta \pm 0.2^\circ$); 및 바람직하게는 상기 값으로부터 빼기 0.1° 내지 상기 값 더하기 0.1° ($2\theta \pm 0.1^\circ$)의 간격으로서 이해될 것이다.

[0116] 예를 들어, X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 정의하는 경우에, 통상적인 접근법은 S/N 비 ($S =$ 신호, $N =$ 노이즈)의 관점에서 이를 행하는 것이다. 이 정의에 따르면, 피크가 X-선 분말 회절 다이어그램 내에 존재해야 한다고 진술한 경우에, X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크가 x (x 는 1보다 큰 수치임)보다 큰, 대개 2보다 큰, 특히 3보다 큰 S/N 비 ($S =$ 신호, $N =$ 노이즈)를 가짐으로써 정의된다는 것이 이해된다.

[0117] 온도와 관련하여 이용되지 않는 한, 현 출원에서 수치 "X" 앞에 놓인 "약"이라는 용어는, X로부터 빼기 X의 10 % 내지 X 더하기 X의 10 %로 확장한 간격, 바람직하게는 X로부터 빼기 X의 5 % 내지 X 더하기 X의 5 %로 확장한 간격을 의미한다. 온도의 특정한 경우에서, 온도 "Y" 앞에 위치한 "약"이라는 용어는 현 출원에서, 온도 Y로부터 빼기 10°C 내지 Y 더하기 10°C 로 확장한 간격, 바람직하게는 Y로부터 빼기 5°C 내지 Y 더하기 5°C 로 확장한 간격, 특히 Y로부터 빼기 3°C 내지 Y 더하기 3°C 로 확장한 간격을 의미한다. 실온은 약 25°C 의 온도

를 의미한다. 현 출원에서 n 당량 (들) 이라는 용어가 이용되는 경우 - 여기서, n 은 숫자임 - 에, 이는 현 출원의 범위 내에서, n 은 대략적으로 그 숫자 n 을 의미하는 것, 바람직하게는 n 은 바로 그 숫자 n 을 의미하는 것으로 이해된다.

- [0118] "사이" 또는 "내지"라는 단어가 수치 범위를 기재하는데 사용되는 여부와 상관없이, 명시된 범위의 종점들은 범위에 명확하게 포함된다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어: 온도 범위가 40 °C 내지 80 °C 사이 (또는 40 °C 내지 80 °C) 에 존재할 것으로 기재되는 경우에, 이는 종점들인 40 °C 및 80 °C가 이 범위 내에 포함된다는 것을 의미하거나; 또는 변수가 1 내지 4 사이 (또는 1 내지 4) 의 정수인 것으로 정의되는 경우에, 이는 변수가 정수 1, 2, 3, 또는 4인 것을 의미한다.
- [0119] 17) 본 발명의 제 4 양태는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ : 9.7°, 15.7° 및 22.0° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 C인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.
- [0120] 18) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ : 7.8°, 9.7°, 15.7°, 19.8° 및 22.0° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 C인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.
- [0121] 19) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ : 7.8°, 9.7°, 15.7°, 17.2°, 17.8°, 18.8°, 19.8°, 22.0°, 23.6° 및 25.3° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 C인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.
- [0122] 20) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ : 7.8°, 9.7°, 15.7°, 17.2°, 17.8°, 18.8°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 21.6°, 22.0°, 23.4°, 23.6°, 24.1°, 24.5°, 25.1°, 25.3°, 25.7°, 26.8°, 27.1°, 28.5°, 30.8° 및 30.8° 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크의 존재를 특징으로 하는 결정형 C인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.
- [0123] 21) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 다음의 굴절각 2θ 에서의 X-선 분말 회절 다이어그램 내 피크: 7.8° (23%), 9.7° (42%), 15.7° (37%), 17.2° (16%), 17.8° (15%), 18.8° (26%), 19.8° (71%), 20.1° (51%), 20.6° (15%), 21.6° (15%), 22.0° (100%), 23.4° (27%), 23.6° (40%), 24.1° (23%), 24.5° (16%), 25.1° (13%), 25.3° (39%), 25.7° (28%), 26.8° (19%), 27.1° (16%), 28.5° (31%), 30.8° (13%) 및 30.8° (13%) 의 존재를 특징으로 하는 결정형 C인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.
- [0124] 본 데이터는 다이어그램 내 가장 강한 피크에 비교된, 다음의 명시된 굴절각 2θ 에서의 백분율의 상대적 강도 (괄호 내 주어진 상대적 피크 강도) 를 갖는 피크를 나타낸다 (10 %를 초과하는 상대적 강도를 갖는 3-33° 의 2θ 범위로부터 선택된 피크가 보고됨).
- [0125] 22) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 도 3에 표현된 X-선 분말 회절 패턴을 본질적으로 나타내는 결정형 C인 아프로시테탄을 포함하고; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 이용함으로써 취득되며; 2θ 값의 정확도는 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에 존재한다.
- [0126] 이 맥락에서 "본질적으로"라는 용어는 상기 도면들에 표현된 다이어그램의 적어도 주요 피크가 - 즉, 다이어그램 내 가장 강한 피크에 비해서 10 %보다 큰, 특히 20 %보다 큰 상대적 강도를 갖는 것들 - 존재해야 한다는 것을 의미한다. 그러나, X-선 분말 회절 업계의 당업자는 X-선 분말 회절 다이어그램 내 상대적 강도가 바람직한 배향 효과로 인한 강한 강도 변화에 적용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0127] 23) 추가의 구체예는 구체예 1) 내지 9) 중 어느 한 구체예에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물

은 MeOH, EtOH 또는 프로판-2-올로부터의 COMPOUND의 결정화에 의해 수득가능한 결정형 C인 아프로시텐탄을 포함한다.

- [0128] 24) 추가의 구체에는 구체에 1) 내지 9) 중 어느 한 구체에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 비정질형인 아프로시텐탄을 포함한다. 이러한 비정질형은 A 형을 밀링함으로써 수득될 수 있다. 예를 들어, 비정질형은 주위 온도에서 30 Hz로 30 분간 볼 밀 (ball mill) (MM200 Retsch Ball Mill, 2 개의 마노 비트) 에서 밀링함으로써 수득가능하다.
- [0129] 약학적 조성물의 생산은 임의의 당업자에게 익숙할 방식으로 (예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]을 참고) 본 발명의 결정형을, 임의적으로 기타 치료학적으로 가치있는 물질과 함께, 적합하고, 비독성이며, 불활성이고, 약학적으로 허용가능한 고체 또는 액체 담체 물질, 및 필요한 경우에, 유용한 약학적 아췌반트와 함께 생약 투여 형태로 이르게 함으로써 수행될 수 있다.
- [0130] 25) 추가의 구체에는 구체에 1) 내지 24) 중 어느 한 구체에, 특히 구체에 10) 내지 16) 중 어느 한 구체에, 또는 구체에 17) 내지 22) 중 어느 한 구체에 따른 고체 약학적 조성물 (특히, 정제의 형태인) 에 관한 것으로, 약학적으로 허용가능한 부형제로서 불활성 미세결정성 셀룰로오스, 젓당, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스 소듐 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0131] 26) 특히, 구체에 25)의 고체 약학적 조성물은 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 5 내지 25 중량%인 아프로시텐탄, 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 20 내지 30 중량%인 미세결정성 셀룰로오스, 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 40 내지 65 중량%인 젓당, 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 1 내지 3 중량%인 히드록시프로필셀룰로오스, 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 2 내지 8 중량% 인 크로스카멜로오스 소듐 및 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 0.2 내지 2 중량%인 마그네슘 스테아레이트를 포함할 것이고, 이로써 고체 약학적 조성물의 전체 중량 백분율은 항상 100이 될 것이며; 상기 언급된 고체 약학적 조성물은 부분적으로 정제의 형태일 것이다.
- [0132] 27) 본 발명의 추가의 구체에는 구체에 25) 또는 26)에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약학적 조성물은 정제의 형태이다. 하위-구체에서, 약학적 활성 성분은 상기 정제로의 압축 전에 과립에 포함된다.
- [0133] 구체에 27)에 따른 정제는 임의적으로 적합한 보호 펠리클로 코팅될 수 있다. 상기 보호 펠리클은 약학적 조성물과 습기의 직접적 접촉을 특히 방지할 것이고; 이는 또한 약학적 조성물을 다른 것과 구별하기 위해 이용되도록 목적될 수 있는 각인을 용이하게 할 수 있다.
- [0134] 이러한 보호 펠리클을 제조하기 위한 코팅 재료는 저 수증기 투과성 중합체 (예컨대 폴리비닐 알코올 (예, 제조사 Bioground로부터의 Aquapolish[®] white PVA) 또는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 (예, EUDRAGIT[®] E PO))를 포함할 수 있다. 코팅 재료는 가소화 제제 (예, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 디부틸 프탈레이트 또는 디부틸 세바케이트), 계면 활성제 (예, 소듐 라우릴 설페이트 또는 폴리소르베이트, 예컨대 Tween[®]) 및/또는 윤활제/유동화제 (예, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트 또는 탈크) 를 더 포함할 수 있다. 또한, 코팅 물질은 안료 (예, 산화철 (II), 산화철 (III) 또는 산화 티타늄) 를 또한 포함하여 정제에 유색의 양상을 제공할 수 있다.
- [0135] 28) 본 발명의 추가의 구체에는 구체에 25) 또는 26) 중 어느 한 구체에 따른 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 약학적 조성물은 캡슐의 형태이다. 하위-구체에서, 약학적 활성 성분은 상기 정제로의 충전 전 과립에 포함된다.
- [0136] 임의의 의심의 여지를 피하기 위해, 본 발명은 또한 아프로시텐탄의 결정형, 특히 본원에 개시된 결정형 A에 관한 것으로, 이러한 결정형은 아프로세틴탄의 최종 분리 단계 (예, 약학적 생산의 순도 요건을 충족하기 위한)로서 적합하고 / 이용되는 반면에, 구체에 1) 내지 28)에 따른 최종 약학적 조성물은 상기 결정형을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다 (예, 아프로시텐탄의 본래의 결정형이 제조 공정 동안에 추가로 변형되고 / 되거나 약학적으로 허용가능한 담체 물질 (들) 중에 용해되고; 따라서, 최종 약학적 조성물 중에, 아프로시텐탄이 비-결정형, 또 다른 결정형 또는 용해형 등으로 존재할 수 있기 때문임).
- [0137] 구체에 1) 내지 28)에 따른 이러한 병용 약학적 조성물은 엔도텔린 관련 질환의 치료 및 ERA를 필요로 하는 대상체에서 엔도텔린 관련 질환의 치료 방법에 특히 유용하다.

- [0138] 이러한 엔도텔린 관련 질환은 특히 다음을 포함하는 것으로 정의될 수 있다: 특히 난치성 / 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 협심증, 관상 질환 및 심근 허혈을 포함하는 허혈성 심장 질환; 심장 기능부전; 만성 신장 질환 (CKD) [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 기의 CKD)], 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된, 또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 (특히 이들 기의) CKD (당뇨병성 신장 질환 (DKD)) 으로서 또한 나타냄, 특히 이러한 당뇨병은 제 2 형 당뇨병임); 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증; 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대, 특히 고혈압) 를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관 사건 (예컨대, HF, 심근 경색증, 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 당뇨병성 합병증; (급성 및 만성) 신부전; 사구체신염; 결합 조직 질환; 죽상경화증; 만성 말초 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환; 수지 궤양; 당뇨병을 앓고 있는 환자에서의 당뇨병성 족궤양 및/또는 하지 / 다리 절단술의 위험; 특히 수축기 HF / 박출률이 감소된 HF (HFrEF) (즉, 박출률 < 약 40 %), 및 이완기 HF / 박출률이 보존된 HF (HFpEF) (즉, 박출률 > 약 50 %) 를 포함하는, 특히 만성 HF를 포함하는 것으로 정의된 심부전 (HF); 심혈관계 위험에 처한 환자 (예컨대, 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 HF의 임상 징후를 보여준 환자) 에서의 주요 심혈관계 사건 (예컨대, HF, 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 및 이완기 기능장애.
- [0139] 의심의 여지를 피하기 위해, 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD (당뇨병성 신장 질환, DKD) 라는 용어는 또한, 예컨대 고혈압과 또한 관련된 DKD를 포함할 수 있고; 여기서, 특히 당뇨병은 제 2 형 당뇨병이다.
- [0140] 특히, 본 발명의 맥락에서, 엔도텔린 관련 질환은 다음을 포함한다:
- [0141] • 만성 신장 질환 (CKD) [특히 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 기의 CKD)], 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 (특히, 이들 기의) CKD (당뇨병성 신장 질환 (DKD)); 및 (급성 및 만성) 신부전; 당뇨병성 신증; 및 사구체신염;
- [0142] 하위-구체예에서, 이전에 정의된 DKD는 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서의 DKD를 의미하고; 특히, 예를 들어, 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 DKD 진행 속도의 감소에 대해서, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있으며; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타냄;
- [0143] 추가의 하위-구체예에서, 이전에 정의된 DKD는 특히, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자, 특히 고혈압의 병력을 또한 나타내는 이러한 환자에서의, 상승된 혈청 크레아티닌 및/또는 단백뇨와 관련된 당뇨병성 신증 [특히 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 기의 CKD) 에 해당함] 을 의미함;
- [0144] 추가의 하위-구체예에서, 특히 이전에 정의된 DKD는 고혈압과 또한 관련된 이러한 DKD를 의미하고; 여기서, 특히 당뇨병은 제 2 형 당뇨병임;
- [0145] • 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증; 및 당뇨병성 합병증; 및 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대, 특히 고혈압) 를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대, HF, 심근 경색증, 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 및 당뇨병을 앓고 있는 환자에서의 당뇨병성 족궤양 및/또는 하지 절단술의 위험; 및
- [0146] • 특히 수축기 HF / 박출률이 감소된 HF (HFrEF) (즉, 박출률 < 약 40 %), 및 이완기 HF / 박출률이 보존된 HF (HFpEF) (즉, 박출률 > 약 50 %) 를 포함하는, 특히 만성 HF를 포함하는 것으로 정의된 심부전 (HF); 및 심혈관계 위험에 처한 환자 (예컨대, 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 HF의 임상 징후를 보여준 환자) 에서의 주요 심혈관계 사건 (예컨대, HF, 심근 경색증, 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 협심증; 관상 질환; 심장 기능부전; 및 이완기 기능장애.
- [0147] 본태성 고혈압 (또한, 원발성 고혈압 또는 특발성 고혈압으로도 불림) 은 정의해 의하면 식별가능한 원인을 갖지 않는 고혈압의 형태이다. 이는 혈관과 신장 이환을 및 심혈관계 사망률에 기여하는, 해당한 전 세계 공중 보건 우려를 대표한다. 본태성 고혈압의 진단은 2 회 이상의 후속적인 방문에서 복수의 수축기 혈압 측정의 평균이 특정 임계값인 T_{SBP} 와 일관적으로 동일하거나 또는 이를 초과하는 경우에 행해진다. 높은 정상

혈압을 지닌 개체는 일반적인 집단에 대한 평균을 초과하는 압력을 유지하는 경향이 있고, 일반적인 집단보다 분명한 고혈압 및 심혈관계 사건의 발달에 대한 더 큰 위험에 처해있다. 임계값 T_{SBP} - 이 값을 초과하면 치료가 권고됨 - 는 임상자들 사이에서 자주 논의되고 (예를 들어, Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357을 참고); 그러므로, 환자의 전반적인 건강 및 나이에 따라, T_{SBP} 는 140 또는 130 mm Hg, 또는 또 다른 적합한 값일 수 있다.

- [0148] 본 발명에서의 "저항성 고혈압"이라는 용어 ["난치성 고혈압"이라는 용어에 등가임] 는 상이한 부류의 3 종의 항-고혈압 제제의 병용에도 불구하고 목표치를 초과해 유지되는 혈압으로 정의된다. 3 종의 치료제들 중 하나는 이노제야 하고, 모든 치료제들은 최적/최대 투약량으로 처방되어야 한다. 정의된 대로, 저항성 고혈압 환자는 3 종이 넘는 약제의 이용으로 혈압이 제어되는 환자를 포함한다. 즉, 혈압이 제어되나, 그렇게 하기 위해 4 종 이상의 약제를 필요로 하는 환자는 치료에 저항성인 것으로 간주되어야 한다 (예를 들어, Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357을 참고).
- [0149] 본 명세서에 이용된 "당뇨병"이라는 용어는 모든 유형의 당뇨병, 특히 제 2 형 당뇨병; 및 제 1 형 당뇨병 및 소아에서 진단된 제 1 형 당뇨병보다 더 느린 개시 과정을 흔히 지닌, 성인에서 발생하는 제 1 형 당뇨병의 형태인 성인의 잠복성 자가면역 당뇨병을 의미한다.
- [0150] 29) 따라서, 본 발명의 제 5 양태는
- [0151] • CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD]; 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 (이들 기의) CKD (DKD) 의 예방/방지 또는 치료; 및 급성 또는 만성 신부전; 당뇨병성 신증; 또는 사구체신염의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- [0152] (제 1 하위-구체예에서, 이러한 이용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시탄탄은 DKD의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타내며;
- [0153] 제 2 하위-구체예에서, 이러한 이용은 특히, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자, 특히 고혈압의 병력을 또한 나타내는 이러한 환자에서, 상승된 혈청 크레아티닌 및/또는 단백뇨와 관련된 당뇨병성 신증 [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 내지 4 기의 CKD (및 특히 이러한 3 기의 CKD) 에 해당하는] 의 치료를 포함하는 이러한 DKD의 치료를 위한 것)
- [0154] • 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환 예컨대, 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증; 및 당뇨병성 합병증의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한; 당뇨병을 앓고 있는 환자에서, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색증, 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한; 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족제양의 예방/방지 또는 치료에 이용하고/하거나 하지 절단술의 위험을 감소시키기 위한;
- [0155] • 특히 수축기 HF 및 이완기 HF를 포함하는, 특히 만성 HF를 포함하는 심부전 (HF) 의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한; 심혈관계 위험에 처한 환자 (예컨대 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 HF의 임상적 징후를 보이는 환자) 에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한; 및 협심증, 관상 질환, 및 심근 허혈을 포함하는 허혈성 심장 질환; 심장 기능부전; 또는 이완기 기능장애의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- [0156] • 특히 난치성/저항성 고혈압을 포함하는 고혈압에 치료에 이용하기 위한;
- [0157] • 죽상경화증; 및 만성 말초 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한;
- [0158] • 수지 궤양의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한; 또는
- [0159] • 결합 조직 질환의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한;

- [0160] 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,
- [0161] 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0162] 30) 추가의 구체예는 구체예 29)에 따라 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; 여기서 아프로시텐탄은
- [0163] • 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD], 및 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD] (당뇨병성 신장 질환, DKD)를 포함하는 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD]의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0164] (이러한 이용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타냄);
- [0165] • 급성 신부전의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0166] • 만성 신부전의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0167] • 당뇨병성 신증의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0168] • 사구체신염의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0169] • 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압)을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망)을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한 것;
- [0170] • 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족궤양의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위하고/위하거나 하지 절단술의 위험을 감소시키기 위한 것;
- [0171] • 특히 만성 HF, 특히 수축기 HF 또는 이완기 HF를 포함하는 심부전 (HF)의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0172] • 심혈관계 위험에 처한 환자 (예컨대 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 HF의 임상적 징후를 보인 환자)에서 주요 심혈관계 사건 예컨대 HF, 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한 것;
- [0173] • 이완기 기능장애의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0174] • 특히 난치성/저항성 고혈압을 포함하는 고혈압의 치료에 이용하기 위한 것; 또는
- [0175] • 죽상경화증; 및 만성 말초 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0176] 이며, 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0177] 31) 추가의 구체예는 구체예 29)에 따라 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; 여기서 아프로시텐탄은
- [0178] • 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD]의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0179] • 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD] (DKD)의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;

- [0180] (이러한 이용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망의 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타냄);
- [0181] • 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 또는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 만성 신부전; 당뇨병성 신증; 또는 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 사구체신염의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0182] • 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한 것;
- [0183] • 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족궤양의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한/위하거나 하지 절단술의 위험을 감소시키기 위한 것; 또는
- [0184] • 특히 만성 HF, 특히 수축기 HF 또는 이완기 HF를 포함하는 심부전 (HF) 의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;
- [0185] 이며, 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0186] 32) 추가의 구체예는 구체예 29)에 따라 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; 여기서 아프로시텐탄은
- [0187] • 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD]의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것; 및/또는
- [0188] • 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD] (DKD) 의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것; 이고
- [0189] (이러한 이용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타냄); 및/또는
- [0190] • 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한 것;
- [0191] 이고, 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0192] 33) 추가의 구체예는 구체예 29)에 따라 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; 여기서 아프로시텐탄은
- [0193] • 고혈압에 의해 야기된 / 고혈압과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD] 의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것; 및/또는
- [0194] • 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD] (DKD) 의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;이며
- [0195] 이러한 이용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타내며;

- [0196] 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0197] 34) 추가의 구체예는 구체예 29)에 따라 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; 여기서 아프로시텐탄은
- [0198] • 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD] (DKD) 의 예방/방지 또는 치료에 이용하기 위한 것;이며
- [0199] 제 1 하위-구체예에서, 이러한 이용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타내며;
- [0200] 제 2 하위-구체예에서, 이러한 이용은 특히, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자에서, 특히 고혈압의 병력을 또한 나타내는 이러한 환자에서, 상승된 혈청 크레아티닌 및/또는 단백뇨와 관련된 당뇨병성 신증 [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 내지 4기의 CKD (및 특히 이러한 3기의 CKD)에 해당하는] 의 치료를 포함하는 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고,
- [0201] 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0202] 35) 추가의 구체예는 구체예 29)에 따라 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; 여기서 아프로시텐탄은
- [0203] • 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색증, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험을 감소시키기 위한 것;이며
- [0204] 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 것이다 (투여되도록 의도된다).
- [0205] 36) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 35) 중 어느 한 구체예에 따라 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0206] 36(i) 하위-구체예에서, SGLT-2 저해제는 특히 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진 (특히 카나글리플로진, 다파글리플로진 또는 엠파글리플로진; 특히 카나글리플로진), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0207] 37) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 35) 중 어느 한 구체예에 따라 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 카나글리플로진, 다파글리플로진 또는 엠파글리플로진 (특히 카나글리플로진), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0208] 38) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 35) 중 어느 한 구체예에 따라 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 카나글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0209] 39) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 35) 중 어느 한 구체예에 따라 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0210] 40) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 35) 중 어느 한 구체예에 따라 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로; SGLT-2 저해제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

- [0211] 41) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 40) 중 어느 한 구체예에 따라 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, *필요한 변경을 가하여*, 약학적 활성 성분이 구체예 5), 6), 7) 또는 8) 중 어느 한 구체예, 또는 이들의 각각의 하위-구체예 5(i), 5(ii), 5(iii), 6(i), 6(ii), 6(iii), 6(iv), 6(v), 6(vi), 6(vii), 8(i), 8(ii), 8(iii), 8(iv), 8(v), 8(vi) 또는 8(vii) 중 어느 한 하위-구체예에 개시된 약학적 투여 형태로 투여될 것이다.
- [0212] 42) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 41) 중 어느 한 구체예에 따른 SGLT-2 저해제와 병용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 아프로시텐탄은 구체예 10) 내지 16), 또는 17) 내지 23) 중 어느 한 구체예에 정의된 [특히 구체예 10), 11) 또는 12); 또는 17), 18), 또는 19) 에서 각각 정의된] 결정형으로 이용된다.
- [0213] 43) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 41) 중 어느 한 구체예에 따른 SGLT-2 저해제와 병용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 아프로시텐탄은 구체예 10) 내지 16) 중 어느 한 구체예에 정의된 [특히 구체예 10), 11) 또는 12) 에 정의된] 결정형으로 이용된다.
- [0214] 44) 추가의 구체예는 구체예 29) 내지 41) 중 어느 한 구체예에 따라 SGLT-2 저해제와 병용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, *필요한 변경을 가하여*, 아프로시텐탄은 적합한 통상적인 배경 요법과 함께 투여될 것이며, 상기 배경 요법은 특히 구체예 9) 또는 이의 하위-구체예 9(i), 9(ii) 또는 9(iii) 에서 정의된 것이다.
- [0215] 45) 따라서, 본 발명의 한 중요한 양태는 구체예 29) 내지 44) 중 어느 한 구체예에 따른 SGLT-2 저해제와 병용하기 위한 / SGLT-2 저해제와의 공동-요법을 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 특히, 본 명세서의 상기에서 개시된 상이한 구체예 (또는 이들 각각의 하위-구체예) 의 종속에 기초하여, 하기 구체예들이, *필요한 변경을 가하여*, 본원과 함께 개별화된 형태로 구체적으로 개시되는 것이 가능하고 의도된다:
- 29+5, 29+6, 29+7, 29+8, 29+9+5, 29+9+6, 29+9+7, 29+9+8, 29+12+5, 29+12+6, 29+12+7, 29+12+8, 29+12+9+5, 29+12+9+6, 29+12+9+7, 29+12+9+8, 31+5, 31+6, 31+7, 31+8, 31+9+5, 31+9+6, 31+9+7, 31+9+8, 31+12+5, 31+12+6, 31+12+7, 31+12+8, 31+12+9+5, 31+12+9+6, 31+12+9+7, 31+12+9+8, 32+5, 32+6, 32+7, 32+8, 32+9+5, 32+9+6, 32+9+7, 32+9+8, 32+12+5, 32+12+6, 32+12+7, 32+12+8, 32+12+9+5, 32+12+9+6, 32+12+9+7, 32+12+9+8, 33+5, 33+6, 33+7, 33+8, 33+9+5, 33+9+6, 33+9+7, 33+9+8, 33+12+5, 33+12+6, 33+12+7, 33+12+8, 33+12+9+5, 33+12+9+6, 33+12+9+7, 33+12+9+8, 34+5, 34+6, 34+7, 34+8, 34+9+5, 34+9+6, 34+9+7, 34+9+8, 34+12+5, 34+12+6, 34+12+7, 34+12+8, 34+12+9+5, 34+12+9+6, 34+12+9+7, 34+12+9+8, 36+5, 36+6, 36+7, 36+9+5, 36+9+6, 36+9+7, 36+9+8, 36+12+5, 36+12+6, 36+12+7, 36+12+8, 36+12+9+5, 36+12+9+6, 36+12+9+7, 36+12+9+8, 36+29+5, 36+29+6, 36+29+7, 36+29+8, 36+29+9+5, 36+29+9+6, 36+29+9+7, 36+29+9+8, 36+29+12+5, 36+29+12+6, 36+29+12+7, 36+29+12+8, 36+29+12+9+5, 36+29+12+9+6, 36+29+12+9+7, 36+29+12+9+8, 36+31+5, 36+31+6, 36+31+7, 36+31+8, 36+31+9+5, 36+31+9+6, 36+31+9+7, 36+31+9+8, 36+31+12+5, 36+31+12+6, 36+31+12+7, 36+31+12+8, 36+31+12+9+5, 36+31+12+9+6, 36+31+12+9+7, 36+31+12+9+8, 36+32+5, 36+32+6, 36+32+7, 36+32+8, 36+32+9+5, 36+32+9+6, 36+32+9+7, 36+32+9+8, 36+32+12+5, 36+32+12+6, 36+32+12+7, 36+32+12+8, 36+32+12+9+5, 36+32+12+9+6, 36+32+12+9+7, 36+32+12+9+8, 36+33+5, 36+33+6, 36+33+7, 36+33+8, 36+33+9+5, 36+33+9+6, 36+33+9+7, 36+33+9+8, 36+33+12+5, 36+33+12+6, 36+33+12+7, 36+33+12+8, 36+33+12+9+5,
- [0216]

36+33+12+9+6, 36+33+12+9+7, 36+33+12+9+8, 36+34+5, 36+34+6, 36+34+7, 36+34+8, 36+34+9+5, 36+34+9+6, 36+34+9+7, 36+34+9+8, 36+34+12+5, 36+34+12+6, 36+34+12+7, 36+34+12+8, 36+34+12+9+5, 36+34+12+9+6, 36+34+12+9+7, 36+34+12+9+8, 37+5, 37+6, 37+7, 37+9+5, 37+9+6, 37+9+7, 37+9+8, 37+12+5, 37+12+6, 37+12+7, 37+12+8, 37+12+9+5, 37+12+9+6, 37+12+9+7, 37+12+9+8, 37+29+5, 37+29+6, 37+29+7, 37+29+8, 37+29+9+5, 37+29+9+6, 37+29+9+7, 37+29+9+8, 37+29+12+5, 37+29+12+6, 37+29+12+7, 37+29+12+8, 37+29+12+9+5, 37+29+12+9+6, 37+29+12+9+7, 37+29+12+9+8, 37+31+5, 37+31+6, 37+31+7, 37+31+8, 37+31+9+5, 37+31+9+6, 37+31+9+7, 37+31+9+8, 37+31+12+5, 37+31+12+6, 37+31+12+7, 37+31+12+8, 37+31+12+9+5, 37+31+12+9+6, 37+31+12+9+7, 37+31+12+9+8, 37+32+5, 37+32+6, 37+32+7, 37+32+8, 37+32+9+5, 37+32+9+6, 37+32+9+7, 37+32+9+8, 37+32+12+5, 37+32+12+6, 37+32+12+7, 37+32+12+8, 37+32+12+9+5, 37+32+12+9+6, 37+32+12+9+7, 37+32+12+9+8, 37+33+5, 37+33+6, 37+33+7, 37+33+8, 37+33+9+5, 37+33+9+6, 37+33+9+7, 37+33+9+8, 37+33+12+5, 37+33+12+6, 37+33+12+7, 37+33+12+8, 37+33+12+9+5, 37+33+12+9+6, 37+33+12+9+7, 37+33+12+9+8, 37+34+5, 37+34+6, 37+34+7, 37+34+8, 37+34+9+5, 37+34+9+6, 37+34+9+7, 37+34+9+8, 37+34+12+5, 37+34+12+6, 37+34+12+7, 37+34+12+8, 37+34+12+9+5, 37+34+12+9+6, 37+34+12+9+7, 37+34+12+9+8, 38+5, 38+6, 38+8, 38+9+5, 38+9+6, 38+9+7, 38+9+8, 38+12+5, 38+12+6, 38+12+7, 38+12+8, 38+12+9+5, 38+12+9+6, 38+12+9+7, 38+12+9+8, 38+29+5, 38+29+6, 38+29+7, 38+29+8, 38+29+9+5, 38+29+9+6, 38+29+9+7, 38+29+9+8, 38+29+12+5, 38+29+12+6, 38+29+12+7, 38+29+12+8, 38+29+12+9+5, 38+29+12+9+6, 38+29+12+9+7, 38+29+12+9+8, 38+31+5, 38+31+6, 38+31+7, 38+31+8, 38+31+9+5, 38+31+9+6, 38+31+9+7, 38+31+9+8, 38+31+12+5, 38+31+12+6, 38+31+12+7, 38+31+12+8, 38+31+12+9+5, 38+31+12+9+6, 38+31+12+9+7, 38+31+12+9+8, 38+32+5, 38+32+6, 38+32+7, 38+32+8, 38+32+9+5, 38+32+9+6, 38+32+9+7, 38+32+9+8, 38+32+12+5, 38+32+12+6, 38+32+12+7, 38+32+12+8, 38+32+12+9+5, 38+32+12+9+6, 38+32+12+9+7, 38+32+12+9+8, 38+33+5, 38+33+6, 38+33+7, 38+33+8, 38+33+9+5, 38+33+9+6, 38+33+9+7, 38+33+9+8, 38+33+12+5, 38+33+12+6, 38+33+12+7, 38+33+12+8, 38+33+12+9+5, 38+33+12+9+6, 38+33+12+9+7, 38+33+12+9+8, 38+34+5, 38+34+6, 38+34+7, 38+34+8, 38+34+9+5, 38+34+9+6, 38+34+9+7, 38+34+9+8, 38+34+12+5, 38+34+12+6, 38+34+12+7, 38+34+12+8, 38+34+12+9+5, 38+34+12+9+6, 38+34+12+9+7, 38+34+12+9+8.

[0217]

[0218]

상기 목록에서, 숫자는 본 명세서의 상기에서 제공된 이들의 넘버링에 따른 구체예를 의미하는데, "+"는 또 다른 구체예로부터의 종속을 나타낸다. 상이한 개별화된 구체예는 쉼표로 구분된다. 다시 말하자면, "34+9+8"은 예를 들어, 구체예 8)에 종속하는, 구체예 9)에 변경을 가하여 종속하는 구체예 34)를 의미한다. 즉, 구체예 "34+9+8"은 구체예 9) 및 8) (또는 이들의 각각의 하위-구체예)에 정의된 특징에 의해 추가로 한정된 구체예 34)에 해당한다.

[0219]

따라서, 본 발명에 따른 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 추가의 약학적 활성 성분과의 병용 (또는 공동-요법)을 위한 것이다.

[0220]

병용 치료 (또는 공동-요법)는 동시에, 별도로, 또는 일정 기간 동안 (특히 동시에) 수행될 수 있다.

[0221]

투여 형태에 대해서 나타난 경우에, "동시에"는 본 출원에서, 관련된 투여 형태가 거의 동시의, 2 개 이상의 활성 성분 및/또는 치료제의 투여에 있다는 것을 의미하고; 동시의 투여는 대상체를 2 개 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 동시에 노출시킬 것이라는 것이 이해된다. 동시에 투여되는 경우에, 상기 2 개 이상의 활성 성분은 고정된 용량 조합으로, 또는 등가의 비-고정된 용량 조합으로 (예를 들어, 동일한 투여 경로에 의해 거의 동시에 투여될 2 개 이상의 상이한 약학적 조성물을 이용함으로써), 또는 2 개 이상의 상이한 투여 경로를 이용하여 비-고정된 용량 조합에 의해 투여될 수 있는데; 상기 투여는 대상체를 2 개 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 본질적으로 동시에 노출시킨다. SGLT-2 저해제와 병용되는 경우에, 아프로시텐탄은 아마도 "동시에" 이용될 것이다.

[0222]

투여 유형을 나타내는 경우에, "고정된 용량 조합"은 본 출원에서 관련된 투여 유형이 2 개 이상의 활성 성분을

포함하는 하나의 단일 약학적 조성물, 예컨대 특히 구체에 1) 내지 28) 중 어느 한 구체에의 약학적 조성물의 투여에 있다는 것을 의미한다.

- [0223] 투여 유형을 나타내는 경우에, "별도로"는 본 출원에서 관련된 투여 유형이 상이한 시점에서의 2 개 이상의 활성 성분 및/또는 치료제의 투여에 있다는 것을 의미하고; 별도의 투여는 대상체가 2 개 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 동시에 노출되는 치료 단계 (예, 적어도 1 시간, 특히 적어도 6 시간, 특히 적어도 12 시간) 로 이어질 것이나; 별도의 투여가 또한 특정 기간 동안 (예, 적어도 12 시간, 특히 적어도 1 일) 대상체에 2 개 이상의 활성 성분 및/또는 치료제 중 단 하나에만 노출되는 치료 단계로 이어질 수 있다는 것이 이해된다. 별도의 투여는 특히 활성 성분 및/또는 치료제 중 적어도 하나가 매일 (예컨대, 매일 1 회 또는 2 회) 투여와 실질적으로 상이한 주기성으로 제공되는 상황을 의미한다 (예를 들어, 하나의 활성 성분 및/또는 치료제가 예를 들어, 1 일 1 회 또는 2 회 제공되며, 또 다른 하나는 예를 들어, 격일, 또는 1 주일에 1 회 또는 훨씬 긴 간격으로 제공된다).
- [0224] "일정 기간 동안"의 투여란, 본 출원에서, 상이한 시간에서의 2 개 이상의 활성 성분 및/또는 치료제의 후속적인 투여를 의미한다. 이 용어는 특히 활성 성분들 및/또는 치료제들 중 하나의 전체 투여를 완료한 후에, 다른 것 / 다른 것들의 투여의 시작에 따른 투여 방법을 의미한다. 이러한 방식으로, 활성 성분들 및/또는 치료제들 중 하나를 수 개월 동안 투여한 후, 다른 활성 성분 (들) 및/또는 치료제 (들) 을 투여하는 것이 가능하다.
- [0225] 본원에서 구체적으로 정의된 특정 엔도텔린 관련 질환의 치료에 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 임의의 구체에 - 여기서, 아프로시텐탄은 SGLT-2 저해제 (특히 이러한 구체에서 구체적으로 정의된 SGLT-2 저해제) 와 함께 투여될 것임 (투여되도록 의도됨) - 는 또한 다음에 관한 것임이 이해된다:
- [0226] • 상기 엔도텔린 관련 질환의 치료에 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 (투여되도록 의도된) 본원에 개시된 이러한 SGLT-2 저해제;
- [0227] • 상기 엔도텔린 관련 질환의 치료에 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 본원에 개시된 상기 SGLT-2 저해제를 포함하는 약제 / 약학적 조성물의 제조를 위한 아프로시텐탄의 용도;
- [0228] • 상기 엔도텔린 관련 질환의 치료에 이용하기 위한, 활성 성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제/약학적 조성물의 제조를 위한 아프로시텐탄의 용도로서, 상기 약제/약학적 조성물은 본 명세서에 개시된 SGLT-2 저해제와 병용될 것임 (되도록 의도된 것임);
- [0229] • 상기 엔도텔린 관련 질환의 치료에 이용하기 위한, 활성 성분으로서, 본원에 개시된 이러한 SGLT-2 저해제를 포함하는 약제/약학적 조성물의 제조를 위한 본원에 개시된 SGLT-2 저해제의 용도로서, 상기 약제/약학적 조성물은 아프로시텐탄과 병용될 것임 (되도록 의도된 것임);
- [0230] • 상기 엔도텔린 관련 질환의 치료에 이용하기 위한, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 본원에 개시된 이러한 SGLT-2 저해제를 포함하는 약학적 조성물의 용도;
- [0231] • 상기 엔도텔린 관련 질환의 방지 또는 치료를 위한 약제로서, 상기 약제는 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고; 상기 약제는 상기 SGLT-2 저해제와 함께 투여될 것임 (되도록 의도된 것임);
- [0232] • 상기 엔도텔린 관련 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체 (바람직하게는, 인간) 에 유효량의 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 - 유효량의 상기 SGLT-2 저해제와 함께 투여될 - 을 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법;
- [0233] • 상기 엔도텔린 관련 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 본원에 개시된 상기 SGLT-2 저해제를 포함하는 유효량의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법; 및
- [0234] • 상기 엔도텔린 관련 질환을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체 (바람직하게는 인간) 에 유효량의 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될, 유효량의 본원에 개시된 상기 SGLT-2 저해제

를 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

- [0235] 46) 추가의 구체예는 다음의 방법에서 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:
- [0236] • ERA를 필요로 하는 대상체 (바람직하게는 인간) 에서 체액 저류를 감소시키고/거나 울혈성 심부전의 위험을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 아프로시텐탄은 본원에 개시된 SGLT-2 저해제와 함께 투여될 것이고, 구체예 1) 내지 45) 중 어느 한 구체예의 특징은 *필요한 변경을 가하여* 적용됨;
- [0237] • SGLT-2 저해제를 필요로 하는 대상체 (바람직하게는 인간) (예컨대 특히 제 2 형 당뇨병 및/또는 DKD로 진단된 대상체) 에서 용적 고갈을 감소시키고/시키거나, 혈액 점도를 정상화하고/하거나, 하지 절단술의 위험을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에 유효량의, 본원에 개시된 상기 SGLT-2 저해제를 투여하는 것을 포함하고, 상기 SGLT-2 저해제는 유효량의 아프로시텐탄과 함께 투여될 것이고, 구체예 1) 내지 45) 중 어느 한 구체예의 특징은 *필요한 변경을 가하여* 적용됨;
- [0238] • SGLT-2 저해제를 필요로 하는 대상체 (바람직하게는 인간) (예컨대 특히 제 2 형 당뇨병 및/또는 DKD로 진단된) 에서 신장을 보호하고/하거나 신장 혈류역학을 개선하고/하거나, 급성 심부전의 위험을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에 유효량의 본원에 개시된 상기 SGLT-2 저해제를 투여하는 것을 포함하고, 상기 SGLT-2 저해제는 유효량의 아프로시텐탄과 함께 투여될 것이며, 구체예 1) 내지 45) 중 어느 한 구체예의 특징은 *필요한 변경을 가하여* 적용됨;
- [0239] • 대상체 (바람직하게는 인간) 에서 혈압을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것을 포함하고, 아프로시텐탄은 본원에 개시된 SGLT-2 저해제와 함께 투여될 것이고, 구체예 1) 내지 45) 중 어느 한 구체예의 특징은 *필요한 변경을 가하여* 적용됨;
- [0240] • 대상체 (바람직하게는 인간) 에서 혈당 수준을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것을 포함하고, 아프로시텐탄은 본원에 개시된 SGLT-2 저해제와 함께 투여될 것이고, 구체예 1) 내지 45) 중 어느 한 구체예의 특징은 *필요한 변경을 가하여* 적용됨; 및/또는
- [0241] • 본원에 정의된 엔도텔린 관련 질환의 방지 또는 치료 방법으로서, 상기 대상체에 유효량의, 본원에 개시된 상기 SGLT-2 저해제를 투여하는 것을 포함하고, 상기 SGLT-2 저해제는 유효량의 아프로시텐탄과 함께 투여될 것이며, 구체예 1) 내지 45) 중 어느 한 구체예의 특징은 *필요한 변경을 가하여* 적용되고; 소듐 재흡수에 대한 상기 SGLT-2 저해제의 이로인 효과는 아프로시텐탄에 의해 영향을 받지 않은 채로 남아있음.
- [0242] 47) 본 발명의 추가의 양태는 당뇨병에 의해 야기된 / 당뇨병과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 기의 CKD] (DKD) [상승된 혈청 크레아티닌 및/또는 단백뇨와 관련된 당뇨병성 신증을 포함 [특히 이러한 기의 CKD에 해당하는]] 의 치료에 이용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 하위-구체예에서, 이러한 이용은 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 [특히 고혈압의 병력을 또한 나타내는 이러한 환자에서] 특히 이러한 DKD의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD의 진행 속도를 감소시키고, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고;
- [0243] 아프로시텐탄은 이전에 정의된 대로, 단일 요법으로서; 또는 (바람직하게는) SGLT-2 저해제 및/또는 통상적인 배경 요법 (또는 일차 요법) 과의 병용 / 공동-요법 [동시에, 별도로, 또는 기간 동안 (특히 동시에) 수행되는] 으로서 이용되고;
- [0244] • 상기 아프로시텐탄은 구체예 5) 또는 6) 및 이들의 각각의 하위-구체예 5(i), 5(ii), 5(iii), 6(i), 6(ii), 6(iii), 6(iv), 6(v), 6(vi), 또는 6(vii)에서 정의된 적합한 약학적 유효 투여 형태 [특히 일일 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg; (특히 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 또는 50 mg; 특히 12.5 mg, 25 mg 또는 50 mg) 의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 투여 형태] 으로 투여될 것이며;
- [0245] • 상기 SGLT-2 저해제는, 존재하는 경우에, 특히 구체예 7) 또는 8)에서 정의된 바와 같고; 상기 SGLT-2 저해

제는 특히 구체예 7) 또는 8) 및 이의 하위-구체예 8(i), 8(ii), 8(iii), 8(iv), 8(v), 8(vi) 또는 8(vii) 에서 정의된 적합한 약학적 유효 투여 형태로 투여될 것이고;

[0246] • 상기 통상적인 배경 요법은, 존재하는 경우에, 특히 구체예 9) 및 이의 하위-구체예에서 정의된 바와 같고; 상기 통상적인 배경 요법은 특히 구체예 9) 및 이의 하위-구체예 9(i), 9(ii) 또는 9(iii)에서 정의된 적합한 약학적 유효 투여 형태로 투여될 것이며;

[0247] 상기 통상적인 배경 요법은 본 구체예에 따른 이러한 DKD의 치료에 적합하고, 바람직하게는 상기 통상적인 배경 요법은 이러한 DKD의 치료에 대해서 명시된다 (즉, FDA 또는 EMA와 같은 국립 보건 당국에 의해 승인됨).

[0248] 본 발명의 특정한 구체예가 하기의 실시예에서 기재되는데, 이는 본 발명의 범위를 임의의 방식으로 한정하지 않으며 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0249] 실험 절차

[0250] 약어:

[0251] 명세서 및 실시예 전반에 걸쳐 하기의 약어가 이용된다:

Ac	아세틸
AcOH	아세트산
aq.	수성
DCM	디클로로메탄
DMSO	디메틸설폭사이드
EtOAc	에틸 아세테이트
eq.	당량 (들)
FTIR	푸리에 변환 적외선 분광법 또는 스펙트럼 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy or Spectrum)
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피 (High Performance Liquid Chromatography)
iPrOAc	이소 프로필 아세테이트
MeOH	메탄올
MIBK	메틸 이소-부틸 케톤
org.	유기
rt	실온
THF	테트라하이드로푸란
vol.	부피 (들)
w/w	중량-당-중량 비
wt.	중량 단위
XRPD	X-선 분말 회절

[0252]

[0253] 실시예

[0254] XRPD 패턴을 획득하는 방법

[0255] 본원에 기재된 고체 형태에 대한 모든 XRPD 패턴을 본 명세서의 이하에 기재된 대로 획득했다. X-선 분말 회절 패턴을 반사 모드에서 CuK α -방사선 (커플링된 2 쉼타/쉼타) 으로 작동되는 Lynxeye 검출기가 장착된

Bruker D8 Advance X-선 회절계 상에서 수집했다. 통상적으로, X-선 관은 40kV/40mA 에서 작동시켰다. 2 θ 인 3 - 50° 의 스캔 범위에 걸쳐 0.02° (2 θ) 의 스텝 사이즈 (step size) 및 76.8 초의 스텝 타임 (step time) 을 적용했다. 발산 슬릿 (divergence slit) 을 0.3에 고정되도록 설정했다. 분말을 0.5 mm의 깊이 를 갖는 구소 단일 결정 샘플 홀더에 약간 압착하고, 측정하는 동안 샘플을 이들의 자체 평면에서 회전시켰다. 회절 데이터는 Ka2 스트리핑 없이, 조합된 Cu Ka1 및 Ka2 방사선을 이용하여 보고된다. 본원에 제공된 2 θ 값의 정확도는 +/- 0.1-0.2° 의 범위 내에 존재하는데, 이것이 일반적으로, 통상적으로 기록된 X-선 분말 회절 패턴에 대한 경우이기 때문이다.

[0256] 실시예 1: A 형:

[0257] 1.1. 3 L 이중 자켓 반응기 (double jacketed reactor) 를 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)에톡시)-6 플루오로피리미딘 (100 g, 0.213 mol, 1 eq.), 설파미드 (40.9 g, 0.425 mol, 2.0 eq.), K₂CO₃ (147 g, 1.06 mol, 5 eq.) 및 물 (2 mL, 0.111 mol, 0.5 eq.) 로 도핑된 DMSO (500 mL, 5 vol.) 로 충전했다. 불균일 혼합물을 약 3 시간 동안 70 °C 까지 가열했고, 이 시간 후에 완전한 전환이 관찰되었다. 20 °C 까지 냉각시킨 후, 대부분의 무기염 적재물 (inorganic salt freight) 을 여과에 의해 제거했다. 필터 케이크를 EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.) 로 세척했다. 차콜 (20 g, 0.2 wt.) 층으로 덮인 셀라이트 (100 g, 1 wt.) 를 EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.) 로 전처리했다 (preconditioned) (여과물은 버림). 반응 혼합물을 이 케이크를 통해 여과했고 EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.) 로 행구었다. 이어서, 온도를 25-35 °C 에 유지하며, 1M aq.의 NaOAc 용액 (500 mL, 0.5 mol, 2.3 eq, 5 vol.) 을 첨가했다. Aq. 상을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.) 로 재차 세척했다. Aq. 상에, 1M의 H₂SO₄ (200 mL, 0.2 mol, 1 eq., 2 vol.) 를 1시간 동안 25-30 °C 에서 첨가했다. 결정화를 pH 8.5-8.0 에서 시작했다. 미정제 생성물을 XRPD 패턴 K형 (DMSO 용매화물) 또는 A형 및 K형의 혼합물로서 여과해 제거했다. 이를 물 (2 x 1000 mL, 2 x 10 vol.) 로 2 회 세척했다. 고체를 rt에서 3 시간 동안 수 (1000 mL, 10 vol.) 중에서 슬러리화했다. 고체를 여과해 제거하고, rt에서 3시간 동안 수 (1000 mL, 10 vol.) 중에서 재차 슬러리화했다. 물 (1000 mL, 10 vol.) 로 세척한 후에, 순수한 생성물을 진공에서 40°C에서 건조시켜 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-설파미드를 화이트 내지 오프-화이트 색상의 고체로 수득했다 (75 g, 65 %의 수율, XRPD 패턴 A형).

[0258] 1.2. 반응기 (200 L Hastelloy) 를 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)에톡시)-6 플루오로피리미딘 (24.2 kg, 51.5 mol), 설파미드 (9.7 kg, 100.9 mol, 1.96 eq.), 포타슘 카보네이트 (35.5 kg, 256.9 mol, 5.0 eq.), DMSO (133 kg, 5 vol.) 및 물 (490 g, 27.2 mol, 0.53 eq.) 로 충전했다. 반응기의 내용물을 70-75 °C 까지 가열시켰다. HPLC에 의한 모니터링은 4 시간 후에 완전한 전환을 나타냈다. 내용물을 20-25 °C 까지 냉각시키고 고체를 원심분리해 제거했다. 각 적재물 (load) 을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (65 kg, 3 vol.) 로 세척했다. 여과물을 반응기 내에 재충전시키고, 차콜 (2.4 kg, 10 %w/w) 및 Celite® (4.8 kg, 20 %w/w) 를 첨가했다. 내용물을 15-20 °C 에서 1 시간 동안 교반시키고 (agitating), 카트리지 필터를 통해 여과시켜 반응기로 되돌렸다. 여과물을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (43 kg, 2 vol.) 로 행겼다. 온도를 25°C 미만으로 유지시키며, NaOAc (수 중 8 %) (124 kg, 5 vol.) 를 2시간 동안 첨가했다. 상 분리 후, aq. 층을 20-25 °C 에서 EtOAc/iPrOAc 1:1 (109 kg, 5 vol.) 로 세척했다. 황산 (수 중 5 %; 64 L, 32.6 mol, 0.63 eq.) 을 25-30 °C 에서 2시간 동안 aq. 층에 첨가하여 pH 6.4에 도달시켰다. 이어서, 내용물을 15-20 °C 까지 1시간 동안 냉각시켰다. 고체를 여과하여 제거하고 물 (2 x 24 L, 2 x 1 vol.) 로 2 회 세척했다. 고체를 수 중에서 (2 x 242 kg, 2 x 10 vol.) 15-20°C에서 각각 3시간 동안 2 회 슬러리화하고, 여과 및 건조시켜 5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-설파미드를 화이트 색상의 고체로 수득했다 (21.6 g, 77 %의 수율, XRPD 패턴 A 형).

[0259] 실시예 2: C형:

[0260] 50 mg/mL로 THF 중에 용해된 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-설파미드의 저장 용액 0.2 mL를 3 개의 바이알에 분배했다. 35 °C 및 200 mbar에서 작동되는 Hettich AG (Bach, Switzerland) 로부터의 Combidancer 장치에서 용매를 90 분 동안 증발시켰다. 이 후, 즉시 제 1 바이알에 0.015 mL의 MeOH, 제 2 바이알에 EtOH 및 제 3 바이알에 iPrOH를 첨가하고, 이 바이알들을 3 일 동안 닫힌 채로 두었다. C형인 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-설파미드의 고체 잔류물을 이들 용매들 각각에 대해서 수득했다.

[0261] 실시예 3: ACT-132577 정제:

[0262] 각각 50 mg의 ACT-132577을 함유하는 정제를 습식 과립화 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (250 mg)			
재료 (화학물질 명칭)		mg / 정제	중량 % / 정제
과립화 재료	ACT-132577 (본 명세서에 기재된 비정질, A 형 고체 또는 C 형 고체)	50.00	20.00
	미세결정성 셀룰로오스	61.50	24.60
	젓당 (200M)	122.25	48.90
	히드록시프로필셀룰로오스	5.50	2.20
	크로스카멜로오스 소듐	4.50	1.80
	물	qs	qs
기타 재료	크로스카멜로오스 소듐	5.00	2.00
	마그네슘 스테아레이트	1.25	0.50
전체		250.00	100.00

[0263]

[0264] qs = 충분량 (quantity sufficient)

[0265] 바람직하게는, ACT-132577 A형 (본 명세서에 기재된) 을 정제의 제조에 이용할 것이다.

[0266] 실시예 4: ACT-132577 정제 :

[0267] 실시예 3의 정제는 Aquapolish[®] white MS 또는 Aquapolish[®] white PVA (코팅 제조사: Biogrand) 의 층으로 코팅할 수 있다.

[0268] 실시예 5: ACT-132577 정제 :

[0269] 각각 50 mg의 ACT-132577을 함유하는 정제를 습식 과립화 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (250 mg)			
재료 (화학물질 명칭)		mg / 정제	중량 % / 정제
과립·압출·과립	ACT-132577 (본 명세서에 기재된 비정질, A 형 고체 또는 C 형 고체)	50.00	20.00
	미세결정성 셀룰로오스	61.25	24.50
	젖당 (200M)	122.50	49.00
	히드록시프로필셀룰로오스	5.00	2.00
	크로스카멜로오스 소듐	5.00	2.00
	물	qs	qs
과립·압출·과립	크로스카멜로오스 소듐	5.00	2.00
	마그네슘 스테아레이트	1.25	0.50
전체		250.00	100.00

[0270]

[0271]

qs = 충분량

[0272]

바람직하게는, ACT-132577 A형 (본 명세서에 기재된) 을 정제의 제조에 이용할 것이다.

[0273]

실시예 6

[0274]

실시예 5의 정제는 Aquapolish[®] white MS 또는 Aquapolish[®] white PVA (코팅 제조사: Biogrand) 의 층으로 코팅할 수 있다.

[0275]

실시예 7: ACT-132577 정제:

[0276]

12.5 mg의 ACT-132577을 각각 함유하는 정제를 습식 과립화 공정을 이용해 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (100 mg)			
재료 (화학물질 명칭)		mg / 정제	중량 % / 정제
과립-내부	ACT-132577 (본 명세서에 기재된 비정질, A 형 고체 또는 C 형 고체)	12.50	12.50
	미세결정성 셀룰로오스	27.00	27.00
	젖당 (200M)	54.00	54.00
	히드록시프로필 셀룰로오스	2.00	2.00
	크로스카멜로오스 소듐	2.00	2.00
	물	qs	qs
과립-외부	크로스카멜로오스 소듐	2.00	2.00
	마그네슘 스테아레이트	0.50	0.50
전체		100.00	100.00

[0277]

[0278]

qs = 충분량

[0279]

바람직하게는, ACT-132577 A형 (본 명세서에 기재된) 을 정제의 제조에 이용할 것이다.

[0280]

실시예 8: ACT-132577 정제:

[0281]

실시예 7의 정제는 Aquapolish[®] white MS 또는 Aquapolish[®] white PVA (코팅 제조사: Biogrand) 의 층으로 코팅할 수 있다.

[0282]

실시예 9: ACT-132577 정제:

[0283]

12.5 mg의 ACT-132577을 각각 함유하는 정제를 습식 과립화 공정을 이용해 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (100 mg)			
재료 (화학물질 명칭)		mg / 정제	중량 % / 정제
과립-내부	ACT-132577 (본 명세서에 기재된 비정질, A 형 고체 또는 C 형 고체)	12.50	12.50
	미세결정성 셀룰로오스	27.50	27.50
	젓당 (200M)	53.50	53.50
	히드록시프로필셀룰로오스	2.20	2.20
	크로스카멜로오스 소듐	1.80	1.80
	물	qs	qs
과립-외부	크로스카멜로오스 소듐	2.00	2.00
	마그네슘 스테아레이트	0.50	0.50
전체		100.00	100.00

qs = 충분량

바람직하게는, ACT-132577 A형 (본 명세서에 기재된) 을 정제의 제조에 이용할 것이다.

실시예 10: ACT-132577 정제:

실시예 9의 정제는 Aquapolish® white MS 또는 Aquapolish® white PVA (코팅 제조사: Biogrand) 의 층으로 코팅할 수 있다.

결정형의 특성

실시예 11: 실온에서의 보관

COMPOUND의 A형 결정의 샘플 (상기 실시예 1에 따라 수득됨) 을 20-25℃의 온도에서 92 %의 상대 습도에서 2 개월 동안 보관했다. 2 개월 차의 말에 그 샘플에 대해 수행된 X-선 분말 회절은 샘플이 여전히 COMPOUND의 A형 결정으로만 이루어졌다는 것을 나타냈다. 상기 조건 하에서 8 주 동안 보관 후, 동일한 결과가 수득되었다. 8 주의 보관 후 샘플의 HPLC 대조군은 피크 면적%의 유의한 변화를 드러내지 않았다, 즉, 유의한 분해가 이러한 조건 하에서 관찰되지 않았다.

실시예 12: 흡습성

A형은 약간 흡습성인 것으로 간주되는데, 이는 중량분석 증기 흡착 (GVS: gravimetric vapor sorption) 에 의해 측정된다. 40 % r.h. 내지 80 % r.h.의 제 1 사이클에서 실시예 1에 따라 수득된 샘플의 질량 증가는 0.4 %에 해당한다. 95 % r.h. 에서 2.2 %의 수분은 건조 시 이력 현상 (hysteresis) 없이 가역적인 방식으로 흡수되었다.

ACT-132577의 치료학적 용도의 실시예

치료학적 효과는 다수의 동물 모델에서 모델링될 수 있다. 예를 들어, 자발적 고혈압 랫트 (SHR) 는 유전성 고혈압에 대해서 가장 광범위하게 이용되는 동물 모델이다. 이는 증가된 뇌졸중 손상, 인슐린 저항성 증후군 및 신장 장애를 특징으로 한다. 신장 장애는 세동맥 손상, 사구체 손상 및 단백뇨를 포함한다. 그러

므로, SHR 모델은 몇몇 위험 인자, 즉, 고혈압, 인슐린 저항성 및 신부전과 관련된 심혈관계 병태를 모방하는데 이용될 수 있다 (M.A. Poteza et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2005) 289: H813-H822; L.G. Feld et al. *Kidney International* (1981), 20, 606-614). Dahl 염-민감성 랫트 및 DOCA-염 랫트는 강한 무기질 코르티코이드 수용체 자극 (DOCA-염 모델) 또는 낮은/중간의 무기질 코르티코이드 수용체 자극 (Dahl-염 모델) 과 관련된 염-민감성 고혈압의 모델이다. 두 모델 모두 높은 혈압, 내피 기능장애, 심장, 뇌 및 신장을 수반하는 종말 기관 손상을 특징으로 한다 (YM Pinto et al. *Cardiovascular Research* 1998, 39, 77-88).

[0296] 실시예 A: Dahl 염-민감성 랫트에서의 ACT-132577의 급성 효과:

[0297] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 고혈압 Dahl 염-민감성 랫트 (본 명세서의 이하에서, "Dahl-S 랫트" - 이 모델에 대한 세부사항은 Rapp, *Hypertension* (1982), 4, 753-763을 참고) 에서 원격 측정 (telemetry) 에 의해 평가할 수 있다.

[0298] 음용수 중에 1 %의 소듐 클로라이드를 제공함으로써 Dahl-S 랫트에서 상승된 혈압을 유도한다. 6-7 마리의 Dahl-S 랫트의 군을 비히클 (7.5 %의 젤라틴 수성 용액) 및 테스트되는 각 용량의 (0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 및 300 mg/kg) ACT-132577에 대해서 이용한다. HR 및 MAP에 대한 ACT-132577의 효과는 투여 전 24 시간의 기간에 관해서 개별적인 동물에 대해 계산한다. MAP에 관해 수득된 결과 (최대 MAP 감소는 연이은 6 시간 동안 관찰됨) 는 도 3에 요약된다 (데이터는 평균 \pm 평균의 표준오차로 제시됨). 요약하자면, 10 mg/kg 용량의 ACT-132577은 Dahl-S 랫트에서 MAP를 19 ± 4 mm Hg 감소시켰다. MAP와 대조적으로, HR은 영향받지 않았다.

[0299] 실시예 B: 테옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 ACT-132577의 급성 효과:

[0300] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 고혈압 테옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트 (본 명세서의 이하에서, "DOCA-염 랫트" - 이 모델에 대한 세부사항은 Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309를 참고) 에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0301] DOCA-염 랫트에서, 고혈압을 편측성 신장 절제술 (unilateral nephrectomy), 무기질 코르티코이드 유사체 DOCA의 펠렛의 임플란트, 및 음용수 중 1 %의 소듐 클로라이드의 제공을 조합하여 유도한다. 6-11 마리의 DOCA-염 랫트의 군을 비히클 (7.5 %의 젤라틴 수성 용액) 및 테스트되는 각 용량의 (0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 및 300 mg/kg) ACT-132577에 대해서 이용한다. HR 및 MAP에 대한 ACT-132577의 효과는 투여 전 24 시간의 기간에 관해서 개별적인 동물에 대해 계산한다. MAP에 관해 수득된 결과 (최대 MAP 감소는 연이은 6 시간 동안 관찰됨) 는 도 4에 요약된다 (데이터는 평균 \pm 평균의 표준오차로 제시됨). 요약하자면, 10 mg/kg 용량의 ACT-132577은 DOCA-염 랫트에서 MAP를 29 ± 6 mm Hg 감소시켰다. MAP와 대조적으로, HR은 영향받지 않았다.

[0302] 실시예 C: 자발적 고혈압 랫트에서의 ACT-132577의 급성 효과

[0303] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트 (본 명세서의 이하에서, "SHR" - 이 모델에 대한 세부사항은 Atanur et al., *Genome Res.* (2010), 20, 791-803을 참고) 에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0304] 4-6 마리의 SHR의 군을 비히클 (7.5 %의 젤라틴 수성 용액) 및 테스트되는 각 용량의 (1, 3, 10, 30, 100, 및 300 mg/kg) ACT-132577에 대해서 이용한다. HR 및 MAP에 대한 ACT-132577의 효과는 투여 전 24 시간의 기간에 관해서 개별적인 동물에 대해 계산한다. MAP에 관해 수득된 결과 (최대 MAP 감소는 연이은 6 시간 동안 관찰됨) 는 도 5에 요약된다 (데이터는 평균 \pm 평균의 표준오차로 제시됨). 요약하자면, 100 mg/kg 용량의 ACT-132577은 SHR에서 MAP를 18 ± 4 mm Hg 감소시켰다. MAP와 대조적으로, HR은 영향받지 않았다.

[0305] 실시예 D: 자발적 고혈압 랫트에서의 단독 또는 발사르탄과 병용된 ACT-132577의 급성 효과:

[0306] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한 100 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 ACT-132577 - ACT-132577은 단독으로 이용되거나 또는 10 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 발사르탄과 병용된 - 의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트 (본 명세서의 이하에서, "SHR" - 이 모델에 대한 세부사항은 Atanur et al., *Genome Res.* (2010), 20, 791-803을 참고)

에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0307] 처리군 당 6 마리의 SHR을 이 테스트에 이용한다. MAP에 관해 수득된 결과는 도 6에 요약되는데, 이 도면에서 각 데이터 지점은 6 시간 평균으로 제시되고 (NB: "예측된 부가 효과"로 나타낸, 두 약물의 병용의 예측된 부가 효과는 각 화합물의 별도의 투여 후 수득된 혈압 값의 감소를 더함으로써 계산됨); 비히클 (7.5 %의 젤라틴 수성 용액) 처리는 MAP 또는 HR에 대한 효과를 갖지 않았으며, 그러므로, 수득된 결과는 도면에 제시되지 않는다. 간단히 말해, ACT-132577과 발사르탄의 공동-투여는 MAP를 예측된 (계산된) 값을 넘어서 감소시켰는데, 이는 두 분자들 간 상승작용을 입증한다. MAP와 대조적으로, HR은 처리군들 중 임의의 처리군에서 영향받지 않았다.

[0308] **실시예 E: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 단독 또는 발사르탄과 병용된 ACT-132577의 급성 효과:**

[0309] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한 10 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 ACT-132577 - ACT-132577은 단독으로 이용되거나 또는 30 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 발사르탄과 병용된 - 의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트 (본 명세서의 이하에서, "DOCA-염 랫트" - 이 모델에 대한 세부사항은 Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309를 참고) 에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0310] DOCA-염 랫트에서, 고혈압을 편측성 신장 절제술, 무기질 코르티코이드 유사체 DOCA의 펠렛의 임플란트, 및 음용수 중 1 %의 소듐 클로라이드의 제공을 조합하여 유도한다. 처리군 당 7-8 마리의 DOCA-염 랫트를 이 테스트에 이용한다. MAP에 관해 수득된 결과는 도 7에 요약되는데, 이 도면에서 각 데이터 지점은 6 시간 평균으로 제시되고 (NB: "예측된 부가 효과"로 나타낸, 두 약물의 병용의 예측된 부가 효과는 각 화합물의 별도의 투여 후 수득된 혈압 값의 감소를 더함으로써 계산됨); 비히클 (4 %의 젤라틴 수성 용액) 처리는 MAP 또는 HR에 대한 효과를 갖지 않았으며, 그러므로, 수득된 결과는 도면에 제시되지 않는다. 간단히 말해, ACT-132577과 발사르탄의 공동-투여는 MAP를 예측된 (계산된) 값을 넘어서 감소시켰는데, 이는 두 분자들 간 상승작용을 입증한다. MAP와 대조적으로, HR은 처리군들 중 임의의 처리군에서 영향받지 않았다.

[0311] **실시예 F: 자발적 고혈압 랫트에서의 단독 또는 에날라프릴과 병용된 ACT-132577의 급성 효과:**

[0312] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한 100 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 ACT-132577 - ACT-132577은 단독으로 이용되거나 또는 3 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 에날라프릴과 병용된 - 의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트 (본 명세서의 이하에서, "SHR" - 이 모델에 대한 세부사항은 Atanur et al., *Genome Res.* (2010), **20**, 791-803을 참고) 에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0313] 처리군 당 7 마리의 SHR을 이 테스트에 이용한다. MAP에 관해 수득된 결과는 도 8에 요약되는데, 이 도면에서 각 데이터 지점은 6 시간 평균으로 제시되고 (NB: "예측된 부가 효과"로 나타낸, 두 약물의 병용의 예측된 부가 효과는 각 화합물의 별도의 투여 후 수득된 혈압 값의 감소를 더함으로써 계산됨); 비히클 (4 %의 젤라틴 수성 용액) 처리는 MAP 또는 HR에 대한 효과를 갖지 않았으며, 그러므로, 수득된 결과는 도면에 제시되지 않는다. 간단히 말해, ACT-132577과 에날라프릴의 공동-투여는 MAP를 예측된 (계산된) 값을 넘어서 감소시켰는데, 이는 두 분자들 간 상승작용을 입증한다. MAP와 대조적으로, HR은 처리군들 중 임의의 처리군에서 영향받지 않았다.

[0314] **실시예 G: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 단독 또는 암로디핀과 병용된 ACT-132577의 급성 효과:**

[0315] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한 10 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 ACT-132577 - ACT-132577은 단독으로 이용되거나 또는 1 mg/kg의 단일 용량으로 경구 투여된 암로디핀과 병용된 - 의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트 (본 명세서의 이하에서, "DOCA-염 랫트" - 이 모델에 대한 세부사항은 Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309를 참고) 에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0316] DOCA-염 랫트에서, 고혈압을 편측성 신장 절제술, 무기질 코르티코이드 유사체 DOCA의 펠렛의 임플란트, 및 음용수 중 1 %의 소듐 클로라이드의 제공을 조합하여 유도한다. 처리군 당 6-8 마리의 DOCA-염 랫트를 이 테스트에 이용한다. MAP에 관해 수득된 결과는 도 9에 요약되는데, 이 도면에서 각 데이터 지점은 6 시간 평균으로 제시되고 (NB: "예측된 부가 효과"로 나타낸, 두 약물의 병용의 예측된 부가 효과는 각 화합물의 별도의

투여 후 수득된 혈압 값의 감소를 더함으로써 계산됨); 비히클 (4 %의 젤라틴 수성 용액) 처리는 MAP 또는 HR에 대한 효과를 갖지 않았으며, 그러므로, 수득된 결과는 도면에 제시되지 않는다. 간단히 말해, ACT-132577과 암로디핀의 공동-투여는 MAP를 예측된 (계산된) 값을 넘어서 감소시켰는데, 이는 두 분자들 간 상승작용을 입증한다. MAP와 대조적으로, HR은 처리군들 중 임의의 처리군에서 영향받지 않았다.

[0317] 실시예 H: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 ACT-132577의 만성 효과:

[0318] 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한, 1, 10 및 100 mg/kg/일의 용량의 ACT-132577의 반복된 투여의 만성 효과를 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트 (본 명세서의 이하에서, "DOCA-염 랫트" - 이 모델에 대한 세부사항은 Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309를 참고) 에서 평가할 수 있다. DOCA-염 랫트에서, 고혈압을 편측성 신장 절제술, 무기질 코르티코이드 유사체 DOCA의 펠렛의 임플란트, 및 음용수 중 1 %의 소듐 클로라이드의 제공을 조합하여 유도한다. ACT-132577로 처리된 DOCA-염 랫트의 결과를 비히클 (4 %의 젤라틴 수성 용액) 만 받은 Wistar 랫트 또는 DOCA-염 랫트에 대해서 수득된 결과에 비교할 수 있다.

[0319] a) MAP에 관해 수득된 결과는 도 10에 요약되는데, 이 도면에서 각 데이터 지점은 24 시간 평균으로 제시된다. 6 마리의 랫트를 5 개의 테스트 군의 각각에 이용했다 (Wistar 대조군 랫트 (도 10 내 하단의 선), DOCA-염 대조군 랫트 (도 10 내 상단의 선) 및 1, 10 및 100 mg/kg/일의 용량의 ACT-132577의 반복된 투여를 받은 DOCA-염 랫트 (도 10 내 상단으로부터 각각 두 번째 내지 네 번째 선). 간단히 말해서, 4 주 동안의 ACT-132577의 경구 투여는 HR을 변화시키지 않고 MAP의 DOCA-염에 의해 유도된 증가를 용량 의존적으로 감소시켰다.

[0320] b) 신장 혈관 저항성에 관해 수득된 결과는 도 11에 요약되는데, 이 도면에서:

[0321] ❖ DOCA Ø 2w는 ACT-132577로 치료를 개시하기 직전에 희생된 DOCA-염 랫트를 나타내고;

[0322] ❖ "*" 기호는 일원 ANOVA 후 Newmal-Keuls 다중비교 사후 검정 (multiple comparisons post-hoc test) 을 이용하는 경우에, 통계학적 유의성 인자 $p < 0.05$ 를 나타낸다.

[0323] 요약하자면, 이들 테스트에 기초하여, DOCA-염 랫트로의 ACT-132577의 만성 경구 투여는 신장 혈류를 용량 의존적으로 증가시켰고, 신혈관 저항성을 용량 의존적으로 감소시켰다. 또한, ACT-132577은, N-말단 전구-뇌 나트륨 이노 펩티드 (NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide) 의 혈장 농도의 용량-의존적 감소에 의해 시사된, 좌심실 비대증을 감소시키는 경향이 있었다.

[0324] 실시예 I: 당뇨병의 동물 모델에서, 단독 또는 ACE 저해제 또는 ARB와 병용된 ACT-132577의 효과:

[0325] ACT-132577의 효과는 당뇨병 설치류 모델에서 평가할 수 있다 (이 점에서, 다음의 참고문헌에 기재된 모델들을 참고한다: Sen et al., *Life Sci.* (2012), 91(13-14), 658-668; Janiak et al., *Eur. J. Pharmacol.* (2006), **534**, 271-279; 및 Iglarz et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), **327**(3), 736-745). 특히, 포도당 내성, 인슐린혈증 및 종말 기관 손상에 대한, 단독 또는 병용된 ACT-132577의 효과를 조사할 수 있다. 종말 기관 손상은 다음을 포함한다: 혈관 기능, 신장 기능 (예, 단백뇨), 심장 기능 및 재형성 및 당뇨병에 영향을 받는 임의의 기타 표적 기관 (예, 눈).

[0326] 실시예 J: 체액 저류에 대한 ACT-132577의 영향의 평가

[0327] 헤마토크릿 (Hct) 또는 헤모글로빈의 감소는 혈장 부피의 증가에 이차적으로 발생하고 체액 저류의 마커로 이용될 수 있다. ACT 132577 (1-30 mg/kg) 또는 비히클 (젤라틴) 의 단일 경구 용량을 위관 영양 (gavage) 에 의해 수컷 Wistar 랫트로 투여한다. 투여 후 24 시간 차에, 설하 혈액을 이소플루란에 의해 유도된 마취 하에 샘플링했다. 헤마토크릿을 혈액 분석기를 이용하여 측정한다. ACT-132577은 이 분석에서 헤마토크릿 (Hct) 에 영향을 미치지 않았는데, 이는 체액 저류에 대한 낮은 책임을 시사한다 (도 12).

[0328] 실시예 K: 헤마토크릿 측정, 단독 또는 ACT-132577과 병용된 SGLT-2 저해제의 효과

[0329] 8 주령 내지 12 주령의 수컷 Wistar 랫트 [건강하거나 또는 병에 걸린 (스트렙토조토신 당뇨병 랫트), 또는 이노 치료 (루프 이노제, 예를 들어, 푸로세미드) 하에 있는] 를 층화 무작위 방식 (stratified random manner) 으로 이들의 체중 및 기초선 헤마토크릿 (Hct) 에 따라 군 (n=12) 에 배정한다. SGLT-2 저해제 (예, 카나글리플로진) 를 1 주일 동안 30 mg/kg의 용량으로 매일 경구 투여한다 (카나글리플로진의 경우). 이어서, 동일한 용량의 SGLT-2 저해제와 ACT-132577의 병용물 (1 내지 30 mg/kg) 또는 비히클 (젤라틴), n = 6/군, 을 위관 영양에 의해 투여한다. 설하 혈액을 이소플루란에 의해 유도된 마취 하에 1 주일에 2회 샘플링한다

(Attane™, MINRAD INC. Buffalo, New York). 헤마토크릿 (Hct), 헤모글로빈 (Hb) 및 적혈구 지수를 혈액 분석기 (Coulter AcT, Beckman Coulter, Nyon, Switzerland 및 Advia 2120i, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Zurich, Switzerland) 를 이용하여 측정한다.

[0330] **실시예 L: 혈압 측정, 단독 또는 ACT-132577과 병용된 SGLT-2 저해제의 효과**

[0331] 이소플루란에 의해 유도된 혼수상태 하에서 자발적 고혈압 랫트 (SHR) 에 복막강에 이식되는 원격 측정 압력 전송기 (Data Science International, Minnesota, USA) 를 미세-수술적으로 (micro-surgically) 기구 장착한다 (instrumenting). 간단히 말해서, 압력 카테터를 상류를 가리키는 신장 동맥 아래, 대동맥으로 삽입한다. 복부를 폐복하고 전송기는 복부 근육조직에 봉합한다. Dataquest ART Platinum 획득 시스템 (버전 4.36) 을 이용하여 혈압을 지속적으로 수집한다. 약물 (ACT-132577 또는 SGLT2 저해제) 또는 비히클을 위관 영양 (그룹 당 n=4-7 마리) 에 의해 단독으로 또는 함께 투여한다. 수축기, 평균 및 이완기 동맥압 및 심박수를, 혈압 곡선이 기초선으로 되돌아가기까지 5분 간격으로 수집한다.

[0332] 결과: MAP에 대한 최대 효과는 도 13 및 14에 요약된다. SGLT2 저해제가 혈압에 영향을 발휘하는 데 수일이 소요되기 때문에, 랫트를 처음 12일 동안 비히클 (5 ml/kg/일) 또는 카나글리플로진 (30 mg/kg/일) 또는 엠파글리플로진 (30 mg/kg/일) 으로 처리한 후에, ACT-132577 (30 mg/kg/일) 을 추가의 3일 동안 공동-투여한다. 카나글리플로진 및 엠파글리플로진은 각각 MAP를 -9 ± 1 및 -13 ± 3 mmHg 감소시켰다. 데이터는 카나글리플로진 또는 엠파글리플로진 뿐만 아니라 ACT-132577이 투여되는 경우에, 혈압을 각각 -14 ± 1 및 -18 ± 3 mmHg 더 감소시켰다는 것을 입증한다. 이들 혈압의 감소는, 카나글리플로진 또는 엠파글리플로진 없이, 비히클 뿐만 아니라 ACT-132577이 투여된 경우에 수득된 결과 (각각, 16 ± 2 및 -14 ± 2 mmHg) 와 유사했다.

[0333] 요약하자면, 이들 결과에 기초하여, ACT-132577은 2 개의 상이한 SGLT2 저해제와 병용되는 경우에 인슐린 저항성과 관련된 고혈압의 모델에서 이의 혈류역학적 효능을 적어도 유지했다.

[0334] **실시예 M: 분리된 신장 제제, 단독 또는 ACT-132577과 병용된 SGLT-2 저해제의 효과**

[0335] 건강한 랫트 또는 당뇨병 랫트로부터 신장을 제거하고, 관류 시스템에 장착하여 신장압을 모니터링한다. 수컷 Wistar 랫트를 안락사시키고, 하복부는 노출시켰으며 주변 지방 조직은 좌측 신장 및 주요 혈관 (대동맥, 대정맥, 신동맥 및 신정맥) 주변에서 절제한다. 신장 및 관련 혈관을 일괄적으로 제거하고, 신정맥과 그 다음에 신동맥을 아이녹스 캐놀라 (inox cannulae) (O.D. 1mm, I.D. 0.7 mm, Hugo Sachs) 를 이용해 캐놀라를 삽입하여 (cannulating), 실크 봉합사로 묶는다. 이어서, 캐놀라가 삽입된 신장을 압력 센서가 장착된 관류 시스템 (perfused kidney apparatus size 2, Hugo Sachs, Germany) 에 연결한다. 관류 버퍼는 변형된 Krebs-Henseleit 버퍼이다. 초기 관류 유속은 2 ml/분인데, 이후 5 ml/분으로 증분적으로 증가시킨다. 관류 압력이 15-25 mm Hg에서 안정화되는 경우에 실험 프로토콜을 수행한다. 약물 (SGLT2 저해제, ACT-132577, 이들의 병용물) 을 관류 리저버 (200 ml의 부피) 를 통해 관류 버퍼에 투여하고 압력을 지속적으로 기록한다.

[0336] **실시예 N: 자발적 고혈압 랫트에서의 EXFORGE HCT[®] 단독 및 ACT-132577 또는 스피로노락톤과 병용된 EXFORGE HCT[®]의 급성 효과**

[0337] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서에서 이하, "MAP") 및 심박수 (본 명세서에서 이하, "HR") 에 대한, ACT-132577 또는 스피로노락톤과 병용된 Exforge HCT[®] (즉, 발사르탄 / 암로디핀 / 하이드로클로로티아지드의 고정 용량 병용물; 발사르탄 / 암로디핀 / 하이드로클로로티아지드 각각에 대해서 1.6 mg/kg / 0.1 mg/kg / 0.25 mg/kg 로 조정된 투여량) 의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 자발적 고혈압 랫트 (본 명세서에서 이하, "SHR" - 이 모델에대한 세부사항은 Atanur et al., *Genome Res.* (2010), 20, 791-803을 참고) 에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0338] 처리군 당 9 마리의 SHR을 이 테스트에 이용한다. 공동-투여된 약물의 혈압에 대한 최대 효과를 이 모델에서 매칭하기 위해, Exforge HCT[®] mg/kg의 3 일간의 경구 투여 후 3 일 차에 아프로시텐탄 100 mg/kg을 투여하고, 스피로노락톤 300 mg/kg을 1 일 차에서 Exforge HCT[®]와 공동-경구 투여한 후에 2 일간 Exforge HCT[®] 투여한다. MAP에 관해 수득된 결과는 도 15 및 도 16에 요약되는데, 이 도면에서 각 데이터 지점은 6 시간 평균으로 제시된다.

[0339] Exforge HCT[®] 뿐만 아니라 아프로시텐탄 또는 스피로노락톤이 첨가되는 경우에, 혈압을 추가로 감소시켰다.

그러나, 아프로시텐탄은 스피로노락톤보다 더 큰 혈압 감소를 유도했다. MAP와 대조적으로, HR은 처리군들 중 임의의 처리군에서 영향받지 않았다.

[0340] 실시예 0: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트에서의 EXFORGE HCT[®] 단독 및 ACT-132577 또는 스피로노락톤과 병용된 EXFORGE HCT[®]의 급성 효과

[0341] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (본 명세서의 이하에서, "MAP") 및 심박수 (본 명세서의 이하에서, "HR") 에 대한, ACT-132577 (10 mg/kg) 또는 스피로노락톤 (300 mg/kg) 과 병용된 Exforge HCT[®] (발사르탄 / 암로디핀 / 하이드로클로로티아지드 각각에 대해서 3.2 mg/kg / 0.2 mg/kg / 0.5 mg/kg으로 조정된 투여량) - 각각 단일 용량으로 경구 투여됨 - 의 급성 효과를 의식이 있는, 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 랫트 (본 명세서에서 이하, "DOCA-염 랫트" - 이 모델에 대한 세부사항은 Gavras et al., *Circ. Res.* (1975), **36**, 300-309를 참고) 에서 원격 측정에 의해 평가할 수 있다.

[0342] DOCA-염 랫트에서, 고혈압을 편측성 신장 절제술, 무기질 코르티코이드 유사체 DOCA의 펠렛의 임플란트, 및 음용수 중 1 %의 소듐 클로라이드의 제공을 조합하여 유도한다. 처리군 당 7-9 마리의 DOCA-염 랫트를 이 테스트에 이용한다. MAP에 관해 수득된 결과는 도 17 및 도 18에 요약되는데, 이 도면에서 각 데이터 지점은 6 시간 평균으로 제시된다.

[0343] Exforge HCT[®] 뿐만 아니라 아프로시텐탄 10 mg/kg 또는 스피로노락톤 300 mg/kg이 첨가되는 경우에, 혈압을 추가로 감소시켰다. 그러나, 아프로시텐탄은 스피로노락톤보다 더 큰 혈압 감소를 유도했다. MAP와 대조적으로, HR은 처리군들 중 임의의 처리군에서 영향받지 않았다.

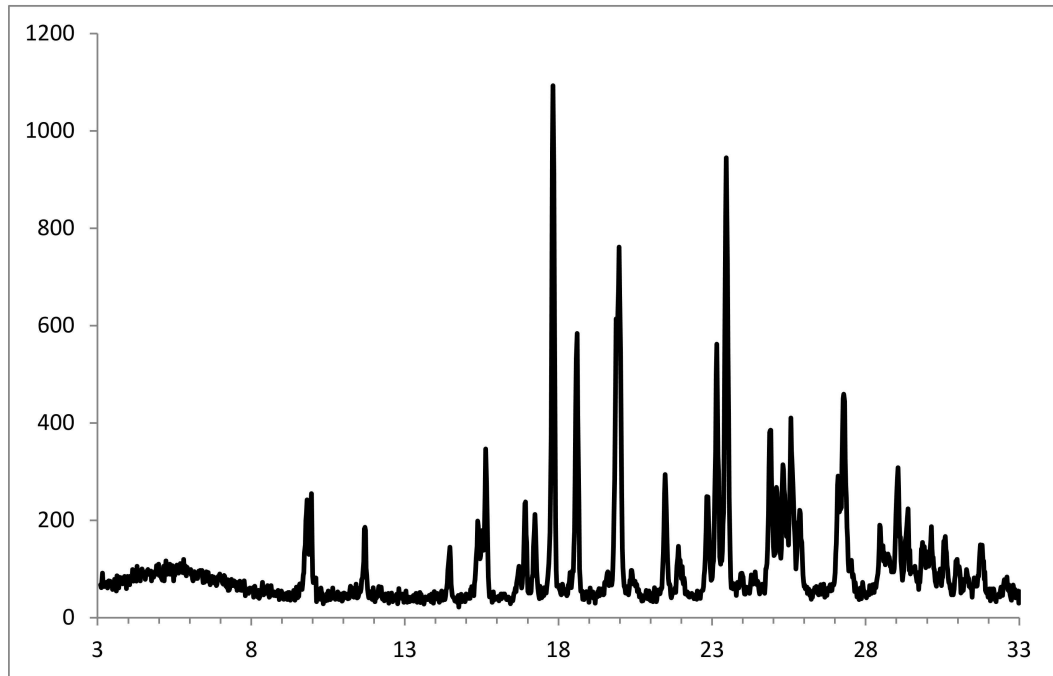
[0344] 실시예 P: 당뇨병성 신장 질환의 동물 모델에서의, 단독 또는 SGLT2 저해제와 병용된 ACT-132577의 효과

[0345] 단독으로 또는 SGLT2 저해제와 병용된 ACT-132577의 효과는 신장 손상이 있는 당뇨병 설치류 모델인 ZDF-1 랫트 (Su et al. *Am J Nephrol.* 2016 Nov; 44(5): 339-353) 와 같은 당뇨병성 신장 질환의 동물 모델에서 평가할 수 있다. 특히, 혈압, 혈당 및 혈액 HbA1c, 인슐린혈증 및 신장 손상에 대한 단독 또는 SGLT2 저해제와 병용된 ACT-132577의 효과를 조사할 수 있다. 신장 손상은 다음을 포함한다: 단백뇨, 대사 케이지 (metabolic cage) 를 통한 사구체 여과율의 측정, 바이오마커 (예, Kim-1), 소변 및 혈장 케톤체 및 크레아티닌, 신장의 말단 조직병리학적 검사 (사구체 손상, 혈관병증, 섬유증).

도면

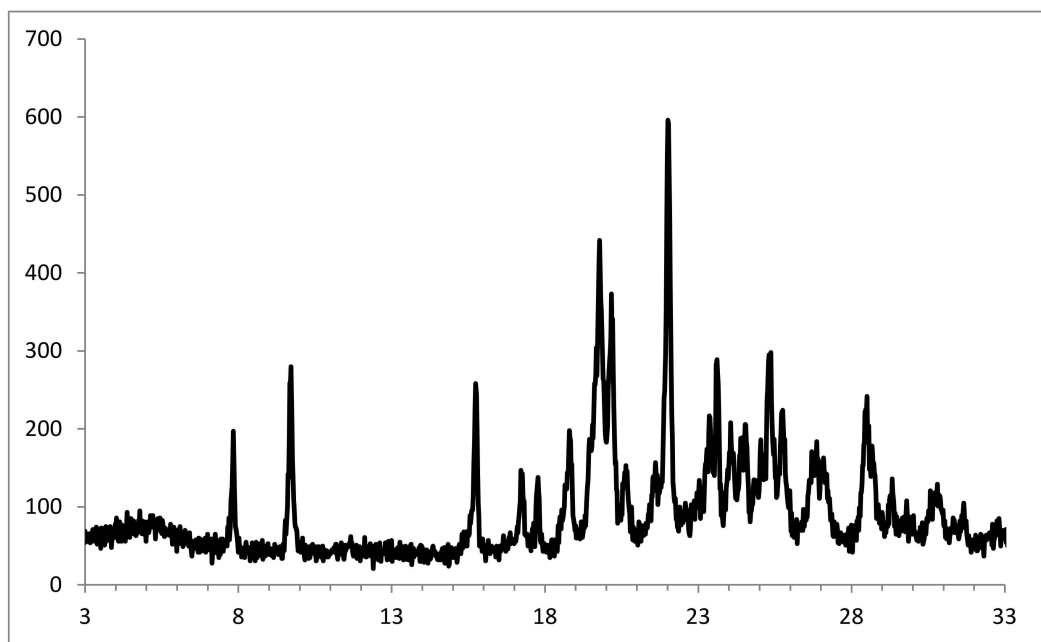
도면1

A 형

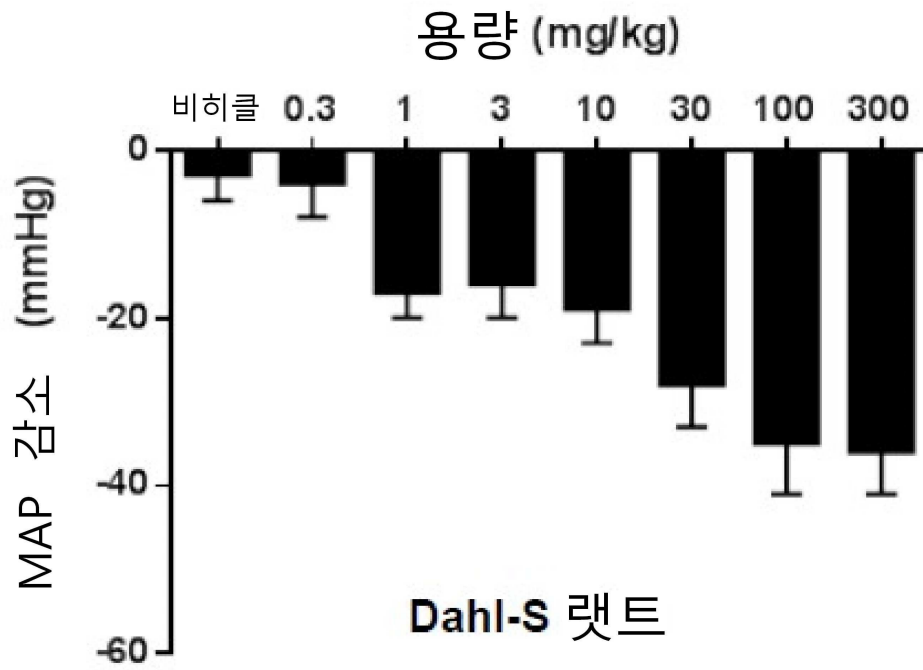


도면2

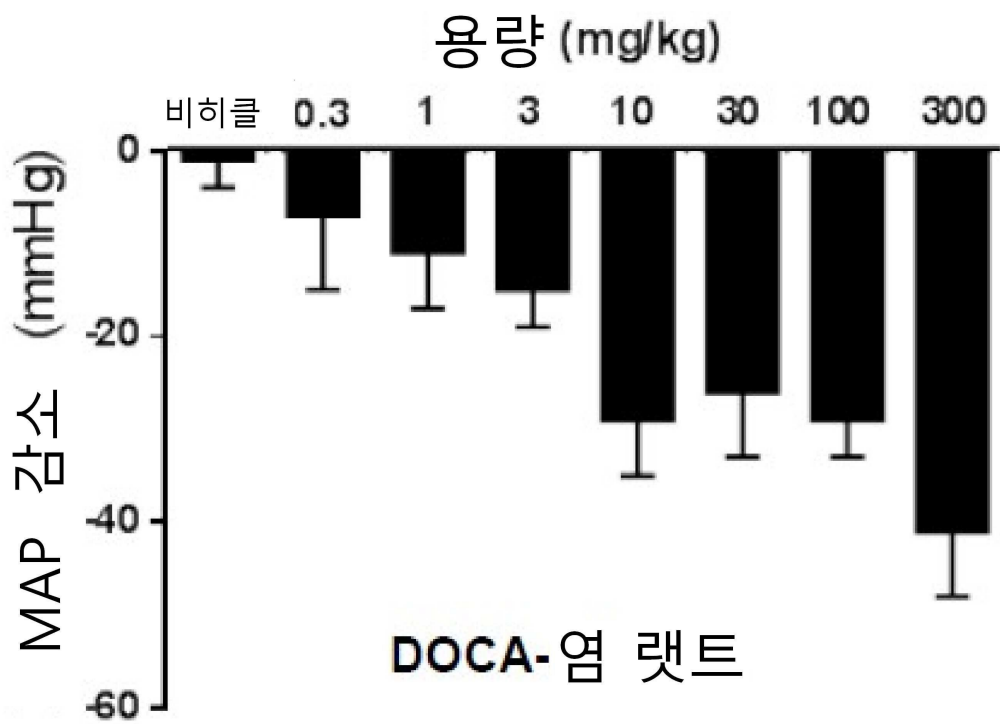
C 형



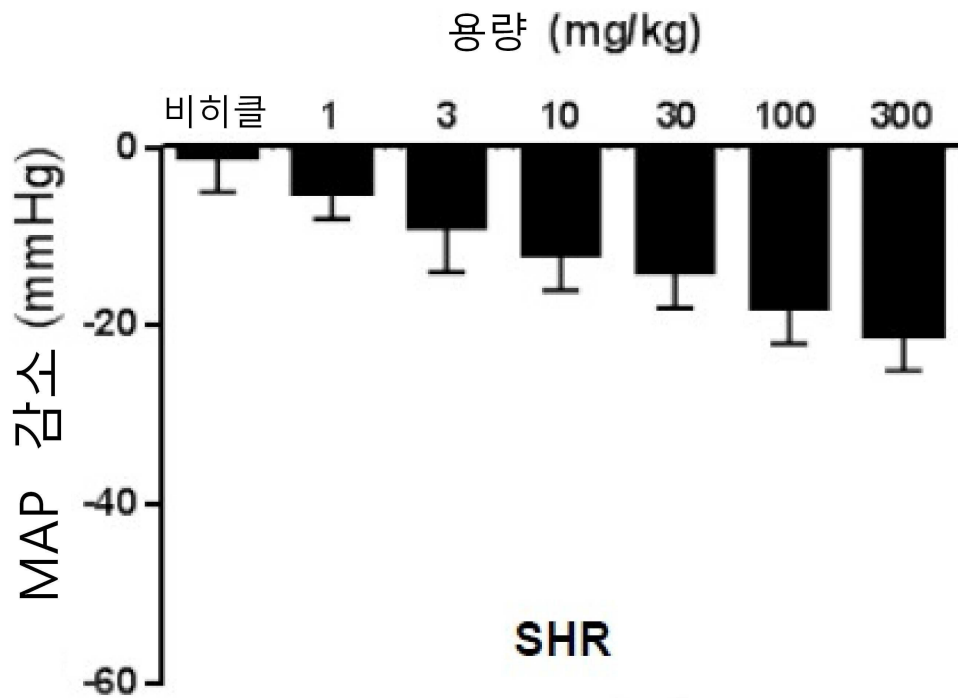
도면3



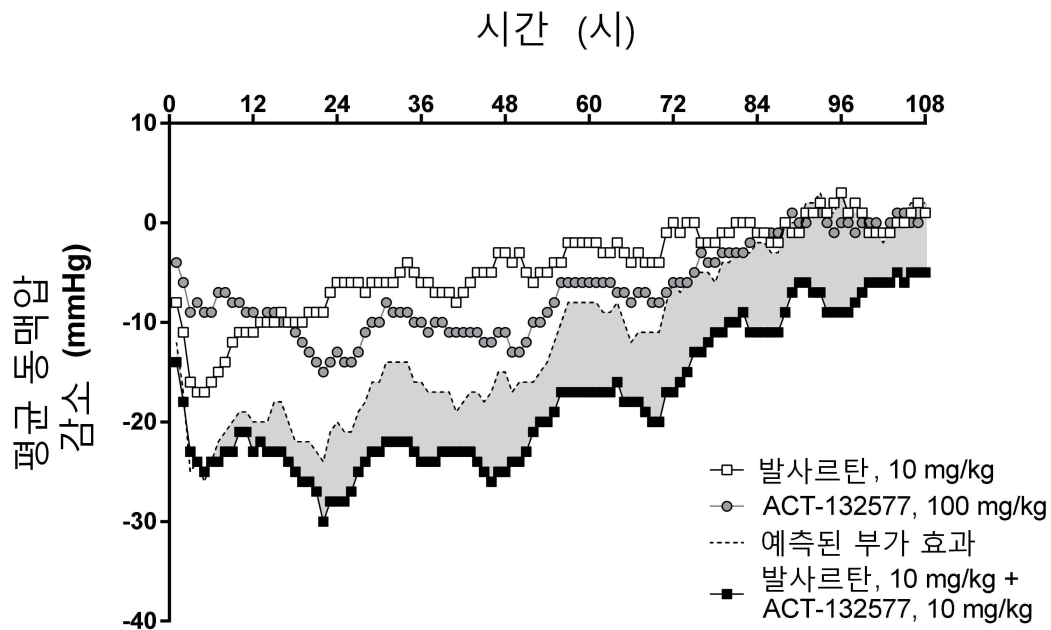
도면4



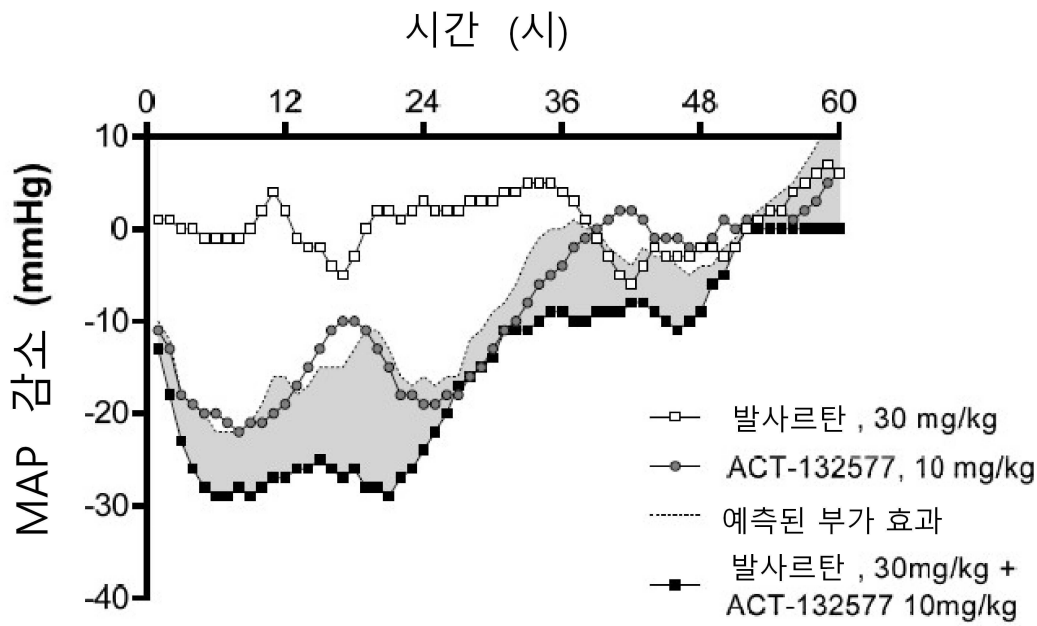
도면5



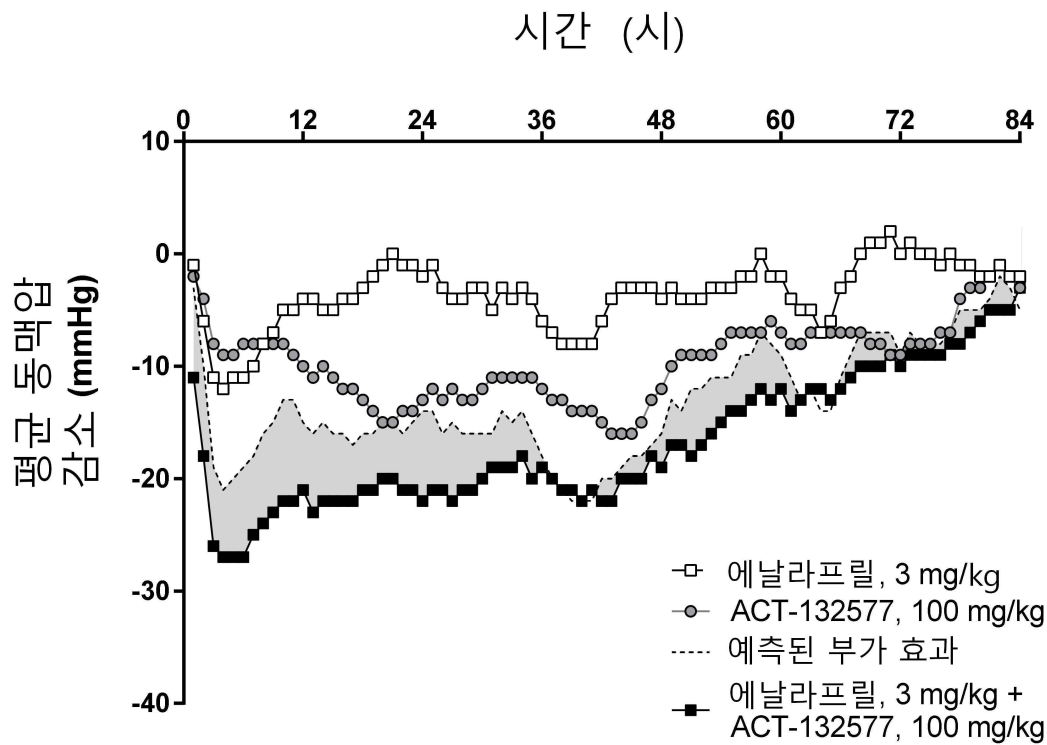
도면6



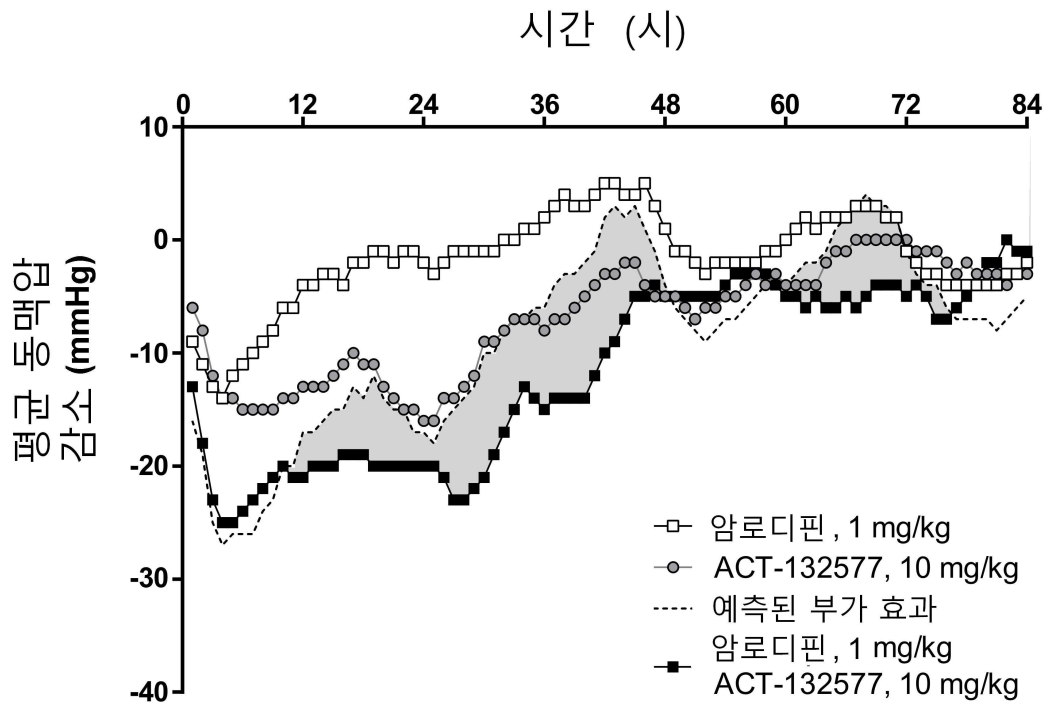
도면7



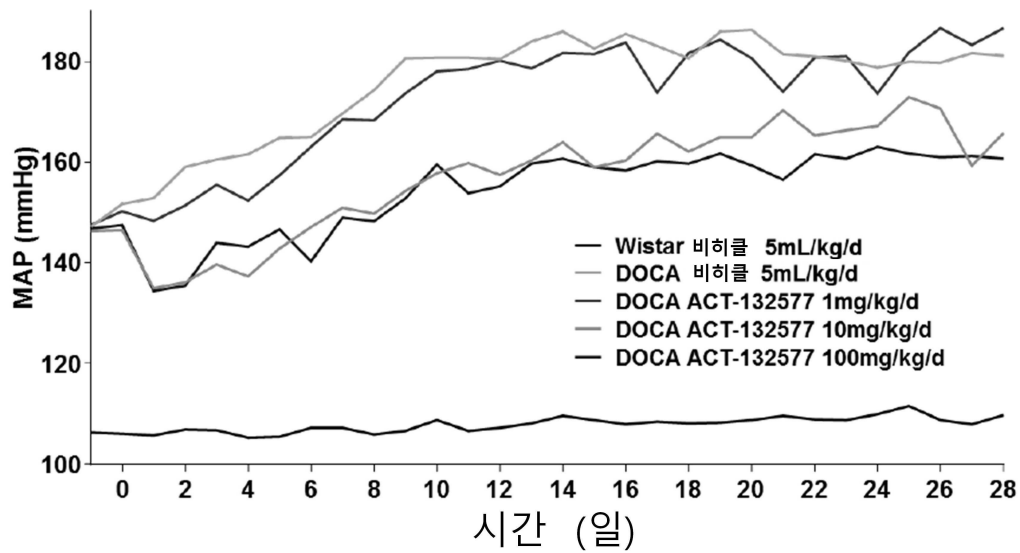
도면8



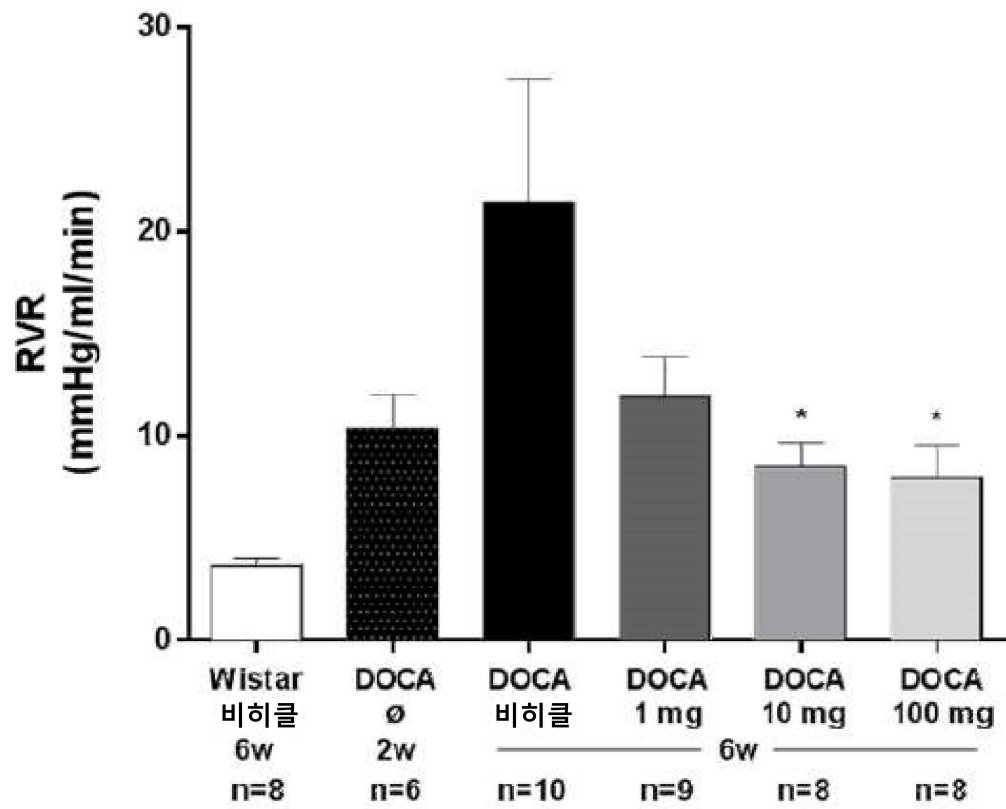
도면9



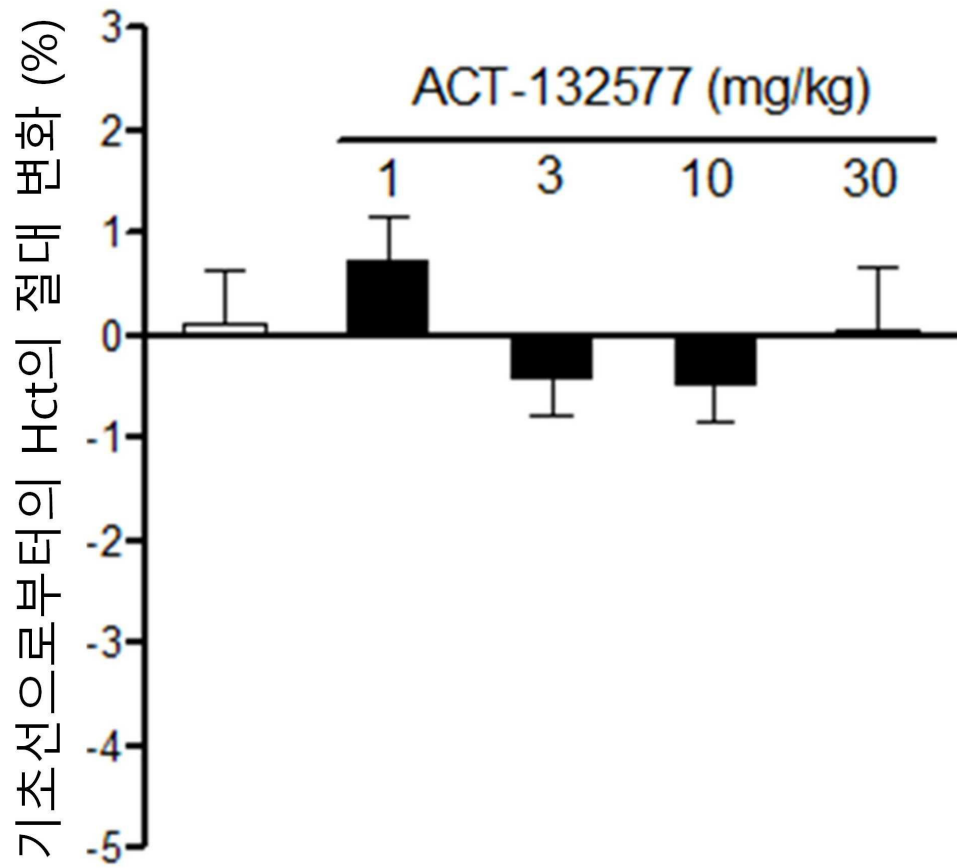
도면10



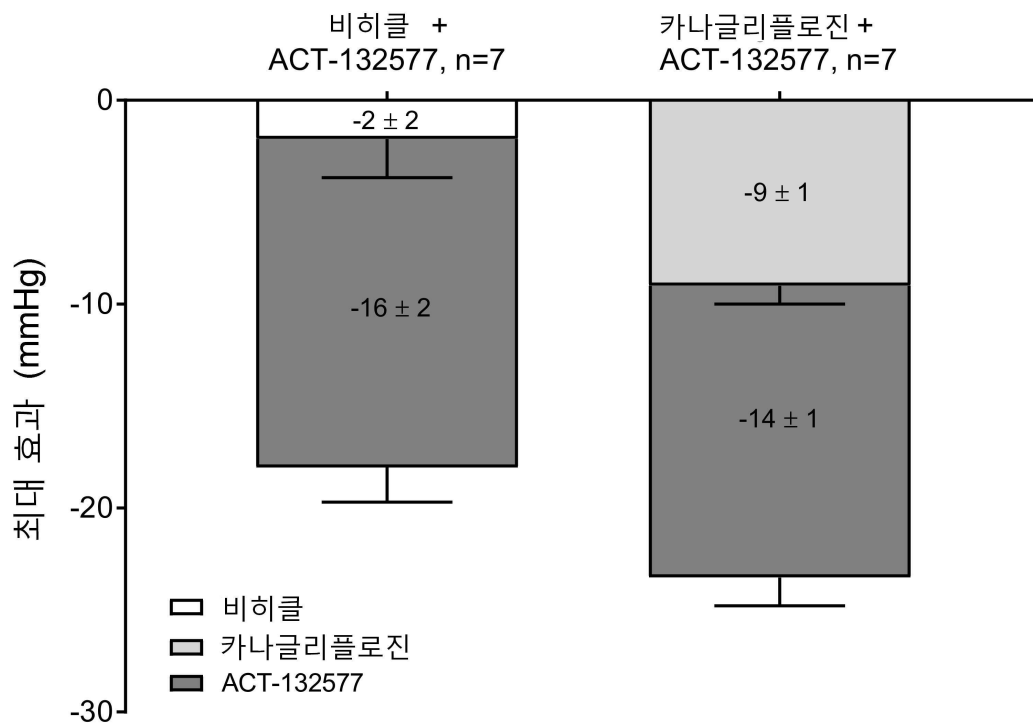
도면11



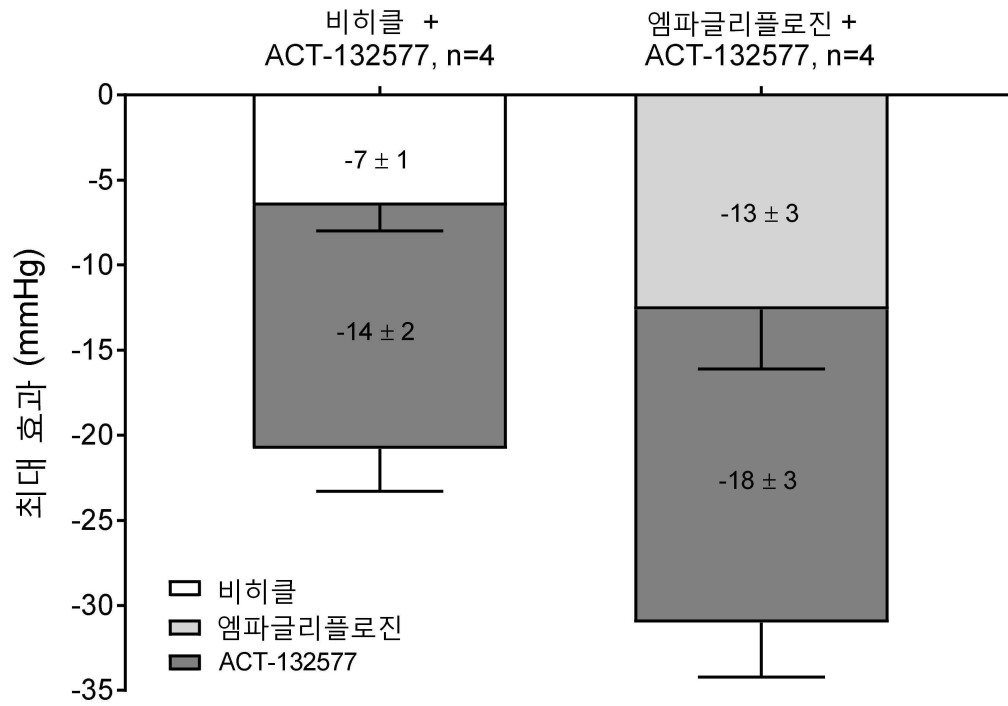
도면12



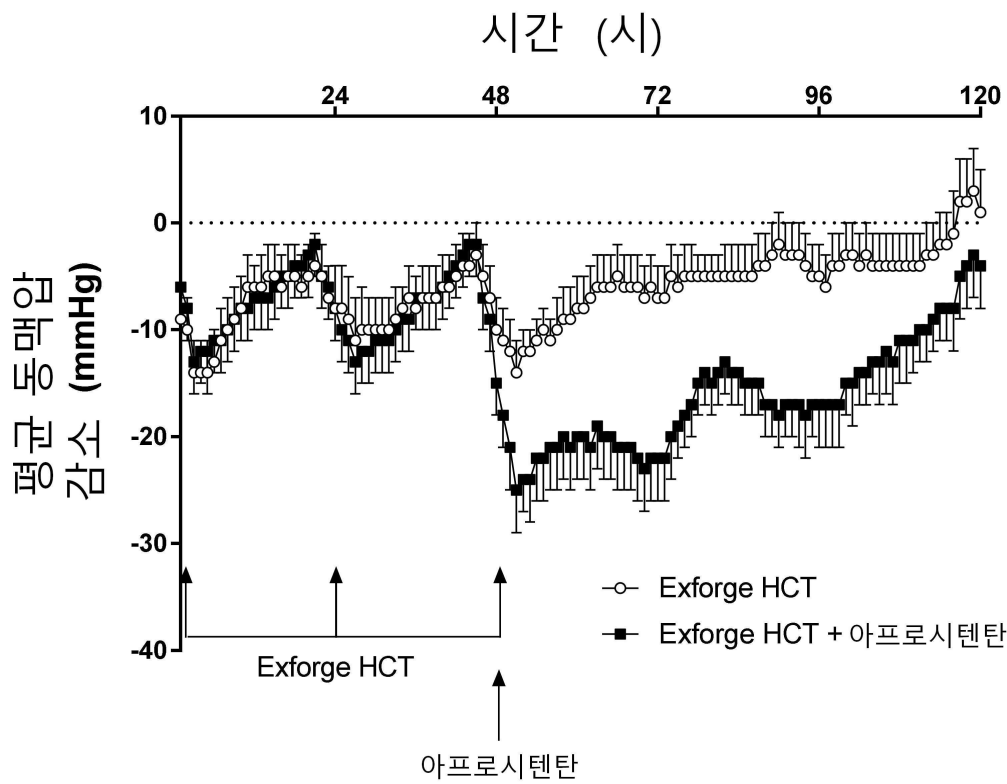
도면13



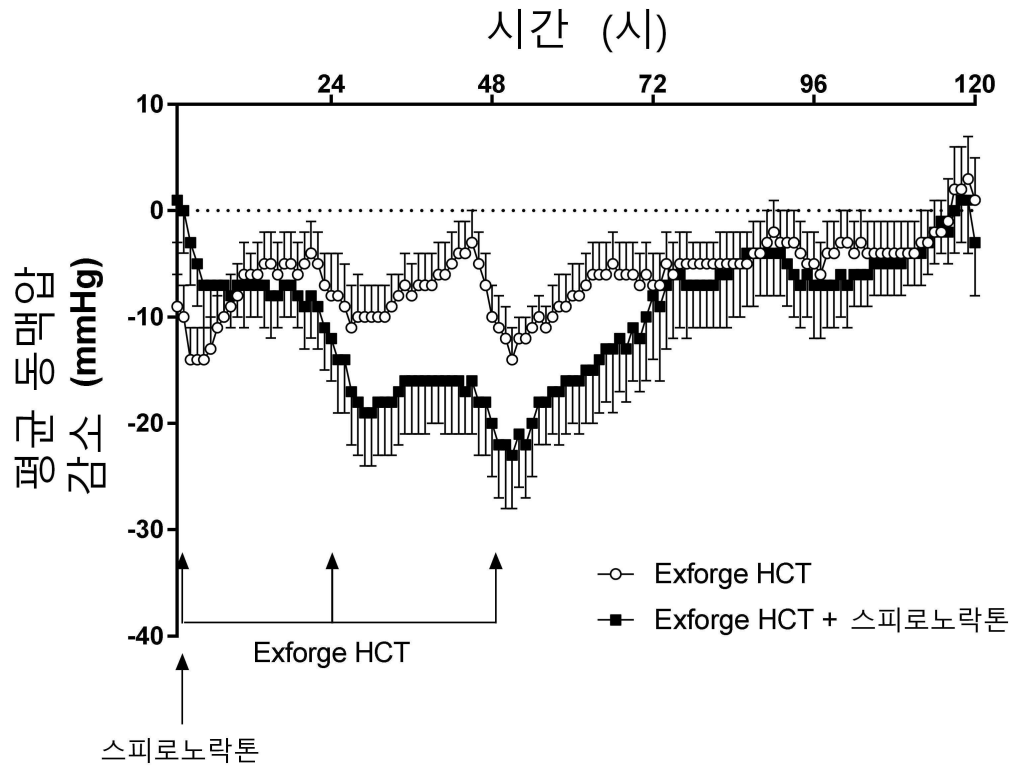
도면14



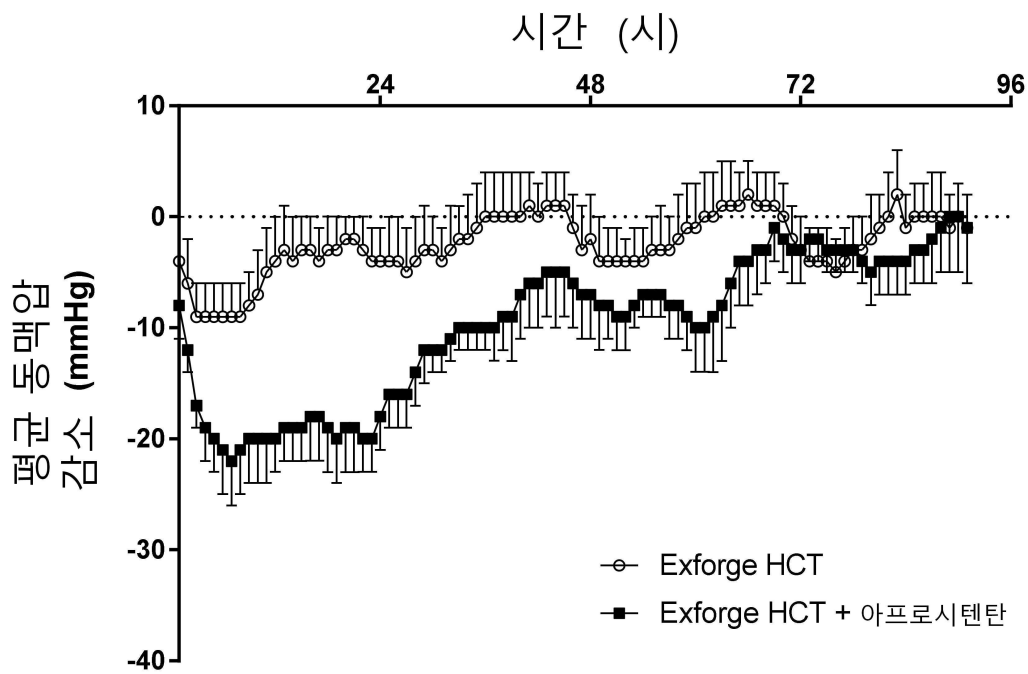
도면15



도면16



도면17



도면18

