



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117017985 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 10

(21) 申请号 202311094233.8

A61P 13/12 (2006.01)

(22) 申请日 2017.10.13

G07D 413/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/407,860 2016.10.13 US

62/423,079 2016.11.16 US

(62) 分案原申请数据

201780076280.6 2017.10.13

(71) 申请人 特拉维尔治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·科梅尔斯 A·施

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 何箴 顾云峰

(51) Int. Cl.

A61K 31/422 (2006.01)

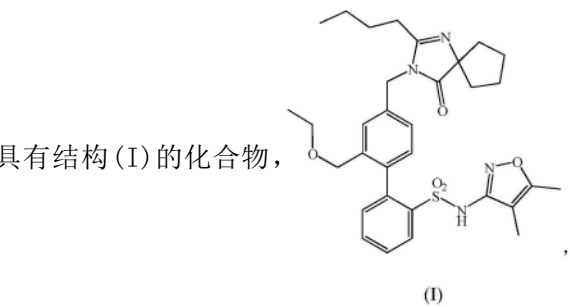
权利要求书4页 说明书40页 附图5页

(54) 发明名称

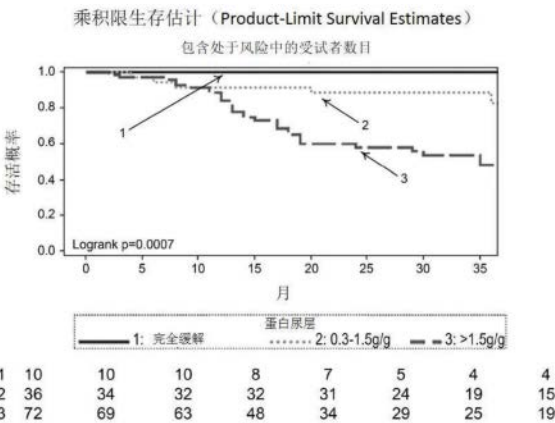
用于治疗肾脏疾病或病症的联苯磺酰胺化合物

(57) 摘要

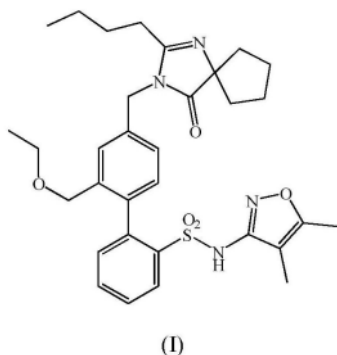
本发明涉及用于治疗肾脏疾病或病症的联苯磺酰胺化合物。提供了治疗方法,其包括施用



或其药学上可接受的盐,或施用包含结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。



1. 一种药物组合物,其包含具有结构(I)的化合物,

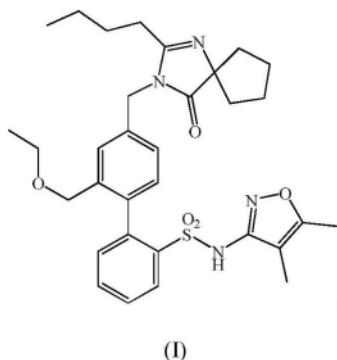


或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法中使用,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物

- (i) 所述药物组合物的量足以实现尿蛋白与肌酐(“UP/C”)比率小于或等于1.5g/g;
- (ii) 所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或
- (iii) 所述药物组合物的给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

2. 根据权利要求1所述的供使用的药物组合物,其中在施用期将所述药物组合物施用至所述受试者,所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g达所述施用期的至少一部分。

3. 一种药物组合物,其包含具有结构(I)的化合物,



或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在以下治疗方法中使用

- (i) 在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或
- (ii) 在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

4. 根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有或已具有大于1.5g/g的UP/C比率。

5. 根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中所述方法实现所述受试者的UP/C比率相对于所述受试者的基线UP/C比率降低至少40%。

6. 根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的8周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

7. 根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的

26周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

8. 根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的8个月内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

9. 根据权利要求2所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为8周。

10. 根据权利要求2所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为26周。

11. 根据权利要求2所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为8个月。

12. 根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约50mg/天至约1000mg/天。

13. 根据权利要求12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天至约800mg/天。

14. 根据权利要求12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天。

15. 根据权利要求12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约400mg/天。

16. 根据权利要求12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约800mg/天。

17. 根据权利要求1-11中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和(2)在所述初始施用后,以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述后续剂量大于所述初始剂量。

18. 根据权利要求17所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为400mg/天,且所述后续剂量为800mg/天。

19. 根据权利要求17所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为200mg/天,且所述后续剂量为400mg/天。

20. 根据权利要求19所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

21. 根据权利要求17-20中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述初始施用具有2周的持续时间。

22. 根据权利要求1-11中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求1-11中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求23所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

25. 根据权利要求1-11中任一项所述的供使用的药物组合物:

其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和(2)在所述初始施用后,以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述后续剂量大于所述初始剂量;并且所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

26.根据权利要求25所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为400mg/天,且所述后续剂量为800mg/天。

27.根据权利要求25所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为200mg/天,且所述后续剂量为400mg/天。

28.根据权利要求27所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

29.根据权利要求25-28中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述初始施用具有1-3周的持续时间。

30.根据权利要求1-11中任一项所述的供使用的药物组合物:

其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;并且

所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

31.根据权利要求1-11中任一项所述的供使用的药物组合物:

其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;并且

所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

32.根据权利要求31所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

33.根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中所述化合物具有结构(I)。

34.根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,还包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。

35.根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是与肾小球功能相关的病症。

36.根据任意前述权利要求所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)。

37.根据权利要求36所述的供使用的药物组合物,其中所述FSGS是原发性FSGS。

38.根据权利要求36所述的供使用的药物组合物,其中所述FSGS是继发性FSGS。

39.根据权利要求36所述的供使用的药物组合物,其中所述FSGS是遗传性FSGS。

40.根据权利要求1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是IgA肾病。

41.根据权利要求1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是特发性膜性肾病(IMN)。

42. 根据权利要求1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是糖尿病性肾病。

43. 根据权利要求1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是Alport综合征。

44. 根据权利要求1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是狼疮性肾炎。

用于治疗肾脏疾病或病症的联苯磺酰胺化合物

[0001] 本申请是申请号为202210441043.8、申请日为2017年10月13日、发明名称为“用于治疗肾脏疾病或病症的联苯磺酰胺化合物”的中国发明专利申请的分案申请,申请号为202210441043.8的申请是申请号为201780076280.6、申请日为2017年10月13日、发明名称为“用于治疗肾脏疾病或病症的联苯磺酰胺化合物”的中国发明专利申请的分案申请,申请号为201780076280.6的申请为国际申请号为PCT/US2017/056538的国家阶段申请,该国际申请要求2016年10月13日提交的申请号为62/407,860和2016年11月16日提交的申请号为62/423,079的美国临时申请的优先权,其全文内容在此以引用方式并入本文。

背景技术

技术领域

[0002] 本公开涉及作为血管紧张素和内皮素受体双重拮抗剂的联苯磺酰胺化合物在治疗肾脏疾病或病症(例如局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS))中的用途。

[0003] 相关技术描述

[0004] 血管紧张素II(AngII)和内皮素-1(ET-1)是目前已知的两种最有效的内源性血管活性肽,并且被认为在控制与多种疾病(包括糖尿病肾病、心力衰竭、以及慢性或持续升高的血压)相关的血管张力和病理组织重塑中发挥作用。阻断AngII活性的血管紧张素受体阻断剂(ARB)已被用于治疗糖尿病肾病、心力衰竭、慢性或持续升高的血压。此外,越来越多的数据证明了ET受体拮抗剂(ERAs)在阻断ET-1活性方面的潜在治疗益处。

[0005] 据信AngII和ET-1在血压控制和病理组织重塑中共同工作。例如,ARB不但阻断AngII对其受体的作用,而且还限制ET-1的产生。类似地,ERA阻断ET-1活性并抑制AngII的产生。因此,同时阻断AngII和ET-1活性可能比单独阻断任一种物质提供更好的效力。

[0006] 在人类慢性或持续升高的血压的大鼠模型中,已经显示ARB和ERA的组合产生协同效应。此外,虽然ARB是糖尿病肾病患者的标准治疗,但是在2期临床开发中已经报道了共同施用ERA的改善功效。

[0007] 局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)是一种影响肾脏的罕见疾病。FSGS患者表现出肾脏肾小球瘢痕。肾小球过滤血液并去除水和一些毒素,产生尿液并在血液中留下蛋白质。FSGS患者肾小球的瘢痕形成与蛋白质渗漏到尿液中(而不是留在血液中)有关,这种情况称为蛋白尿。蛋白尿导致体液积聚在体内。另外,长期蛋白尿可能导致肾脏损害和肾功能障碍。FSGS分为原发性(或“特发性”)、继发性或遗传性。原发性FSGS没有已知的病因。继发性FSGS可能由肾脏质量减少引起,包括可能与以下内容相关的肾脏质量减少:低出生体重;膀胱输尿管反流;肥胖;药物;感染(包括HIV感染);或全身性疾病如糖尿病、镰状细胞性贫血和狼疮。目前没有经批准的FSGS治疗方法。如果FSGS未经治疗,则可能经五至十年后导致终末期肾病(ESRD)。

[0008] 除FSGS外,以肾小球损伤为特征的其他肾脏疾病或病症包括IgA肾病和特发性膜性肾病。IgA肾病,也称为Berger病,是由肾脏中免疫球蛋白A(IgA)的累积所引起的。肾脏中

IgA的存在可能导致炎症、肾脏肾小球受损和肾功能受损,包括蛋白尿。在某些情况下,IgA肾病患者会进展为ESRD。

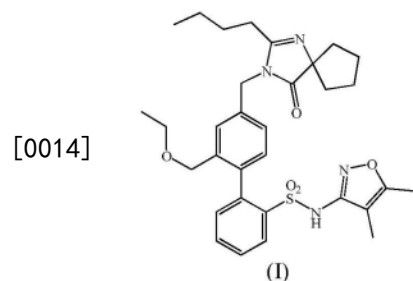
[0009] 特发性膜性肾病(IMN)的特征在于肾脏肾小球的炎症和增厚,并且其是与肾病综合征相关的最常见的肾小球疾病。与FSGS和IgA肾病相似,IMN的特征也在于蛋白尿,并且在一些患者中,其也可能进展为ESRD(参见Schieppati等,N.Engl.J.Med.329(2):85-89,1993)。

[0010] 对于以蛋白尿为特征的肾病,蛋白尿的减少可能与改善的结果相关。例如,蛋白尿的完全或部分缓解与IMN患者中的长期积极正向结果相关(Schieppati等,1993;Fervenza等,Clin.J.Am.Soc.Nephrol.3:905-919,2008)。目前用于减少蛋白尿的方法包括施用降低高血压、降低高胆固醇、从体内除去多余液体或抑制免疫系统的类固醇或药物。例如,FSGS患者可以用类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)和血管紧张素转换抑制剂(ACE)治疗以降低蛋白尿(参见例如Cameron,Nephrol.Dial.Transplant.18(Suppl.6):vi45-vi51,2003),但此类疗法通常对减少蛋白尿无效(Kiffel等,Adv.ChronicKidneyDis.18(5):332-338,2011)。内皮素受体拮抗剂(ERA)已显示出在糖尿病肾病的临床试验中降低蛋白尿(Mann等,J.Am.Soc.Nephrol.21(3):527-535,2010;Kohan等,J.Am.Soc.Nephrol.22(4):763-772,2011),并且推测其在FSGS中有效(Barton,Biochimica et Biophysica Acta 1802:1203-1213.2010)。

[0011] 因此,仍然需要用于治疗各种肾脏疾病或病症(例如FSGS、IgA肾病和IMN)的组合物和方法。

[0012] 简述

[0013] 在一些实施方式中,本发明涉及药物组合物,其包含具有结构(I)的化合物,

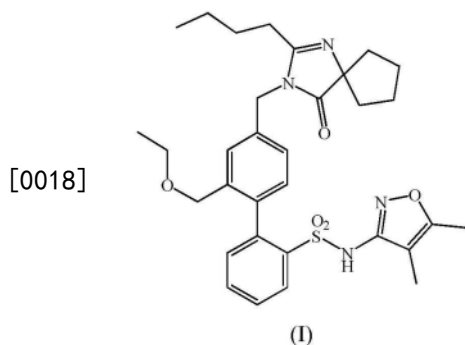


[0015] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法中使用,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物:(i)所述药物组合物的量足以实现尿蛋白与肌酐(“UP/C”)比率小于或等于1.5g/g;(ii)所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或(iii)所述药物组合物的给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0016] 在一些实施方式中,本发明涉及包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物在以下治疗方法中使用:(i)在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或(ii)在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

[0017] 在一些实施方式中,本发明涉及在有此需要的受试者中治疗肾病或病症的方法,

所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物,



[0019] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物的量足以实现尿蛋白与肌酐(UP/C)比率小于或等于1.5g/g。

[0020] 在一些另外的实施方式中,提供了在有此需要的受试者中治疗肾脏疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0021] 在一些另外的实施方式中,本发明涉及在有此需要的受试者中治疗肾脏疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物的给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0022] 在一些另外的实施方式中,本发明涉及在有此需要的受试者中治疗肾脏疾病或病症的方法,所述方法包括在施用期向所述受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g达所述施用期的至少一部分。

[0023] 在一些另外的实施方式中,本发明涉及在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物的量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0024] 在一些另外的实施方式中,本发明涉及在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g的方法,其包括向所述受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述药物组合物的量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

[0025] 参考以下详细描述,本发明的这些和其他方面将变得显而易见。本文公开的所有参考文献均通过引用整体并入本文(如同每个参考文献单独地并入)。

[0026] 附图简述

[0027] 图1A. 对于NEPTUNE数据(n=118),蛋白尿层以及随后的终末期肾病(ESRD)进展或估算的肾小球滤过率(eGFR)降低40%。y轴显示显示出完全缓解(UP/C比率小于0.3g/g;蛋白尿层“1”)、蛋白尿水平为0.3至1.5g/g(蛋白尿层“2”)或蛋白尿水平大于1.5g/g(蛋白尿层“3”)的患者的存活概率。x轴显示以月为单位的时间。

[0028] 图1B. 对于FSGS-CT数据(n=109),蛋白尿层以及随后的ESRD进展或eGFR降低40%。y轴显示显示出完全缓解(UP/C比率小于0.3g/g;蛋白尿层“1”)、蛋白尿水平为0.3至

1.5g/g(蛋白尿层“2”)或蛋白尿水平大于1.5g/g(蛋白尿层“3”)的患者的存活概率。x轴显示以月为单位的时间。

[0029] 图2.用司巴森坦治疗的患者(所有剂量组;n=64)和用厄贝沙坦治疗的患者(n=32)的UP/C比率自基线的降低。几何最小二乘均值降低;来自协方差分析的p值。

[0030] 图3.用司巴森坦治疗的患者(200mg/天和400mg/天剂量组;n=51)和用厄贝沙坦治疗的患者(n=25)的UP/C比率自基线的降低。几何最小二乘均值降低;来自协方差分析的p值。

[0031] 图4.对于所有司巴森坦剂量组,使用推算数据对UP/C比率进行意向治疗分析。几何最小二乘均值降低;来自协方差分析的p值;基于完整数据集进行分析。

[0032] 图5.对于用司巴森坦治疗的患者(所有剂量组;n=64)和用厄贝沙坦治疗的患者(n=32),具有改良的部分缓解(UP/C比率 $\leq$ 1.5g/g且UP/C比率降低 $>40\%$)的患者的百分比。几何最小二乘均值降低;来自协方差分析的p值。

[0033] 图6A.在开放标签期间(从8周至48周),在持续接受司巴森坦的患者中,实现UP/C比率 $\leq$ 1.5g/g且UP/C比率自基线降低 $>40\%$ 的患者的百分比。开放标签期的基线被定义为开放标签司巴森坦治疗开始前的双盲期中的最后一次观察(第8周观察)。◆=第8周的24小时UP/C比率测量;●=16周至48周的第一次晨尿(现场测量)的UP/C比率。

[0034] 图6B.在开放标签期间(从8周至48周),在从用厄贝沙坦治疗转为用司巴森坦治疗的患者中,实现UP/C比率 $\leq$ 1.5g/g且UP/C比率自基线降低 $>40\%$ 的患者的百分比。开放标签期的基线被定义为开放标签司巴森坦治疗开始前的双盲期中的最后一次观察(第8周观察)。◆=第8周的24小时UP/C比率测量;●=16周至48周的第一次晨尿(现场测量)的UP/C比率。

[0035] 图7.用厄贝沙坦治疗的患者(n=32)和用司巴森坦治疗的患者(n=64)的血压(收缩压:“SBP”;舒张压:“DBP”)。

[0036] 图8.用厄贝沙坦治疗的患者(n=32)和用司巴森坦治疗的患者(n=64)的估算的肾小球滤过率(eGFR)。

[0037] 详细描述

[0038] 本公开一般性地涉及作为血管紧张素和内皮素受体双重拮抗剂的联苯磺酰胺化合物在治疗肾脏疾病或病症中的用途,所述肾脏疾病或病症例如局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)、IgA肾病和特发性膜性肾病(IMN)。

[0039] 在以下描述中,阐述了某些具体细节以便提供对本发明的各种实施方式的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实践本发明。

[0040] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同。如本文所用,某些术语可具有以下定义的含义。

[0041] 除非上下文另有要求,否则在整个说明书和权利要求书中,词语“包含”及其变体,例如“含有”等,应以开放的、包含性的意义解释,即“包含但不限于”。

[0042] 如说明书和权利要求书中所用,“包括”及其变体,例如“涵盖”等,应以开放的、包含性的含义来解释;即,其相当于“包括但不限于”。如本文所用,术语“包括”和“具有”同义使用,其术语和变体旨在解释为非限制性的。

[0043] 如本文所用,短语“例如”是指非限制性实例。

[0044] 贯穿本说明书对“一个/种实施方式”或“一实施方式”的引用意味着结合该实施方式描述的特定特征、结构或特性被包括在本发明的至少一个实施方式中。因此,在本说明书各个地方出现的短语“在一个/种实施方式中”或“在一实施方式中”不一定都指的是同一实施方式。此外,特定特征、结构或特性可以在一个或多个实施方式中以任何合适的方式组合。

[0045] 如说明书和权利要求书中所用,“一”、“一个/种”和“该”的单数形式包括了复数指代,除非上下文另有明确说明。例如,术语“一细胞”包括多个细胞,包括其混合物。类似地,除非上下文另有明确规定,否则使用“一化合物”用于治疗或制备如本文所述的药物的用途包括使用一种或多种本发明化合物进行此种治疗或制备。

[0046] 替代方案(例如,“或”)的使用应理解为意指替代方案中的一个、两个或其任何组合。

[0047] “任选的”或“任选地”是指随后描述的情况事件可能发生或可能不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的实例和所述事件或情况不发生的实例。

[0048] 如本文所用,“约”和“大约”通常是指在给定测量的性质或精度的情况下测量量的可接受的误差程度。典型的和示例性的误差程度可以是在给定的值或值范围的20%、10%或5%之内。或者,并且特别是在生物体系中,术语“约”和“大约”可以表示在给定值的数量级内的值,可能在给定值的5倍或2倍内的值。当没有明确说明时,术语“约”和“大约”意指等于一个值,或者在该值的20%之内。

[0049] 如本文所用,数值量精确到反映在所报告的有效数字数中的程度。例如,值0.1应理解为0.05至0.14。作为另一实例,值的区间0.1至0.2包括0.05至0.24的范围。

[0050] 具有结构(I)的化合物形成盐,这些盐也在本公开的范围。除非另有说明,否则提及本文中具有结构(I)的化合物应理解为包括提及其盐。本文所用的术语“盐”表示与无机或有机酸和无机或有机碱形成的酸性或碱性盐。另外,由于具有结构(I)的化合物含有碱性部分和酸性部分二者,可以形成两性离子(“内盐”),且其包括在如本文所用的术语“盐”中。药学上可接受的(即,无毒的、生理学上可接受的)盐是优选的,尽管其他盐可以有用的,例如在制备过程中可以使用的分离或纯化步骤中。具有结构(I)的化合物的盐可以通过例如使具有结构(I)的化合物与一定量的酸或碱(例如等量)在诸如盐沉淀的介质中或在水性介质中反应,然后冷冻干燥而形成。

[0051] 术语“药学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐。

[0052] 还考虑了具有结构(I)的化合物的前药和溶剂化物。术语“前药”表示这样的化合物:其在施用至受试者后,通过代谢或化学过程进行化学转化,得到具有结构(I)的化合物或其盐或溶剂化物。具有结构(I)的化合物的溶剂化物可以是水合物。还考虑了任何互变异构体。

[0053] 通常,结晶作用产生具有结构(I)的化合物或其盐的溶剂化物。如本文所用,术语“溶剂化物”是指包含一个或多个如本文公开的化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。在一些实施方式中,溶剂是水,在这种情况下,溶剂化物是水合物。或者,在其他实施方式中,溶剂是有机溶剂。因此,本公开的化合物可以作为水合物存在,包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。在一些实施方式中,本文公开的化合物可以是真正的溶剂化物,而在其他情况下,本文公开的化合物仅保

留外来水或者是水与一些外来溶剂的混合物。

[0054] 本文公开的发明还意在包括所公开化合物的体内代谢产物。此类产物可能源于例如主要由于酶促过程所引起的所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等。因此，本发明包括通过如下方法产生的化合物：该方法包括向哺乳动物施用本发明化合物达足以产生其代谢产物的一段时间。此类产物通常通过如下方式：以可检测的剂量向动物（例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人）施用放射性标记的本发明化合物，允许有足够的时间进行代谢，并从尿液、血液或其他生物样本中分离其转化产物。

[0055] “稳定的化合物”和“稳定的结构”旨在是指化合物足够稳固，能够从反应混合物中分离达到有用的纯度，并配制成有效的治疗剂。

[0056] 术语“受试者”是指哺乳动物，例如家养宠物（例如，狗或猫）或人。优选地，受试者是人。

[0057] 短语“有效量”是指当施用至受试者或患者以用于治疗疾病时，足以实现这种对疾病的治疗的量。

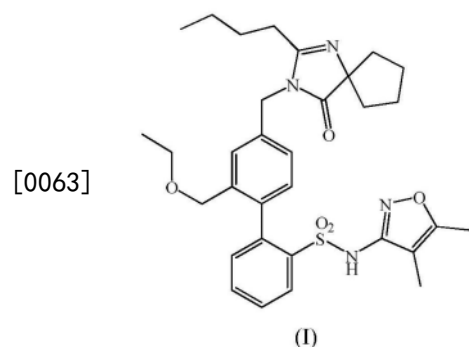
[0058] 术语“剂量单位形式”是药物产品的形式，其包括但不限于药物产品在市场上销售使用的形式。实例包括丸剂、片剂、胶囊剂、以及液体溶液剂和混悬剂。

[0059] “治疗”包括 (1) 抑制经历或显示疾病的病态或总症状的受试者或患者中的疾病（例如，阻止病态或总症状的进一步发展）；或 (2) 改善经历或显示疾病的病态或总症状的受试者或患者中的疾病（例如，逆转病态或总症状）；或 (3) 在经历或显示疾病的病态或总症状的受试者或患者中实现疾病的任何可测量的减少。

[0060] 另外的定义在整个本公开中进行了阐述。

[0061] 化学化合物及制备方法

[0062] 本公开一般性地涉及作为血管紧张素和内皮素受体双重拮抗剂的联苯磺酰胺化合物的用途。特别地，本公开涉及联苯磺酰胺化合物，例如具有结构 (I) 的化合物，

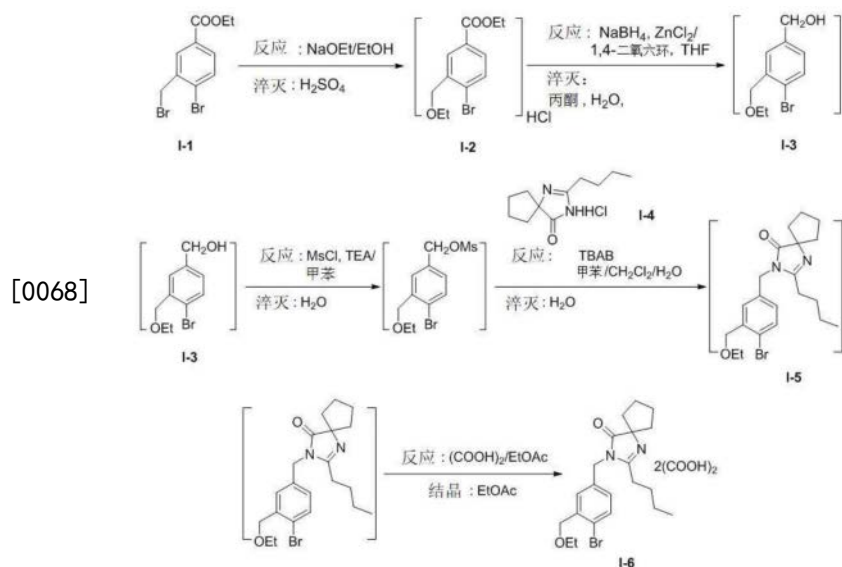


[0064] 及其药学上可接受的盐。具有结构 (I) 的化合物也称为司巴森坦 (sparsentan)。具有结构 (I) 的化合物是选择性的双重作用受体拮抗剂，对内皮素 (A 型) 受体 (“ET_A”受体) 和血管紧张素 II 受体 (1 型) (“AT₁”受体) 具有亲和力 (Kowala 等, JPET309:275-284, 2004)。

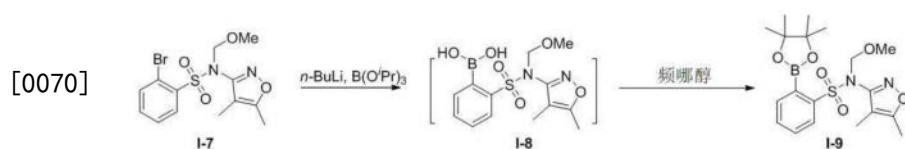
[0065] 具有结构 (I) 的化合物可以通过如下方案 I 中所示的那些方法制备。溶剂、温度、压力和其他反应条件可以由本领域普通技术人员所选择。

[0066] 方案 I

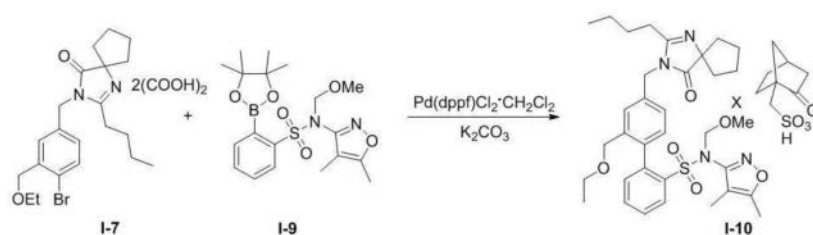
[0067] 部分 1



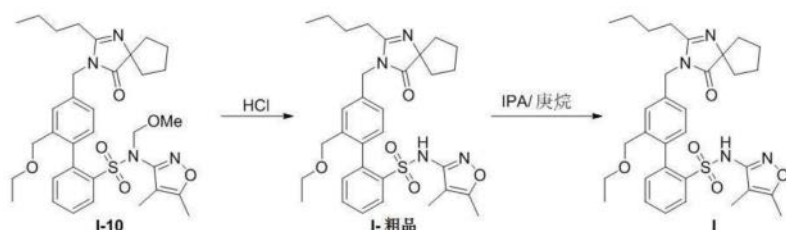
[0069] 部分2



[0071] 部分3



[0072]



[0073] 部分1: 4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸乙酯(I-1)可以用乙醇钠的乙醇溶液处理以提供4-溴-3-(乙氧基甲基)苯甲酸乙酯(I-2)。可以通过加入硼氢化钠和氯化锌的1,4-二氧六环/THF溶液而将4-溴-3-(乙氧基甲基)苯甲酸乙酯转化为(4-溴-3-(乙氧基甲基)苄基)甲醇(I-3)。采用甲磺酰氯(MsCl)将(4-溴-3-(乙氧基甲基)苄基)甲醇转化为甲磺酸苄酯,然后其在四丁基溴化铵(TBAB)的存在下偶联至2-丁基-1,3-二氮杂螺[4,4]壬-1-烯-4-酮酸盐(I-4)以形成3-(4-溴-3(乙氧基甲基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4,4]壬-1-烯-4-酮(I-5)。通过结晶分离倒数第二中间体以形成3-(4-溴-3(乙氧基甲基)苄基)-2-丁基-1,3-二氮杂螺[4,4]壬-1-烯-4-酮草酸(I-6)。

[0074] 部分2: 将2-溴-N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)苯磺酰胺(I-7)与

硼酸三异丙酯/正丁基锂/四氢呋喃反应以形成(2-(N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)苯基)硼酸(I-8)。(2-(N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)氨磺酰基)苯基)硼酸与频哪醇反应得到倒数第二中间体-2,N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-N-(甲氧基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯磺酰胺(I-9)。

[0075] 部分3:在氮气下,将I-7悬浮在甲苯/碳酸钾溶液中。除去水相。向溶剂相中加入I-9、碳酸钾溶液和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷复合物。将反应混合物加热并混合。除去溶剂相并装入三聚硫氰酸和活性炭。将反应混合物在室温下搅拌,然后冷却。然后过滤碳并用甲苯反复洗涤。将合并的滤液通过蒸馏浓缩,并装入异丙醇(IPA)。通过反复蒸馏和添加IPA而从溶液中除去甲苯。将樟脑磺酸、正庚烷和晶种装入溶液中。将所得悬浮液过滤并干燥以分离4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-N-(甲氧基甲基)-[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺樟脑磺酸(I-10)。然后在室温下用乙醇/水中的浓盐酸处理I-10,以除去甲氧基甲基保护基团,得到粗产物(I-粗品)。然后通过用异丙醇和正庚烷结晶纯化及分离粗产物(I-粗品),以提供式I化合物,4'-((2-丁基-4-氧代-1,3-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基)-N-(4,5-二甲基异噁唑-3-基)-2'-(乙氧基甲基)-[1,1'-联苯基]-2-磺酰胺。

[0076] 另外,具有结构(I)的化合物可以通过美国专利申请公开号US 2015/0164865 A1和美国专利号US 6,638,937 B2中所述的方法而制备。

[0077] 药物组合物及使用方法

[0078] 在一个实施方式中,本公开涉及药物组合物的施用,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。本文所用的术语“药物组合物”是指包含活性成分与药学上可接受的赋形剂的组合物。药物组合物可用于促进活性成分向生物体的施用。本领域存在多种施用化合物的技术,例如口服、注射、气溶胶、肠胃外和局部施用。药物组合物可以通过例如使化合物与无机或有机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等)反应而获得。如本文所用,术语“生理学上可接受的赋形剂”是指生理学和药学上合适的无毒和无活性的材料或成分,其不干扰活性成分的活性,其包括任何已被美国食品药品监督管理局批准可用于人类或家养动物的佐剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。在一些实施方式中,药物组合物可以如下所述进行配制。另外,通过施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物来治疗疾病或病症的方法也在本公开的范围。

[0079] 在一个实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗与内皮素水平升高和/或AngII水平升高相关的病症,以及治疗内皮素依赖性血管紧张素II依赖性病症。因此,在一个具体实施方式中,提供了治疗内皮素依赖性血管紧张素II依赖性病症的方法,其包括向有此需要的受试者施用包含有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0080] 在另一个实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于减少蛋白尿。如本文所用,“蛋白尿”是指尿液含有异常量的蛋白质(即,尿蛋白排泄量大于300mg/天)的病症。尿蛋白与肌酐酞(“UP/C”)比率提供了尿液样品中相对于肌酐酞量的总尿蛋白量的测量值(例如,尿液(d1)中1g蛋白质除以尿液(d1)中1g肌酐酞=UP/C比率为1)。

如本文所用,UP/C比率大于0.3g/g表示是蛋白尿。在一个具体实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于将蛋白尿减少至小于或等于1.5g/g的水平。

[0081] 在一个实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗肾脏疾病或病症。

[0082] 在另外的实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗与肾、肾小球和肾小球系膜细胞功能相关的疾病,包括急性(如缺血性、肾毒性或肾小球肾炎)和慢性(如糖尿病、高血压或免疫介导的)肾衰竭、糖尿病肾病、肾小球损伤、继发于老龄或与透析有关的肾损伤、肾硬化(特别是高血压性肾硬化)、肾毒性(包括与成像和造影剂有关,以及与环孢菌素有关的肾毒性)、肾缺血、原发性膀胱输尿管反流、肾小球硬化症等。在一个实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗与肾小球功能相关的病症。

[0083] 在又一个实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)。因此,在一个具体实施方式中,提供了治疗FSGS的方法,其包括向有此需要的受试者施用包含有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在另一个实施方式中,治疗原发性(或特发性)FSGS的方法,其包括向有此需要的受试者施用包含有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在又一个实施方式中,提供了治疗继发性FSGS的方法,其包括向有此需要的受试者施用包含有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。继发性FSGS可能与例如肾脏质量减少相关,其包括可能与以下内容相关的肾脏质量减少:低出生体重;膀胱输尿管反流;肥胖;药物;感染(包括HIV感染);或全身性疾病如糖尿病、镰状细胞性贫血或狼疮。在又一个实施方式中,提供了治疗遗传性FSGS的方法,其包括向有此需要的受试者施用包含有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在任何这些实施方式中,治疗FSGS的方法可包括施用药物组合物,其量足以将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

[0084] 在另外的实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗IgA肾病。

[0085] 在另外的实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗特发性膜性肾病(IMN)。

[0086] 在另外的实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗糖尿病肾病和高血压诱发的肾病。因此,在一个具体实施方式中,提供了治疗糖尿病肾病或高血压诱发的肾病的方法,其包括向有此需要的受试者施用包含有效量的具有结构(I)的化合物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0087] 在另外的实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗Alport综合征。

[0088] 在另外的实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于治疗狼疮性肾炎。

[0089] 在另外的实施方式中,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用作抗高血压剂。例如,在一个实施方式中,通过施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,降低了高血压哺乳动物(例如人)宿主的血压。在一个实施方式中,它们

可用于门静脉慢性或持续升高的血压、继发于促红细胞生成素治疗的慢性或持续升高的血压、低肾素慢性或持续升高的血压、以及慢性或持续升高的血压。

[0090] 在又一个实施方式中,由于上述效用,具有结构(I)的化合物及其药学上可接受的盐可用于降低一般发病率或死亡率。

[0091] 在一个实施方式中,任何上述用途或治疗方法可包括施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含其的药物组合物,以及一种或多种其他活性成分,例如其他治疗或诊断剂。例如,在一个实施方式中,可以在施用包含有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物之前、同时或之后施用一种或多种其他治疗剂。如果配制为固定剂量,则此类组合产品可以使用下述剂量范围内的具有结构(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及在其经批准的剂量范围内的其它活性成分。

[0092] 在一个实施方式中,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐与血液透析联合使用。

[0093] 在一个具体实施方式中,提供了在有此需要的受试者中治疗肾脏疾病或病症的方法,该方法包括向受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其量足以实现UP/C比率小于或等于1.5g/g。在另一个实施方式中,提供了在有此需要的受试者中治疗肾脏疾病或病症的方法,该方法包括向受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。在另一个实施方式中,提供了在有此需要的受试者中治疗肾脏疾病或病症的方法,该方法包括向受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。在一个实施方式中,给药方案包括以200mg/天的量施用具有结构(I)的化合物。在一个实施方式中,给药方案包括以400mg/天的量施用具有结构(I)的化合物。在一个实施方式中,给药方案包括以800mg/天的量施用具有结构(I)的化合物。在另一个实施方式中,给药方案包括以200mg/天的量施用具有结构(I)的化合物,持续8周、26周或8个月。在另一个实施方式中,给药方案包括以400mg/天的量施用具有结构(I)的化合物,持续8周、26周或8个月。在另一个实施方式中,给药方案包括以800mg/天的量施用具有结构(I)的化合物,持续8周、26周或8个月。

[0094] 在另一个具体实施方式中,提供了治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法,该方法包括在施用期向受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g达施用期的至少一部分。“施用期”是指将药物组合物施用至受试者的时期。在一个实施方式中,施用期为8周。在一个实施方式中,施用期为26周。在一个实施方式中,施用期为8个月。

[0095] 在另一个实施方式中,提供了在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g的方法,该方法包括向受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0096] 在另一个实施方式中,提供了在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g的方法,其包括向受试者施用包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。在另外的实施方式中,在施用所述药物组合物之前,受试者具有或已经具有大于1.5g/g的UP/C比率。

[0097] 在任何上述实施方式中,所述方法可以实现受试者的UP/C比率相对于受试者的基

线UP/C比率降低至少40%。

[0098] 在任何上述实施方式中,所述“量”或“给药方案”可足以实现受试者的UP/C比率相对于受试者的基线UP/C比率降低至少40%。

[0099] 在任何上述实施方式中,在施用所述药物组合物的8周内可以实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。在任何上述实施方式中,在施用所述药物组合物的26周内可以实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。在任何上述实施方式中,在施用所述药物组合物的8个月内可以实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

[0100] 在任何上述实施方式中,施用至受试者的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量可以为约50mg/天至约1000mg/天。例如,在一个实施方式中,施用至受试者的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天。在另一个实施方式中,施用至受试者的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约400mg/天。在另一个实施方式中,施用至受试者的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约800mg/天。

[0101] 在一个实施方式中,施用包括(1)以初始剂量向受试者初始施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和(2)在初始施用后,以后续剂量向受试者后续施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中后续剂量大于初始剂量。在另一个实施方式中,在后续施用之前,已经确定受试者的血压高于90/60mmHg。在又一个实施方式中,初始剂量为400mg/天且后续剂量为800mg/天。在另一个实施方式中,初始剂量为200mg/天且后续剂量为400mg/天。在一个实施方式中,初始剂量为200mg/天,后续剂量为400mg/天,且受试者为体重小于50kg的儿童。在一个实施方式中,初始剂量为200mg/天,后续剂量为400mg/天,且受试者在初始施用前具有小于或等于90/60mmHg的血压。在任何上述实施方式中,所述初始施用可具有1-3周的持续时间。在一个具体实施方式中,初始施用具有2周的持续时间。

[0102] 在一个实施方式中,在所述方法中,所述施用包括(1)以400mg/天向受试者初始施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在初始施用后,以800mg/天向受试者后续施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,在后续施用之前,已经确定受试者的血压高于90/60mmHg。

[0103] 在一个实施方式中,在所述方法中,所述施用包括(1)以200mg/天向受试者初始施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在初始施用后,以400mg/天向受试者后续施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另外的实施方式中,受试者是体重小于50kg的儿童。在另一个实施方式中,受试者在初始施用之前具有小于或等于90/60mmHg的血压。

[0104] 在一个实施方式中,在所述方法中,所述施用包括(1)以初始剂量向受试者初始施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和(2)在初始施用后,以后续剂量向受试者后续施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中后续剂量大于初始剂量;且该方法还包括在后续施用之前测量受试者的血压。在另一个实施方式中,在后续施用之前,确定受试者的血压高于90/60mmHg。在另一个实施方式中,初始剂量为400mg/天且后续剂量为800mg/天。在另一个实施方式中,初始剂量为200mg/天且后续剂量为400mg/天。在另一个实施方式中,初始剂量为200mg/天,后续剂量为400mg/天,且受试者是体重小于50kg的儿童。在另一个实施方式中,初始剂量为200mg/天,后续剂量为400mg/天,且受试者在初始施

用前具有小于或等于90/60mmHg的血压。在任何上述实施方式中,所述初始施用可具有1-3周的持续时间。在一个具体实施方式中,初始施用具有2周的持续时间。

[0105] 在一个实施方式中,在所述方法中,所述施用包括(1)以400mg/天向受试者初始施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在初始施用后,以800mg/天向受试者后续施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;且该方法还包括在后续施用之前测量受试者的血压。在另一个实施方式中,初始施用具有2周的持续时间。在另一个实施方式中,在后续施用之前,确定受试者的血压高于90/60mmHg。

[0106] 在一个实施方式中,在所述方法中,所述施用包括(1)以200mg/天向受试者初始施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在初始施用后,以400mg/天向受试者后续施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;且该方法还包括在后续施用之前测量受试者的血压。在一个实施方式中,受试者是体重小于50kg的儿童。在一个实施方式中,受试者在初始施用之前具有小于或等于90/60mmHg的血压。在另一个实施方式中,初始施用具有2周的持续时间。

[0107] 在任何上述实施方式中,所述化合物可以是具有结构(I)的化合物。

[0108] 在任何上述实施方式中,所述方法可还包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。

[0109] 在任何上述实施方式中,在施用所述药物组合物之前,可以向受试者施用一种或多种类固醇。

[0110] 在任何上述实施方式中,受试者可具有20%或更少的间质纤维化。

[0111] 在任何上述实施方式中,受试者可具有20%或更少的肾小管萎缩。

[0112] 在任何上述实施方式中,肾脏疾病或病症可以是局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)。在一个特别实施方式中,FSGS是原发性FSGS。在另一个实施方式中,FSGS是继发性FSGS。在又一个实施方式中,FSGS是遗传性FSGS。

[0113] 在任何上述实施方式中,肾脏疾病或病症可以是IgA肾病。

[0114] 在任何上述实施方式中,肾脏疾病或病症可以是特发性膜性肾病(IMN)。

[0115] 在任何上述实施方式中,肾脏疾病或病症可以是糖尿病性肾病。

[0116] 在任何上述实施方式中,肾脏疾病或病症可以是Alport综合征。

[0117] 在任何上述实施方式中,肾脏疾病或病症可以是狼疮性肾炎。

[0118] 在任何上述实施方式中,肾脏疾病或病症可以是与肾小球功能相关的病症。

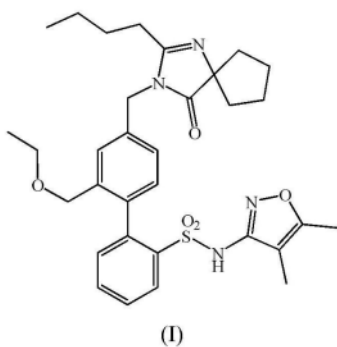
[0119] 在一些实施方式中,本公开提供了药物组合物,其包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在上述方法中使用。

[0120] 在一些实施方式中,本公开提供了包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于前述治疗方法中的药物中的用途。

[0121] 本公开还提供了另外的实施方式:

[0122] 1.一种治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物,

[0123]

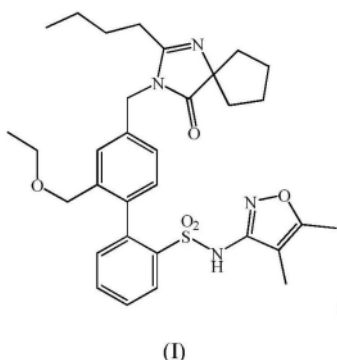


(I)

[0124] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物的量足以实现尿蛋白与肌酐酐 (“UP/C”) 比率小于或等于1.5g/g。

[0125] 2. 一种治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物,

[0126]

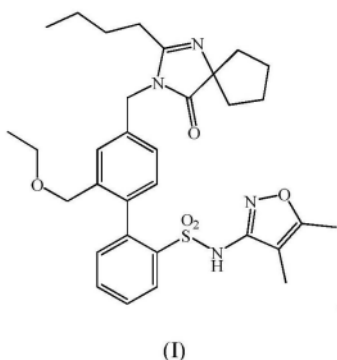


(I)

[0127] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0128] 3. 一种治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物,

[0129]

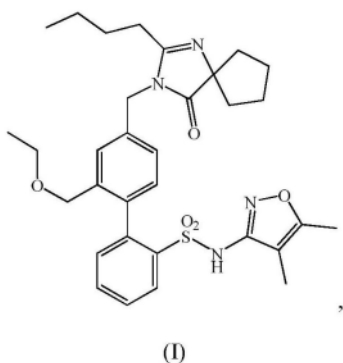


(I)

[0130] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物的给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0131] 4. 一种治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法,所述方法包括在施用期向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物,

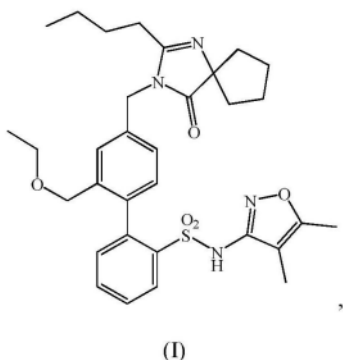
[0132]



[0133] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g达所述施用期的至少一部分。

[0134] 5.一种在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物,

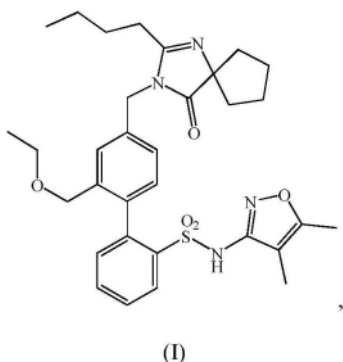
[0135]



[0136] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物的量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0137] 6.一种在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g的方法,其包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物,

[0138]



[0139] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物的量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

[0140] 7.根据任意前述实施方式所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有或已具有大于1.5g/g的UP/C比率。

[0141] 8.根据任意前述实施方式所述的方法,其中所述方法实现所述受试者的UP/C比率相对于所述受试者的基线UP/C比率降低至少40%。

[0142] 9.根据任意前述实施方式所述的方法,其中在施用所述药物组合物的8周内实现

小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

[0143] 10. 根据任意前述实施方式所述的方法, 其中在施用所述药物组合物的26周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

[0144] 11. 根据任意前述实施方式所述的方法, 其中在施用所述药物组合物的8个月内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

[0145] 12. 根据实施方式4所述的方法, 其中所述施用期为8周。

[0146] 13. 根据实施方式4所述的方法, 其中所述施用期为26周。

[0147] 14. 根据实施方式4所述的方法, 其中所述施用期为8个月。

[0148] 15. 根据任意前述实施方式所述的方法, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约50mg/天至约1000mg/天。

[0149] 16. 根据实施方式15所述的方法, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天至约800mg/天。

[0150] 17. 根据实施方式15所述的方法, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天。

[0151] 18. 根据实施方式15所述的方法, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约400mg/天。

[0152] 19. 根据实施方式15所述的方法, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约800mg/天。

[0153] 20. 根据实施方式1-14中任一项所述的方法, 其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐; 和(2)在所述初始施用后, 以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述后续剂量大于所述初始剂量。

[0154] 21. 根据实施方式20所述的方法, 其中所述初始剂量为400mg/天, 且所述后续剂量为800mg/天。

[0155] 22. 根据实施方式20所述的方法, 其中所述初始剂量为200mg/天, 且所述后续剂量为400mg/天。

[0156] 23. 根据实施方式22所述的方法, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0157] 24. 根据实施方式20-23中任一项所述的方法, 其中所述初始施用具有2周的持续时间。

[0158] 25. 根据实施方式1-14中任一项所述的方法, 其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和(2)在所述初始施用后, 以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0159] 26. 根据实施方式1-14中任一项所述的方法, 其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和(2)在所述初始施用后, 以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0160] 27. 根据实施方式26所述的方法, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0161] 28. 根据实施方式1-14中任一项所述的方法:

[0162] 其中所述施用包括 (1) 以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐; 和 (2) 在所述初始施用后, 以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述后续剂量大于所述初始剂量; 并且

[0163] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0164] 29. 根据实施方式28所述的方法, 其中所述初始剂量为400mg/天, 且所述后续剂量为800mg/天。

[0165] 30. 根据实施方式28所述的方法, 其中所述初始剂量为200mg/天, 且所述后续剂量为400mg/天。

[0166] 31. 根据实施方式30所述的方法, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0167] 32. 根据实施方式28-31中任一项所述的方法, 其中所述初始施用具有1-3周的持续时间。

[0168] 33. 根据实施方式1-14中任一项所述的方法:

[0169] 其中所述施用包括 (1) 以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和 (2) 在所述初始施用后, 以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐; 并且

[0170] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0171] 34. 根据实施方式1-14中任一项所述的方法:

[0172] 其中所述施用包括 (1) 以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和 (2) 在所述初始施用后, 以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐; 并且

[0173] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0174] 35. 根据实施方式34所述的方法, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0175] 36. 根据任意前述实施方式所述的方法, 其中所述化合物具有结构 (I)。

[0176] 37. 根据任意前述实施方式所述的方法, 其还包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。

[0177] 38. 根据任意前述实施方式所述的方法, 其中所述肾脏疾病或病症是局灶性节段性肾小球硬化症 (FSGS)。

[0178] 39. 根据实施方式38所述的方法, 其中所述FSGS是原发性FSGS。

[0179] 40. 根据实施方式38所述的方法, 其中所述FSGS是继发性FSGS。

[0180] 41. 根据实施方式38所述的方法, 其中所述FSGS是遗传性FSGS。

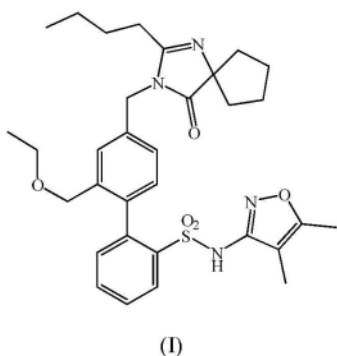
[0181] 42. 根据实施方式1-37中任一项所述的方法, 其中所述肾脏疾病或病症是IgA肾病。

[0182] 43. 根据实施方式1-37中任一项所述的方法, 其中所述肾脏疾病或病症是特发性膜性肾病 (IMN)。

[0183] 44. 根据实施方式1-37中任一项所述的方法, 其中所述肾脏疾病或病症是糖尿病性肾病。

[0184] 45. 一种药物组合物, 其包含具有结构 (I) 的化合物,

[0185]



[0186] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法中使用,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物

[0187] (i) 所述药物组合物的量足以实现尿蛋白与肌酐(“UP/C”)比率小于或等于1.5g/g;

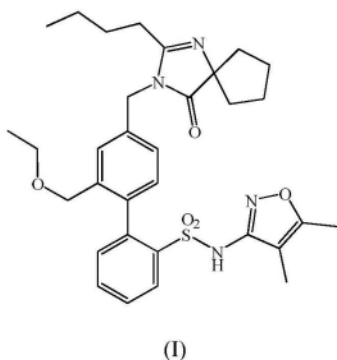
[0188] (ii) 所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或

[0189] (iii) 所述药物组合物的给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0190] 46. 根据实施方式45所述的供使用的药物组合物,其中在施用期将所述药物组合物施用至所述受试者,所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g达所述施用期的至少一部分。

[0191] 47. 一种药物组合物,其包含具有结构(I)的化合物,

[0192]



[0193] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在以下治疗方法中使用

[0194] (i) 在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或

[0195] (ii) 在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

[0196] 48. 根据实施方式45-47中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有或已具有大于1.5g/g的UP/C比率。

[0197] 49. 根据实施方式45-48中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述方法实现所述受试者的UP/C比率相对于所述受试者的基线UP/C比率降低至少40%。

[0198] 50. 根据实施方式45-49中任一项所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的8周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

- [0199] 51. 根据实施方式45-50中任一项所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的26周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。
- [0200] 52. 根据实施方式45-51中任一项所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的8个月内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。
- [0201] 53. 根据实施方式46所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为8周。
- [0202] 54. 根据实施方式46所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为26周。
- [0203] 55. 根据实施方式46所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为8个月。
- [0204] 56. 根据实施方式45-55中任一项所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约50mg/天至约1000mg/天。
- [0205] 57. 根据实施方式56所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天至约800mg/天。
- [0206] 58. 根据实施方式56所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天。
- [0207] 59. 根据实施方式56所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约400mg/天。
- [0208] 60. 根据实施方式56所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约800mg/天。
- [0209] 61. 根据实施方式45-55中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和(2)在所述初始施用后,以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述后续剂量大于所述初始剂量。
- [0210] 62. 根据实施方式61所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为400mg/天,且所述后续剂量为800mg/天。
- [0211] 63. 根据实施方式61所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为200mg/天,且所述后续剂量为400mg/天。
- [0212] 64. 根据实施方式63所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。
- [0213] 65. 根据实施方式61-64中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述初始施用具有2周的持续时间。
- [0214] 66. 根据实施方式45-55中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0215] 67. 根据实施方式45-55中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0216] 68. 根据实施方式67所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于

50kg的儿童。

[0217] 69. 根据实施方式45-55中任一项所述的供使用的药物组合物：

[0218] 其中所述施用包括 (1) 以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐；和 (2) 在所述初始施用后，以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述后续剂量大于所述初始剂量；并且

[0219] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0220] 70. 根据实施方式69所述的供使用的药物组合物，其中所述初始剂量为400mg/天，且所述后续剂量为800mg/天。

[0221] 71. 根据实施方式69所述的供使用的药物组合物，其中所述初始剂量为200mg/天，且所述后续剂量为400mg/天。

[0222] 72. 根据实施方式71所述的供使用的药物组合物，其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0223] 73. 根据实施方式69-72中任一项所述的供使用的药物组合物，其中所述初始施用具有1-3周的持续时间。

[0224] 74. 根据实施方式45-55中任一项所述的供使用的药物组合物：

[0225] 其中所述施用包括 (1) 以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周；和 (2) 在所述初始施用后，以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐；并且

[0226] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0227] 75. 根据实施方式45-55中任一项所述的供使用的药物组合物：

[0228] 其中所述施用包括 (1) 以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周；和 (2) 在所述初始施用后，以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐；并且

[0229] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0230] 76. 根据实施方式75所述的供使用的药物组合物，其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0231] 77. 根据实施方式45-76中任一项所述的供使用的药物组合物，其中所述化合物具有结构 (I)。

[0232] 78. 根据实施方式45-77中任一项所述的供使用的药物组合物，还包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。

[0233] 79. 根据实施方式45-78中任一项所述的供使用的药物组合物，其中所述肾脏疾病或病症是局灶性节段性肾小球硬化症 (FSGS)。

[0234] 80. 根据实施方式79所述的供使用的药物组合物，其中所述FSGS是原发性FSGS。

[0235] 81. 根据实施方式79所述的供使用的药物组合物，其中所述FSGS是继发性FSGS。

[0236] 82. 根据实施方式79所述的供使用的药物组合物，其中所述FSGS是遗传性FSGS。

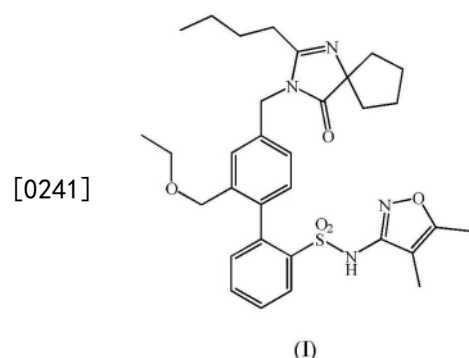
[0237] 83. 根据实施方式45-78中任一项所述的供使用的药物组合物，其中所述肾脏疾病或病症是IgA肾病。

[0238] 84. 根据实施方式45-78中任一项所述的供使用的药物组合物，其中所述肾脏疾病

或病症是特发性膜性肾病(IMN)。

[0239] 85. 根据实施方式45-78中任一项所述的供使用的药物组合物, 其中所述肾脏疾病或病症是糖尿病性肾病。

[0240] 86. 包含具有结构(I)的化合物,



[0242] 或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备在治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法中使用的药物中的用途, 所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物

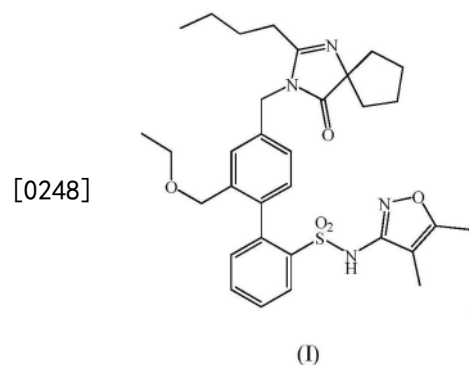
[0243] (i) 所述药物组合物的量足以实现尿蛋白与肌酐酐 (“UP/C”) 比率小于或等于 1.5g/g;

[0244] (ii) 所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g; 或

[0245] (iii) 所述药物组合物的给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0246] 87. 根据实施方式86所述的在制备药物中的用途, 其中在施用期将所述药物组合物施用至所述受试者, 所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g达所述施用期的至少一部分。

[0247] 88. 包含具有结构(I)的化合物,



[0249] 或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备在以下治疗方法中使用的药物中的用途

[0250] (i) 在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g, 所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物, 所述药物组合物的量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g; 或

[0251] (ii) 在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g, 所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物, 所述药物组合物的量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

- [0252] 89. 根据实施方式86-88中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述受试者在施用所述药物组合之前具有或已具有大于1.5g/g的UP/C比率。
- [0253] 90. 根据实施方式86-89中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述方法实现所述受试者的UP/C比率相对于所述受试者的基线UP/C比率降低至少40%。
- [0254] 91. 根据实施方式86-90中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中在施用所述药物组合物的8周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。
- [0255] 92. 根据实施方式86-91中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中在施用所述药物组合物的26周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。
- [0256] 93. 根据实施方式86-92中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中在施用所述药物组合物的8个月内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。
- [0257] 94. 根据实施方式87所述的在制备药物中的用途, 其中所述施用期为8周。
- [0258] 95. 根据实施方式87所述的在制备药物中的用途, 其中所述施用期为26周。
- [0259] 96. 根据实施方式87所述的在制备药物中的用途, 其中所述施用期为8个月。
- [0260] 97. 根据实施方式86-96中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约50mg/天至约1000mg/天。
- [0261] 98. 根据实施方式97所述的在制备药物中的用途, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天至约800mg/天。
- [0262] 99. 根据实施方式97所述的在制备药物中的用途, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天。
- [0263] 100. 根据实施方式97所述的在制备药物中的用途, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约400mg/天。
- [0264] 101. 根据实施方式97所述的在制备药物中的用途, 其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约800mg/天。
- [0265] 102. 根据实施方式86-96中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐; 和(2)在所述初始施用后, 以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述后续剂量大于所述初始剂量。
- [0266] 103. 根据实施方式102所述的在制备药物中的用途, 其中所述初始剂量为400mg/天, 且所述后续剂量为800mg/天。
- [0267] 104. 根据实施方式102所述的在制备药物中的用途, 其中所述初始剂量为200mg/天, 且所述后续剂量为400mg/天。
- [0268] 105. 根据实施方式104所述的在制备药物中的用途, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。
- [0269] 106. 根据实施方式102-105中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述初始施用具有2周的持续时间。
- [0270] 107. 根据实施方式86-96中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和(2)在所述初始施用后, 以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)

的化合物或其药学上可接受的盐。

[0271] 108. 根据实施方式86-96中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和(2)在所述初始施用后, 以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0272] 109. 根据实施方式108所述的在制备药物中的用途, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0273] 110. 根据实施方式86-96中任一项所述的在制备药物中的用途:

[0274] 其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐; 和(2)在所述初始施用后, 以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述后续剂量大于所述初始剂量; 并且

[0275] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0276] 111. 根据实施方式110所述的在制备药物中的用途, 其中所述初始剂量为400mg/天, 且所述后续剂量为800mg/天。

[0277] 112. 根据实施方式110所述的在制备药物中的用途, 其中所述初始剂量为200mg/天, 且所述后续剂量为400mg/天。

[0278] 113. 根据实施方式112所述的在制备药物中的用途, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0279] 114. 根据实施方式110-113中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述初始施用具有1-3周的持续时间。

[0280] 115. 根据实施方式86-96中任一项所述的在制备药物中的用途:

[0281] 其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和(2)在所述初始施用后, 以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐; 并且

[0282] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0283] 116. 根据实施方式86-96中任一项所述的在制备药物中的用途:

[0284] 其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周; 和(2)在所述初始施用后, 以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐; 并且

[0285] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0286] 117. 根据实施方式116所述的在制备药物中的用途, 其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0287] 118. 根据实施方式86-117中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述化合物具有结构(I)。

[0288] 119. 根据实施方式86-118中任一项所述的在制备药物中的用途, 还包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。

[0289] 120. 根据实施方式86-119中任一项所述的在制备药物中的用途, 其中所述肾脏疾病或病症是局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)。

- [0290] 121. 根据实施方式120所述的在制备药物中的用途,其中所述FSGS是原发性FSGS。
- [0291] 122. 根据实施方式120所述的在制备药物中的用途,其中所述FSGS是继发性FSGS。
- [0292] 123. 根据实施方式120所述的在制备药物中的用途,其中所述FSGS是遗传性FSGS。
- [0293] 124. 根据实施方式86-119中任一项所述的在制备药物中的用途,其中所述肾脏疾病或病症是IgA肾病。
- [0294] 125. 根据实施方式86-119中任一项所述的在制备药物中的用途,其中所述肾脏疾病或病症是特发性膜性肾病(IMN)。
- [0295] 126. 根据实施方式86-119中任一项所述的在制备药物中的用途,其中所述肾脏疾病或病症是糖尿病性肾病。
- [0296] 127. 根据实施方式1-37、45-78和86-119中任一项所述的方法、供使用的药物组合物、或在制备药物中的用途,其中所述肾脏疾病或病症是与肾小球功能相关的病症。
- [0297] 128. 根据实施方式1-37、45-78和86-119中任一项所述的方法、供使用的药物组合物、或在制备药物中的用途,其中所述肾脏疾病或病症是Alport综合征。
- [0298] 129. 根据实施方式1-37、45-78和86-119中任一项所述的方法、供使用的药物组合物、或在制备药物中的用途,其中所述肾脏疾病或病症是狼疮性肾炎。

[0299] 药物制剂

[0300] 在一个方面,本公开涉及药物组合物的施用,所述药物组合物包含具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。用于配制和施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的技术可以在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,Mack Publishing Co.,Easton,PA,第18版,1990中找到。在一些实施方式中,如下所述配制药物组合物。

[0301] 在一些实施方式中,赋形剂包括本身不是治疗剂而用作载体、稀释剂、佐剂或媒介物的用于将治疗剂递送至受试者或添加至药物组合物以改善其处理或储存性质或者允许或便于将组合物的剂量单位配制为适于口服施用的离散制品(例如胶囊、片剂、薄膜包衣片剂、囊片、凝胶帽、药丸、丸剂、珠粒等)的任何物质。例如,赋形剂可以是表面活性试剂(或“表面活性剂”)、载体、稀释剂、崩解剂、粘合剂、润湿剂、聚合物、润滑剂、助流剂、包衣或包衣助剂、成膜物质、甜味剂、增溶剂、平滑剂、悬浮剂、经添加以掩盖或抵消令人不快的味道或气味的物质、香料、着色剂、香精或经添加以改善组合物外观的物质,或其组合。

[0302] 可接受的赋形剂包括,例如,微晶纤维素、乳糖、蔗糖、淀粉、玉米淀粉或其衍生物、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、盐水、葡萄糖、甘露醇、乳糖一水合物、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、盐酸半胱氨酸、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、羟丙基纤维素、泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆101、105、108、122、123、124、181、182、183、184、185、188、212、215、217、231、234、235、237、238、282、284、288、331、333、334、335、338、401、402、403和407、以及泊洛沙姆105苯甲酸酯、泊洛沙姆182二苯甲酸酯407等)、十二烷基硫酸钠、胶体二氧化硅等。用于片剂和胶囊的合适赋形剂的实例包括微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、淀粉钠、羟丙基纤维素、泊洛沙姆188、十二烷基硫酸钠、胶体二氧化硅和硬脂酸镁。用于软明胶胶囊的合适赋形剂的实例包括植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇。用于制备溶液剂和糖浆剂的合适赋形剂包括例如水、多元醇、

蔗糖、转化糖和葡萄糖。所述化合物也可以以微胶囊形式制备。如果需要,可以使用吸收增强剂(例如,脂质体)。用于治疗用途的可接受的赋形剂在制药领域是公知的,并且描述于例如“Handbook of Pharmaceutical Excipients”,第5版(Raymond C Rowe、Paul J Sheskey和Siân C Owen编,2005),和“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。

[0303] 在一些实施方式中,使用表面活性剂。表面活性剂作为口服药物形式中的润湿剂的用途描述于文献中,例如H.Sucker、P.Fuchs、P.Speiser的Pharmazeutische Technologie,第2版,Thieme 1989,第260页。从其他论文中已知,例如,在Advanced Drug Delivery Reviews(1997),23,第163-183页中公开的,也可以使用表面活性剂,尤其是改善药物活性化合物的渗透和生物利用度。表面活性剂的实例包括阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性离子表面活性剂及其混合物。在一些实施方式中,表面活性剂选自聚(氧乙烯)脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚(氧乙烯)硬脂酸酯、聚(氧乙烯)烷基醚、聚乙二醇化甘油酯、聚(氧乙烯)蓖麻油、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、泊洛沙姆、脂肪酸盐、胆盐、烷基硫酸盐、卵磷脂、胆盐和卵磷脂的混合胶束、葡萄糖酯维生素E TPGS(D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、十二烷基硫酸钠等,及其混合物。

[0304] 如本文所用,术语“载体”定义了促进化合物并入细胞或组织的化学化合物。例如,二甲基亚砜(DMSO)是常用的载体,因为它有助于将许多有机化合物吸收到生物体的细胞或组织中。如本文所用,术语“稀释剂”定义了在水中稀释的化学化合物,其将溶解目标化合物以及稳定该化合物的生物活性形式。溶解在缓冲溶液中的盐通常用作本领域的稀释剂。一种常用的缓冲溶液是磷酸盐缓冲盐水,因为它模仿人体血液的盐条件。因为缓冲盐可以在低浓度下控制溶液的pH,所以缓冲的稀释剂很少改变化合物的生物活性。在一些实施方式中,使用选自以下中的一种或多种化合物的稀释剂:蔗糖、果糖、葡萄糖、半乳糖、乳糖、麦芽糖、转化糖、碳酸钙、乳糖、淀粉、微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、药学上可接受的多元醇如木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、异麦芽酮糖醇和甘油、聚葡萄糖、淀粉等,或其任何混合物。用于治疗用途的可接受的载体或稀释剂在制药领域中是公知的,并且描述于例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第18版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1990)中。

[0305] 在一些实施方式中,使用崩解剂(如淀粉、粘土、纤维素、藻酸盐、树胶或交联聚合物),例如,以促进施用后的片剂崩解。合适的崩解剂包括,例如,交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP-XL)、羟乙酸淀粉钠、海藻酸、甲基丙烯酸DVB、微晶纤维素、交联维酮、波拉克林钾、羟乙酸淀粉钠、淀粉、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠等。在一些实施方式中,制剂还可含有少量无毒辅助物质如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等;例如,乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸酯、十二烷基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯等。

[0306] 在一些实施方式中,使用粘合剂,例如,以赋予制剂粘合性质,并因此确保所得剂型在压实后保持完整。合适的粘合剂材料包括但不限于微晶纤维素、明胶、糖(包括例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖和麦芽糖糊精)、聚乙二醇、蜡、天然和合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、聚维酮、纤维素聚合物(包括,例如,羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素等)等。因此,在一些实施方式中,本文公开的制剂包括

至少一种粘合剂以增强主要赋形剂的可压缩性。例如,该制剂可包括下列范围内的至少一种下列粘合剂:约2%至约6%w/w的羟丙基纤维素(Klucel);约2%至约5%w/w的聚乙烯吡咯烷酮(PVP);约1%至约5%w/w的甲基纤维素;约2%至约5%的羟丙基甲基纤维素;约1%至约5%w/w的乙基纤维素;约1%至约5%w/w的羧甲基纤维素钠;等等。本领域普通技术人员将认识到可以在本文所述制剂中使用的其他粘合剂和/或量。如本领域普通技术人员将认识到的,当掺入本文公开的制剂中时,主要填充剂和/或其它赋形剂的量可相应减少以适应添加的粘合剂的量,从而保持剂型的总单位重量不变。在一个实施方式中,从溶液中喷洒粘合剂,例如湿法制粒,以增加结合活性。

[0307] 在一个实施方式中,将润滑剂用于制备某些剂型。例如,在生产片剂时可以使用润滑剂。在一个实施方式中,可以在压片步骤之前加入润滑剂,并且可以将其与其它成分混合最少的时间以获得良好的分散。在一些实施方式中,可以使用一种或多种润滑剂。合适的润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、聚环氧乙烷聚合物(例如,获得自密歇根州米德兰市的陶氏化学公司的针对聚乙二醇的Carbowax®和针对聚环氧乙烷的Polyox®)、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、油酸钠、硬脂酰富马酸钠、DL-亮氨酸、胶体二氧化硅和本领域已知的其他物质。典型的润滑剂是硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、以及硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。润滑剂可占片剂重量的约0.25%至约50%,通常约1%至约40%,更通常约5%至约30%,最通常20%至30%。在一些实施方式中,硬脂酸镁可以作为润滑剂加入,例如,以改善粉末流动,防止混合物粘附至压片设备和冲压表面,并提供润滑以允许片剂从片剂模具中干净地排出。在一些实施方式中,硬脂酸镁可以以约0.1%至约5.0%w/w,或约0.25%至约4%w/w,或约0.5%w/w至约3%w/w,或约0.75%至约2%w/w,或约0.8%至约1.5%w/w,或约0.85%至约1.25%w/w,或约0.9%至约1.20%w/w,或约0.85%至约1.15%w/w,或约0.90%至约1.1%w/w,或约0.95%至约1.05%w/w,或约0.95%至约1%w/w的浓度范围添加至药物制剂中。以上范围是典型范围的实例。本领域普通技术人员将认识到其他润滑剂和/或量可用于本文所述制剂。如本领域普通技术人员将认识到的,当掺入本文公开的药物组合物中时,主要填充剂和/或其他赋形剂的量可相应减少以适应添加的润滑剂的量,从而保持剂型的总单位重量不变。

[0308] 在一些实施方式中,使用助流剂。助流剂的实例包括胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉末纤维素、淀粉、滑石和磷酸钙等,及其混合物。

[0309] 在一些实施方式中,制剂可包括包衣,例如薄膜包衣层。在包括薄膜包衣的情况下,包衣制剂可包括例如成膜聚合物、增塑剂等。而且,包衣可包含颜料或遮光剂。成膜聚合物的实例包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和淀粉。增塑剂的实例包括聚乙二醇、柠檬酸三丁酯、癸二酸二丁酯、蓖麻油和乙酰化单甘油酯。此外,颜料和遮光剂的实例包括各种颜色的氧化铁、多种颜色的色淀染料、二氧化钛等。

[0310] 在一些实施方式中,包括颜色添加剂。着色剂的用量足以区分剂型强度。在一些实施方式中,将批准用于药物的颜色添加剂(参见21C.F.R.pt.74)添加至商业制剂中以区分片剂强度。其他药学上可接受的着色剂及其组合的使用也包括在本公开中。

[0311] 如本文公开的药物组合物可包括提供改善的转移、递送、耐受性等的任何其他试剂。这些组成可包括,例如,粉末、糊状物、凝胶、蜡、油、脂质、含有囊泡的脂质(阳离子或阴离子)(例如Lipofectin®)、DNA缀合物、无水吸收膏、水包油和油包水乳液、Carbowax(各种分子

量的聚乙二醇)乳液、半固体凝胶和含有Carbowax的半固体混合物。

[0312] 在各种实施方式中,醇、酯、硫酸化脂肪醇等可用作表面活性剂;蔗糖、葡萄糖、乳糖、淀粉、结晶纤维素、甘露醇、轻质无水硅酸盐、铝酸镁、偏硅酸铝酸镁、合成硅酸铝、碳酸钙、碳酸钠、磷酸氢钙、羧甲基纤维素钙等可用作赋形剂;硬脂酸镁、滑石、硬化油等可用作平滑剂;椰子油、橄榄油、芝麻油、花生油和大豆油可用作悬浮剂或润滑剂;作为碳水化合物如纤维素或糖的衍生物的乙酸邻苯二甲酸纤维素、作为聚乙烯衍生物的乙酸甲基丙烯酸甲酯共聚物,或诸如邻苯二甲酸酯的增塑剂可用作悬浮剂。

[0313] 在一个实施方式中,如本文公开的药物组合物还包含防腐剂、稳定剂、染料、甜味剂、芳香剂、调味剂等中的一种或多种。例如,可以包括苯甲酸钠、抗坏血酸和对羟基苯甲酸的酯作为防腐剂。抗氧化剂和悬浮剂也可包含在药物组合物中。

[0314] 除了用作单一疗法之外,本文公开的化合物和药物组合物还可用于联合疗法。可以用包含多种活性成分的单一药物组合物或用两种或更多种不同的药物组合物实现有效的联合疗法。或者,每种疗法彼此可以在数分钟至数月的间隔之前或之后。

[0315] 在一些实施方式中,所列出的赋形剂中的一种或多种或任何组合可以特别地包括在本文公开的药物组合物或方法中,或从其中排除。

[0316] 如果药物组合物中的一种或多种活性成分未被制剂灭活,并且该制剂在生理上是相容的并对施用途是耐受的,则任何前述制剂可以适用于根据本文公开的治疗和疗法。(另见Baldrick P.的“Pharmaceutical excipient development:the need for preclinical guidance.”Regul.Toxicol.Pharmacol.32(2):210-8(2000);Charman W.N.的“Lipids,lipophilic drugs,and oral drug delivery-some emerging concepts.”J.Pharm.Sci.89(8):967-78(2000),以及其中引用的与药物化学家熟知的制剂、赋形剂和载体有关的其他信息)。

[0317] 在一些实施方式中,上述赋形剂的存在量可直至总组合物重量的约95%,或直至总组合物重量的约85%,或直至总组合物重量的约75%,或直至总组合物重量的约65%,或直至总组合物重量的约55%,或直至总组合物重量的约45%,或直至总组合物重量的约43%,或直至总组合物重量的约40%,或直至总组合物重量的约35%,或直至总组合物重量的约30%,或直至总组合物重量的约25%,或直至总组合物重量的约20%,或直至总组合物重量的约15%,或直至总组合物重量的约10%,或更少。

[0318] 如本领域技术人员将会理解的,赋形剂的量将由药物剂量和剂型大小所决定。在本文公开的一些实施方式中,剂型大小为约200mg至800mg。在本文公开的另一个实施方式中,剂型大小为约200mg。在本文公开的另一个实施方式中,剂型大小为约400mg。在本文公开的另一个实施方式中,剂型大小为约800mg。本领域技术人员将认识到可以执行一系列重量,并且其包含在本公开中。

[0319] 本公开的药物组合物可以以已知的方式制备,例如通过常规的混合、溶解、制粒、制糖衣、研磨、乳化、包封、包埋或压片方法。

[0320] 本公开的药物组合物可以以片剂、薄膜包衣片剂、胶囊、囊片、药丸、凝胶帽、丸剂、珠剂或糖衣丸的形式提供具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的低剂量制剂。本文公开的制剂可提供有利的药物加工品质,包括例如快速压片速度、降低的压缩力、降低的喷射力、混合均匀性、含量均匀性、均匀的颜色分散、加速的崩解时间、快速溶解、低脆性(优

选用于下游加工,例如包装、运输、拣选等)以及几乎无变化的剂型的物理特性(例如,重量、硬度、厚度、脆性)。

[0321] 适当的制剂取决于所选择的施用途径。用于施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的药物组合物的合适途径可包括,例如,口服、直肠、经粘膜、局部或肠内施用;和肠胃外递送,包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内或眼内注射。具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐也可以以持续或控释剂型施用,藉此以预定速率延长或定时、脉冲施用,所述剂型包括积存注射剂、渗透泵、丸剂、透皮(包括电转运)贴剂等。

[0322] 注射剂可以以常规形式制备,可以是液体溶液或悬浮液、适合在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式、或者是乳液。合适的赋形剂可包括,例如,水、盐水、右旋糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、半胱氨酸盐酸盐等。此外,如果需要,可注射的药物组合可含有少量无毒辅助物质,例如润湿剂、pH缓冲剂等。生理上相容的缓冲液包括Hanks溶液、Ringer溶液或生理盐水缓冲液。如果需要,可以使用吸收增强剂(例如,脂质体)。

[0323] 对于透粘膜的施用,可以在制剂中使用适合于渗透屏障的渗透剂。

[0324] 用于肠胃外施用(例如通过推注或连续输注)的药物制剂包括水溶形式的活性化合物的水溶液。另外,活性化合物的悬浮液可以制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油(例如芝麻油)或其他有机油(例如大豆、葡萄柚或杏仁油),或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯),或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂,以制备高浓度溶液。用于注射的制剂可以以单位剂型存在,例如存在于安瓿或多剂量容器中,并添加防腐剂。组合物可以采取诸如油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂,例如悬浮剂、稳定剂或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前用合适的媒介物(例如无菌无热原水)构建。

[0325] 对于口服施用,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以通过将活性化合物与本领域已知的药学上可接受的载体进行组合来配制。此类载体使得该化合物能够配制成片剂、薄膜包衣片剂、药丸、糖衣丸、胶囊、液体剂、凝胶剂、盖帽剂、丸剂、珠剂、糖浆剂、浆液剂、混悬剂等,用于待治疗患者口服摄入。

[0326] 用于口服使用的药物制剂可以通过将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地,研磨所得混合物,并在需要时加入合适的助剂后加工颗粒混合物,以得到片剂或糖衣丸芯来获得。合适的赋形剂特别是填充剂,例如糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇);和纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以加入崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。具有合适包衣的糖衣丸芯也在本公开的范围。为此目的,可以使用浓缩糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入片剂或糖衣丸包衣中以识别或描述活性化合物剂量的不同组合。为此目的,可以使用浓缩糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、二氧化钛、漆溶液或合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入片剂或糖衣丸包衣中以识别或描述活性化合物剂量的不同组合。此外,可以添加稳定剂。在一

些实施方式中,用于口服施用的制剂的剂量适合于此种施用。在一些实施方式中,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的制剂具有可接受的立即释放溶出曲线和稳健、可扩展的制造方法。

[0327] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入式胶囊(push-fit capsule),以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的密封软胶囊(soft,sealed capsule)。推入式胶囊可含有活性成分,所述活性成分与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)和任选的稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液态的石蜡或液态的聚乙二醇。此外,可以添加稳定剂。

[0328] 对于口腔施用,组合物可以采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0329] 对于吸入施用,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐可方便地以来自加压包装或喷雾器的气溶胶喷雾形式递送,以及使用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气溶胶的情况下,可以通过提供阀门来递送计量的量以确定剂量单位。用于吸入器或吹入器的例如明胶的胶囊和药筒可以配制成含有化合物和合适的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0330] 本文进一步公开了制药领域熟知的各种药物组合物的用法,其包括眼内、鼻内和耳内递送。适用于这些用法的渗透剂通常是本领域已知的。用于眼内递送的药物组合物包括水溶形式的活性化合物的水性眼用溶液(例如滴眼剂),或结冷胶(Shedden等,Clin.Ther.23(3):440-50,2001)或水凝胶(Mayer等,Ophthalmologica 210(2):101-3,1996);眼用软膏;眼用悬浮液,例如微粒、悬浮在液态的载体介质中的含药物的小聚合物颗粒(Joshi,J.Ocul.Pharmacol.10(1):29-45,1994)、脂溶性制剂(Alm等,Prog.Clin.Biol.Res.312:447-58,1989)和微球(Toxicol.Sci.52(1):101-6,1999);和眼用插入剂。为了稳定性和舒适性,可以将此类合适的药物制剂配制成无菌、等渗和缓冲制剂。用于鼻内递送的药物组合物还可包括滴剂和喷雾剂,其通常被制备成多方面地模拟鼻分泌物,以确保维持正常的纤毛活性。如在“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第18版,MackPublishing Co.,Easton,PA(1990)中所公开的以及为本领域技术人员所熟知,合适的制剂最常见且优选是等渗的、稍微缓冲的以维持5.5至6.5的pH,最常见且优选地包括抗微生物防腐剂和适当的药物稳定剂。用于耳内递送的药物制剂包括用于在耳中局部施用的悬浮液和软膏。此类耳部制剂的常用溶剂包括甘油和水。

[0331] 具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐也可以配制成直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯的那些。

[0332] 除了先前描述的制剂之外,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐也可以配制成贮库制剂。此类长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉注射施用。因此,例如,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以用合适的聚合或疏水材料(例如作为可接受油中的乳液)或离子交换树脂配制,或配制成微溶衍生物,例如,配制成微溶盐。

[0333] 对于疏水性化合物,合适的药物载体可以是共溶剂系统,其包含苯甲醇、非极性表面活性剂、水混溶性有机聚合物和水相。常用的共溶剂系统是VPD共溶剂系统,其为3%w/v苯甲醇,8%w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80TM和65%w/v聚乙二醇300的溶液,以无水乙醇补足体积。共溶剂体系的比例可以在不破坏其溶解度和毒性特征的情况下显著变化。此

外,共溶剂组分的特性可以变化:例如,可以使用其他低毒性非极性表面活性剂代替聚山梨醇酯80TM;聚乙二醇的片段大小可以变化;其他生物相容性聚合物可代替聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;且其他糖或多糖可以代替右旋糖。

[0334] 或者,可以使用其他疏水性药物化合物的递送系统。脂质体和乳剂是众所周知的用于疏水性药物的递送媒介物或载体的实例。在一些实施方式中,也可以使用某些有机溶剂,例如二甲基亚砜。

[0335] 另外,可以使用缓释系统(例如含有治疗剂的固体疏水聚合物的半透性基质)递送所述化合物。已经确立了各种缓释材料,并且其为本领域技术人员已知的。缓释胶囊可以依其化学性质释放化合物数周至超过100天。根据治疗剂的化学性质和生物稳定性,可以采用蛋白质稳定化的其他策略。

[0336] 旨在细胞内施用的药剂可以使用本领域普通技术人员熟知的技术施用。例如,此类药剂可以包封在脂质体中。在脂质体形成时存在于水溶液中的分子被掺入水性内部。脂质体内容物既受到保护免受外部微环境的影响,并且因为脂质体与细胞膜融合,所以脂质体内容物还有效地被递送至细胞质中。脂质体可以用组织特异性抗体包被。脂质体将被靶向所需器官并被其选择性地吸收。或者,可以在细胞内直接施用小的疏水性有机分子。

[0337] 施用方法

[0338] 具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含其的药物组合物可以通过任何合适的方式施用至患者。施用方法的实例包括(a)通过口服途径施用,包括以胶囊、片剂、颗粒剂、喷雾剂、糖浆剂和其它此类形式施用;(b)通过非口服途径施用,例如直肠、阴道、尿道内、眼内、鼻内和耳内,其包括作为水性悬浮液、油性制剂等施用,如作为滴注、喷雾、栓剂、药膏、软膏等施用;(c)通过注射、皮下、腹膜内、静脉内、肌内、皮内、眼内、囊内、脊柱内、胸骨内等施用,包括输液泵递送;(d)局部性地施用(administration locally),例如通过直接注射入肾脏或心脏区域,例如通过贮库植入;和(e)针对性地施用(administration topically);如本领域技术人员所认为的适合使具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐与活组织接触。

[0339] 适于施用的药物组合物包括其中含有有效量的具有结构(I)化合物或其药学上可接受的盐以实现其预期目的的组合物。可以调整剂量以实现期望的效果,但是其取决于诸如体重、饮食、同时用药和医学领域的技术人员将认识到的其他因素之类的因素。更具体地,治疗有效量是指有效地为正被治疗的受试者提供治疗益处的化合物的量。

[0340] 根据待治疗病症的严重性和反应性,也可以以缓释组合物的单次施用给药,治疗过程持续数天至数周或直至治愈或实现疾病状态的减轻。待施用的组合物的量将取决于许多因素,包括所治疗的受试者、痛苦的严重程度、施用方式和处方医师的判断。在一个实施方式中,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以以0.001mg/kg至2500mg/kg患者体重/天的剂量口服或通过注射施用。在另外的实施方式中,成年人的剂量范围为0.01mg至10g/天。片剂或其他供以离散单位的呈递形式可方便地含有一定量的具有结构(I)化合物或其药学上可接受的盐,其在该剂量或其倍数下有效,例如含有5mg至1000mg,通常约100mg至约800mg的剂量。使用的剂量将取决于许多因素,包括患者的年龄和性别、治疗的确切病症及其严重程度。此外,施途径可根据病症及其严重程度而变化。

[0341] 在施用盐的情况下,剂量可以以游离碱的剂量来计算。

[0342] 在一些实施方式中,施用至患者的药物组合物的剂量范围可以是约0.01mg/kg至约1000mg/kg患者体重。根据患者的需要,剂量可以是在一天或多天的过程中给予的单一剂量或一系列的两个或更多个剂量。

[0343] 在一些实施方式中,成年人患者的每日给药方案可以是,例如,每种活性成分为0.1mg和2000mg之间、或1mg和1500mg之间、或5mg至1000mg之间的口服剂量。在其他实施方式中,施用每种活性成分为1mg和1000mg之间、50mg和900mg之间、以及100mg至800mg之间的口服剂量。在一些实施方式中,口服剂量每天施用1至4次。在另一个实施方式中,具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物可以通过连续静脉内输注施用,每种活性成分的剂量直至1000mg/天。在一些实施方式中,施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达一段连续治疗期,例如一周或更长时间、或数月或数年。

[0344] 在一些实施方式中,施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的给药方案达一段时间,该时间段可以是,例如,至少约4周至至少约8周、至少约4周到至少约12周、至少约4周到至少约16周或更长。具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的给药方案可以一天三次、一天两次、每天一次、隔天一次、一周三次、隔周一次、每月三次、每月一次、基本连续地或连续地施用。

[0345] 在局部施用或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。施用的组合物的量可取决于所治疗的受试者、受试者的体重、痛苦的严重程度和施用方式。

[0346] 在一个实施方式中,本公开涉及使用有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以治疗患者中的内皮素依赖性或血管紧张素II依赖性病症的方法,其包括向患者口服施用具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的剂量达所需的治疗持续时间,每剂量含有约10mg至约1000mg的药物量,频率为每月三次、每月一次、每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、每天三次、基本上连续或连续。

[0347] 在另一个实施方式中,本公开提供了使用有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以治疗患者中的内皮素依赖性或血管紧张素II依赖性病症的方法,其包括向患者口服施用每剂量含有约100mg至约1000mg药物的剂量达所需的治疗持续时间,频率为每月三次、每月一次、每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、每天三次。

[0348] 在又一个实施方式中,本公开提供了使用有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以治疗患者中的内皮素依赖性或血管紧张素II依赖性病症的方法,其包括向患者口服施用每剂量含有约200mg药物的剂量达所需的治疗持续时间,频率为每月三次、每月一次、每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、或每天三次。

[0349] 在另一个实施方式中,本公开提供了使用有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以治疗患者中的内皮素依赖性或血管紧张素II依赖性病症的方法,其包括向患者口服施用每剂量含有约400mg药物的剂量达所需的治疗持续时间,频率为每月三次、每月一次、每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、或每天三次。

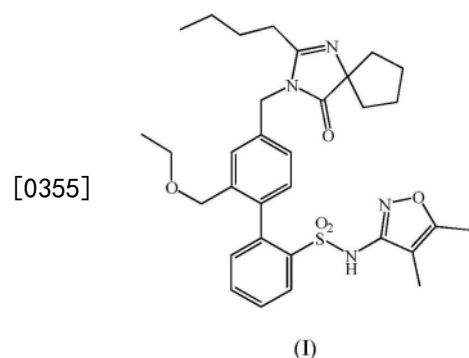
[0350] 在另一个实施方式中,本公开提供了使用有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以治疗患者中的内皮素依赖性或血管紧张素II依赖性病症的方法,其包括向患者口服施用每剂量含有约800mg药物的剂量达所需的治疗持续时间,频率为每月三次、每月一次、每周一次、每三天一次、每两天一次、每天一次、每天两次、或每天三次。

[0351] 在另一个实施方式中,本公开提供了使用有效量的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐以治疗患者中的内皮素依赖性或血管紧张素II依赖性病症的方法,其包括向患者施用每天约0.1mg/kg至约100mg/kg、或约0.2mg/kg至约50mg/kg、或约0.5mg/kg至约25mg/kg体重(或约1mg至约2500mg、或约100mg至约800mg)的活性化合物的剂量,其可以单一剂量或以单独的分剂量形式施用,例如每天1至4次。

[0352] 如果需要,组合物可以存在于包装或分配器装置中,该装置可以含有一种或多种含有活性成分的单位剂型。包装可以例如包括金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可附有施用说明。包装或分配器还可以附有与容器相关的告知书,其形式由管理药品的制造、使用或销售的政府机构规定,该告知书反映了该机构批准的人用或兽用的药品形式。例如,此告知书可以是美国食品药品监督管理局批准的处方药标签或批准的产品插页。还可以制备包含配制在相容的药物载体中的具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,将其置于合适的容器中,并标记用于治疗适应症。

[0353] 本发明提供的各个方面的实施方式也通过以下任意一个段落进行了描述

[0354] 实施方式1.一种药物组合物,其包含具有结构(I)的化合物,



[0356] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在治疗有此需要的受试者中的肾脏疾病或病症的方法中使用,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物

[0357] (i) 所述药物组合物的量足以实现尿蛋白与肌酐(“UP/C”)比率小于或等于1.5g/g;

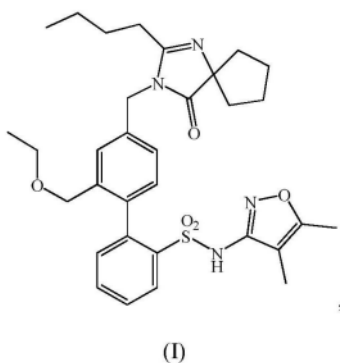
[0358] (ii) 所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或

[0359] (iii) 所述药物组合物的给药方案足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g。

[0360] 实施方式2.根据实施方式1所述的供使用的药物组合物,其中在施用期将所述药物组合物施用至所述受试者,所述药物组合物的量足以实现或维持UP/C比率小于或等于1.5g/g达所述施用期的至少一部分。

[0361] 实施方式3.一种药物组合物,其包含具有结构(I)的化合物,

[0362]



[0363] 或其药学上可接受的盐,所述药物组合物在以下治疗方法中使用

[0364] (i) 在有此需要的受试者中维持UP/C比率小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以维持UP/C比率小于或等于1.5g/g;或

[0365] (ii) 在有此需要的受试者中将UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,所述药物组合物的量足以将所述患者的UP/C比率降低至小于或等于1.5g/g。

[0366] 实施方式4.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有或已具有大于1.5g/g的UP/C比率。

[0367] 实施方式5.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中所述方法实现所述受试者的UP/C比率相对于所述受试者的基线UP/C比率降低至少40%。

[0368] 实施方式6.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的8周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

[0369] 实施方式7.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的26周内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

[0370] 实施方式8.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的8个月内实现小于或等于1.5g/g的UP/C比率。

[0371] 实施方式9.根据实施方式2所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为8周。

[0372] 实施方式10.根据实施方式2所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为26周。

[0373] 实施方式11.根据实施方式2所述的供使用的药物组合物,其中所述施用期为8个月。

[0374] 实施方式12.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约50mg/天至约1000mg/天。

[0375] 实施方式13.根据实施方式12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天至约800mg/天。

[0376] 实施方式14.根据实施方式12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量为约200mg/天。

[0377] 实施方式15.根据实施方式12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试

者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量约为400mg/天。

[0378] 实施方式16.根据实施方式12所述的供使用的药物组合物,其中施用至所述受试者的所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量约为800mg/天。

[0379] 实施方式17.根据实施方式1-11中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和(2)在所述初始施用后,以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述后续剂量大于所述初始剂量。

[0380] 实施方式18.根据实施方式17所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为400mg/天,且所述后续剂量为800mg/天。

[0381] 实施方式19.根据实施方式17所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为200mg/天,且所述后续剂量为400mg/天。

[0382] 实施方式20.根据实施方式19所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0383] 实施方式21.根据实施方式17-20中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述初始施用具有2周的持续时间。

[0384] 实施方式22.根据实施方式1-11中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0385] 实施方式23.根据实施方式1-11中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0386] 实施方式24.根据实施方式23所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0387] 实施方式25.根据实施方式1-11中任一项所述的供使用的药物组合物:

[0388] 其中所述施用包括(1)以初始剂量向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和(2)在所述初始施用后,以后续剂量向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述后续剂量大于所述初始剂量;并且

[0389] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0390] 实施方式26.根据实施方式25所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为400mg/天,且所述后续剂量为800mg/天。

[0391] 实施方式27.根据实施方式25所述的供使用的药物组合物,其中所述初始剂量为200mg/天,且所述后续剂量为400mg/天。

[0392] 实施方式28.根据实施方式27所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0393] 实施方式29.根据实施方式25-28中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述初始施用具有1-3周的持续时间。

[0394] 实施方式30.根据实施方式1-11中任一项所述的供使用的药物组合物:

[0395] 其中所述施用包括(1)以400mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以800mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;并且

[0396] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0397] 实施方式31.根据实施方式1-11中任一项所述的供使用的药物组合物:

[0398] 其中所述施用包括(1)以200mg/天向所述受试者初始施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐达1-3周;和(2)在所述初始施用后,以400mg/天向所述受试者后续施用所述具有结构(I)的化合物或其药学上可接受的盐;并且

[0399] 所述方法还包括在所述后续施用之前测量所述受试者的血压。

[0400] 实施方式32.根据实施方式31所述的供使用的药物组合物,其中所述受试者是体重小于50kg的儿童。

[0401] 实施方式33.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中所述化合物具有结构(I)。

[0402] 实施方式34.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,还包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。

[0403] 实施方式35.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是与肾小球功能相关的病症。

[0404] 实施方式36.根据任意前述实施方式所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)。

[0405] 实施方式37.根据实施方式36所述的供使用的药物组合物,其中所述FSGS是原发性FSGS。

[0406] 实施方式38.根据实施方式36所述的供使用的药物组合物,其中所述FSGS是继发性FSGS。

[0407] 实施方式39.根据实施方式36所述的供使用的药物组合物,其中所述FSGS是遗传性FSGS。

[0408] 实施方式40.根据实施方式1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是IgA肾病。

[0409] 实施方式41.根据实施方式1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是特发性膜性肾病(IMN)。

[0410] 实施方式42.根据实施方式1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是糖尿病性肾病。

[0411] 实施方式43.根据实施方式1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是Alport综合征。

[0412] 实施方式44.根据实施方式1-35中任一项所述的供使用的药物组合物,其中所述肾脏疾病或病症是狼疮性肾炎。

实施例

[0413] 实施例1

[0414] 蛋白尿作为长期肾存活的预测因子

[0415] 目前,在局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)患者中,蛋白尿被用作疾病活动的指标。为了确定蛋白尿是否可用于预测FSGS患者的长期肾存活,来自肾病综合症研究网络(NEPTUNE)的118名FSGS患者收集蛋白尿、估算的肾小球滤过率(eGFR)和终末期肾病(ESRD)状态的前瞻性数据。在活组织检查时以及活组织检查后首年的每4个月测量尿蛋白与肌酐(“UP/C”)比率。

[0416] 生成Kaplan-Meier分析以估计蛋白尿对随后进展至ESRD或eGFR降低40%的影响。蛋白尿按完全缓解(UP/C比率 $<0.3\text{g/g}$)和部分缓解(UP/C比率降低50%且UP/C比率 $<3.5\text{g/g}$)的常规定义进行分类。进行ROC分析以确定蛋白尿的其他重要阈值。使用来自局灶性节段性肾小球硬化症临床试验(FSGS-CT)的109名患者来重复和验证结果。

[0417] 在NEPTUNE中,39例患者在随访期间进展为ESRD或eGFR降低40%。达到完全缓解(但不一定是部分缓解)与疾病进展的风险降低有关。使用ROC分析,UP/C比率 $<1.5\text{g/g}$ 的患者被确定为不太可能进展(图1A和图1B)。

[0418] 达到蛋白尿的完全缓解或UP/C比率 $<1.5\text{g/g}$ 与FSGS患者中的较好长期结果相关。

[0419] 实施例2

[0420] 采用司巴森坦治疗局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)

[0421] DUET试验是一项2期、双盲、随机、活性对照、剂量递增的研究(NCT01613118),其评估司巴森坦治疗原发性局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)的疗效和安全性,所述FSGS是一种以大量蛋白尿和肾功能逐渐丧失为特征的罕见疾病。患有经活检证实的原发性FSGS(或与该疾病相关的足细胞蛋白中的基因突变记录)且具有基线尿蛋白与肌酐(“UP/C”)比率大于 1g/g 和估算的肾小球滤过率大于 30ml/min 的患者(年龄从8岁至75岁)符合研究的条件。纳入标准还包括对于18岁或18岁以上患者,平均坐位血压 $>100/10\text{mmHg}$ 且 $<145/96\text{mmHg}$,或者对于年龄 <18 岁的患者,平均坐位血压 $>90/60\text{mmHg}$ 且 $<$ 同年龄、性别和身高儿童的第95百分位。纳入标准包括允许稳定剂量的免疫抑制药物 ≥ 1 个月。排除标准包括继发性FSGS;与心脏、肝脏或免疫功能有关的重大疾病;对于成人,体重指数 $>40\text{mg/m}^2$,或对于儿科患者,为第99百分位加5;血细胞比容 $<27\%$ 或血红蛋白 $<9\text{m/dL}$;血清钾 $>5.5\text{mEq/L}$;以及孕妇、母乳喂养妇女或有生育能力但不愿意使用两种避孕方法的妇女。

[0422] 在筛选阶段签署同意并符合所有纳入和排除标准的患者,接受2周血管紧张素受体阻断剂(ARB)和血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂清除期,然后被随机分配至接受司巴森坦(200mg/天 ; 400mg/天 ; 和 800mg/天)的三个递增剂量组或固定最大剂量的活性对照(ARB为厄贝沙坦, 300mg/天)之一,每组内的比率为3:1。主要终点是UP/C比率自基线的变化(由尿蛋白排泄量测定)。在第8周达到UP/C比率 $\leq 1.5\text{g/g}$ 且UP/C比率降低 $>40\%$ 的患者的比例(经修改的应答者分析)被评估为次要终点。

[0423] 在完成8周的双盲期后,患者在开放标签延长期内继续以指定剂量进行另外的136周的司巴森坦治疗。厄贝沙坦对照组患者根据他们所入选的双盲剂量组以他们本应接受的剂量进行司巴森坦治疗。

[0424] 主要终点的分析包括96名随机的患者,他们接受至少一剂研究药物,并且具有基线和第8周的UP/C比率值(即,已完成8周的双盲治疗)。预先指定的分析顺序是(1)所有司巴森坦剂量对比厄贝沙坦;(2)司巴森坦800-和400-mg剂量对比厄贝沙坦;(3)司巴森坦400-

mg剂量对比厄贝沙坦；(4) 司巴森坦800-mg剂量对比厄贝沙坦。

[0425] 合并所有司巴森坦剂量组后,与用厄贝沙坦治疗的患者相比,经司巴森坦治疗的患者证实其UP/C比率的显著降低(45%对19%, $p<0.01$;表1;图2)。在经合并的400mg/天至800mg/天的司巴森坦组中也检测到显著降低(47%对19%, $p<0.05$;表2;图3)。

[0426] 表1.用200-800mg/天司巴森坦治疗的患者和用300mg/天厄贝沙坦治疗的患者UP/C比率(g/g)从基线至第8周的变化

[0427]	厄贝沙坦	司巴森坦
基线		
n	32	64
均值(SD)	4.017(2.6717)	4.707(3.7810)
中位数	3.265	3.620
最小值,最大值	0.88,10.73	0.43,18.66
第8周		
n	32	64
均值(SD)	3.164(2.2713)	3.300(3.5719)
中位数	2.405	1.980
最小值,最大值	0.43,10.19	0.12,14.47
从基线至第8周的变化%		
几何学LS均值	-18.5	-44.8
几何学LS均值变化%的95%CI	(-34.6,1.7)	(-52.7,-35.7)
p-值		0.006

[0428] 表2.用400-800mg/天司巴森坦治疗的患者和用300mg/天厄贝沙坦治疗的患者UP/C比率(g/g)从基线至第8周的变化

	厄贝沙坦	司巴森坦
基线		
n	25	51
[0429] 均值(SD)	3.816(2.7160)	4.824(4.0506)
中位数	2.970	3.530
最小值,最大值	0.88,10.73	0.43,18.66
第8周		

[0430]

	厄贝沙坦	司巴森坦
<i>n</i>	25	51
均值(SD)	2.990 (2.3598)	3.208 (3.4738)
中位数	2.390	1.900
最小值, 最大值	0.43, 10.19	0.12, 14.47
从基线至第8周的变化%		
几何学 LS 均值	-19.0	-47.4
几何学 LS 均值变化%的 95% CI	(-38.0, 5.9)	(-56.3, -36.9)
<i>p</i> -值		0.011

[0431] 采用司巴森坦治疗的患者中的蛋白尿减少大于每组内采用厄贝沙坦治疗的患者中的减少, 尽管组内比较没有统计学显著性(表3)。

[0432] 表3. 用200、400或800mg/天司巴森坦治疗的患者和用300mg/天厄贝沙坦治疗的患者UP/C比率(g/g)从基线至第8周的变化

[0433]

司巴森坦剂量组	自基线减少 ¹ (%)		<i>p</i> -值 ²
	厄贝沙坦	司巴森坦	
全部	18.5 (<i>n</i> = 32)	44.8 (<i>n</i> = 64)	0.006
400 mg 和 800 mg	19.0 (<i>n</i> = 25)	47.4 (<i>n</i> = 51)	0.011
200 mg	15.0 (<i>n</i> = 7)	33.1 (<i>n</i> = 13)	0.298
400 mg	28.1 (<i>n</i> = 17)	52.7 (<i>n</i> = 21)	0.056
800 mg	9.3 (<i>n</i> = 8)	41.3 (<i>n</i> = 30)	0.127

[0434] ¹几何学最小二乘均值减少。

[0435] ²来自协方差分析的*P*-值。

[0436] 对于9名由司巴森坦治疗的患者和4名由厄贝沙坦治疗的患者, 基线或第8周UP/C比率数据缺失。进行了意向治疗分析, 其中缺失的数据被估算为UP/C比率的零变化。即使在估算零值之后, 在由司巴森坦治疗的患者和由厄贝沙坦治疗的患者之间, 从基线到第8周的UP/C比率的变化也显著不同(图4)。司巴森坦剂量组间的结果与无估算数据所观测的那些结果相似(表4)。

[0437] 表4. 意向治疗分析用200、400或800mg/天司巴森坦治疗的患者和用300mg/天厄贝沙坦治疗的患者UP/C比率(g/g)从基线至第8周的变化

[0438]

司巴森坦剂量组	自基线减少 ¹ (%)		<i>p</i> -值 ²
	厄贝沙坦	司巴森坦	
全部	15.7 (<i>n</i> =36)	42.7 (<i>n</i> =73)	0.004
400 mg 和 800 mg	15.9 (<i>n</i> =28)	44.8 (<i>n</i> =60)	0.008
200 mg	13.2 (<i>n</i> =8)	33.1 (<i>n</i> =13)	0.227
400 mg	23.6 (<i>n</i> =20)	50.5 (<i>n</i> =26)	0.033
800 mg	9.7 (<i>n</i> =8)	38.4 (<i>n</i> =34)	0.161

[0439] ¹几何学最小二乘均值减少。[0440] ²来自协方差分析的*P*-值。

[0441] 所有司巴森坦组间实现UP/C比率 $\leq 1.5\text{g/g}$ 以及降低 $>40\%$ 的患者比例为28% (*n*=64), 厄贝沙坦治疗组中为9% (*n*=32) (Fisher精确检验, $p<0.05$) (表5;图5)。

[0442] 表5. 用司巴森坦组治疗的患者中和用厄贝沙坦治疗的患者中实现UP/C比率 $\leq 1.5\text{g/g}$ 以及降低 $>40\%$ 的患者比例

[0443]

司巴森坦剂量组	患者比例 (%)		<i>p</i> -值 ¹
	厄贝沙坦	司巴森坦	
全部	9.4 (<i>n</i> =32)	28.1 (<i>n</i> =64)	0.040

[0444]

司巴森坦剂量组	患者比例 (%)		<i>p</i> -值 ¹
	厄贝沙坦	司巴森坦	
400 mg 和 800 mg	12.0 (<i>n</i> =25)	31.4 (<i>n</i> =51)	0.092
200 mg	0.0 (<i>n</i> =7)	15.4 (<i>n</i> =13)	0.521
400 mg	17.7 (<i>n</i> =17)	38.1 (<i>n</i> =21)	0.282
800 mg	0.0 (<i>n</i> =8)	26.7 (<i>n</i> =30)	0.164

[0445] ¹*P*-值来自Fisher精确检验。

[0446] 完全缓解 (UP/C比率 $<0.3\text{g/g}$) 发生在4例用司巴森坦治疗的患者中,但未发生在用厄贝沙坦治疗患者中。此外,在持续接受司巴森坦的患者中和从厄贝沙坦转为司巴森坦的患者中,实现UP/C比率 $\leq 1.5\text{g/g}$ 以及UP/C比率降低 $>40\%$ 的患者百分比在开放标签期间 (从8周至48周) 增加 (图6A和6B)。

[0447] 相对于基线值,用厄贝沙坦治疗和用司巴森坦治疗的患者均显示出平均收缩压和舒张压降低;对于用司巴森坦治疗的患者,这种降低具有统计学显著性 (图7)。对于任一治疗组,eGFR (图8) 或血清钾、N-末端pro-B型利尿钠肽或白蛋白没有显著变化或差异。

[0448] 比较治疗突发不良事件的类别显示,用厄贝沙坦治疗和用司巴森坦治疗的患者之间的事件发生率相似,但导致剂量改变或中断的事件除外 (表6)。表7中显示了所有患者中

发生率超过5%的特定治疗突发不良事件的发生率。诸如头痛、头晕和水肿的症状可能与低血压有关,相对于用厄贝沙坦治疗的患者,其中一些症状更常见于用司巴森坦治疗的患者。然而,用厄贝沙坦治疗的患者和用司巴森坦治疗的患者之间在现有水肿恶化方面没有显著差异(表8)。

[0449] 表6.采用厄贝沙坦或司巴森坦治疗期间具有治疗突发不良反应的患者的百分比

[0450]		厄贝沙坦 (n = 36)	司巴森坦, 全部剂量 (n = 73)
	任何	72.2	76.7
[0451]	药物相关	36.1	43.8
	严重	2.8	2.7
	导致剂量改变或中断	8.3	23.3
	导致停药	2.8	4.1
	导致研究退出	2.8	2.7
	死亡	0	0

[0452] 表7.采用厄贝沙坦或司巴森坦治疗期间具有治疗突发不良反应的患者的百分比
(对于发生率大于5%的特定事件)

[0453]		厄贝沙坦 (n = 36)	司巴森坦, 全部剂量 (n = 73)
	头痛	19.4	19.2
	低血压/体位性低血压	8.3	16.4
	头晕	11.1	13.7
	水肿/外围水肿	2.8	12.3
	恶心	8.3	12.3
	腹泻	2.8	8.2
	呕吐	2.8	8.2
	上腹痛	5.6	5.5
	咳嗽	5.6	4.1
	疲劳	11.1	4.1
	鼻塞	11.1	2.7
	上呼吸道感染	5.6	2.7
	肌肉痉挛	5.6	0

[0454] 表8.用厄贝沙坦治疗的患者和用司巴森坦治疗的患者中在基线 and 第8周时的水肿严重程度(p值=NS)

[0455]	双盲期间具有水肿的患者, %	
	厄贝沙坦	司巴森坦, 全部剂量

[0456]	水肿严重程度等级	基线 (n = 29)	第 8 周 (n = 28)	基线 (n = 53)	第 8 周 (n = 60)
	0	76	86	66	65
	1+至 2+	21	14	32	30
	3+至 4+	3	0	2	5

[0457] 总之,与采用AngII单一抑制(ARB:厄贝沙坦)相比,采用AngII和ET双重抑制(司巴森坦)则以显著更大的抗蛋白尿作用减少了FSGS患者中的蛋白尿。

[0458] 实施例3

[0459] 采用司巴森坦治疗局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)的可变给药方案

[0460] 施用治疗有效剂量的司巴森坦的患者可表现出降低的蛋白尿。然而,用高剂量的司巴森坦治疗后的血压降低也可能导致低血压。因此,如果在低剂量治疗后未观察到血压变化,则可能需要初始施用较低剂量的司巴森坦,然后增加剂量。

[0461] FSGS患者在前2周以400mg/天施用司巴森坦。治疗2周后,在将司巴森坦剂量逐渐增加至800mg/天之前,评估该初始剂量的耐受性。用司巴森坦以400mg/天治疗2周后,血压测量值 $>90/60\text{mmHg}$ 的患者施用剂量为800mg/天的司巴森坦并继续该剂量水平。显示出无症状的 $\text{BP} \leq 90/60\text{mmHg}$ 或出现直立性低血压临床症状,但2周后耐受初始剂量的患者,继续服用400mg/天剂量。

[0462] 本说明书中提到的或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物,包括于2016年10月13日提交的美国临时专利申请号62/407,860以及于2016年11月16日提交的62/423,079,其通过引用以其整体并入本文。

[0463] 可以组合上述各种实施方式以提供进一步的实施方式。如果需要,可以修改实施方式的各方面,以采用各种专利、申请和出版物的概念来提供其他实施方式。根据以上详细描述,可以对实施方式进行这些和其他改变。

[0464] 通常,在权利要求书中,所使用的术语不应被解释为将权利要求限制于说明书和权利要求书中公开的特定实施方式,而是应被解释为包括所有可能的实施方式以及此类权利要求所要求的等同物的全部范围。因此,权利要求书不受本公开的限制。

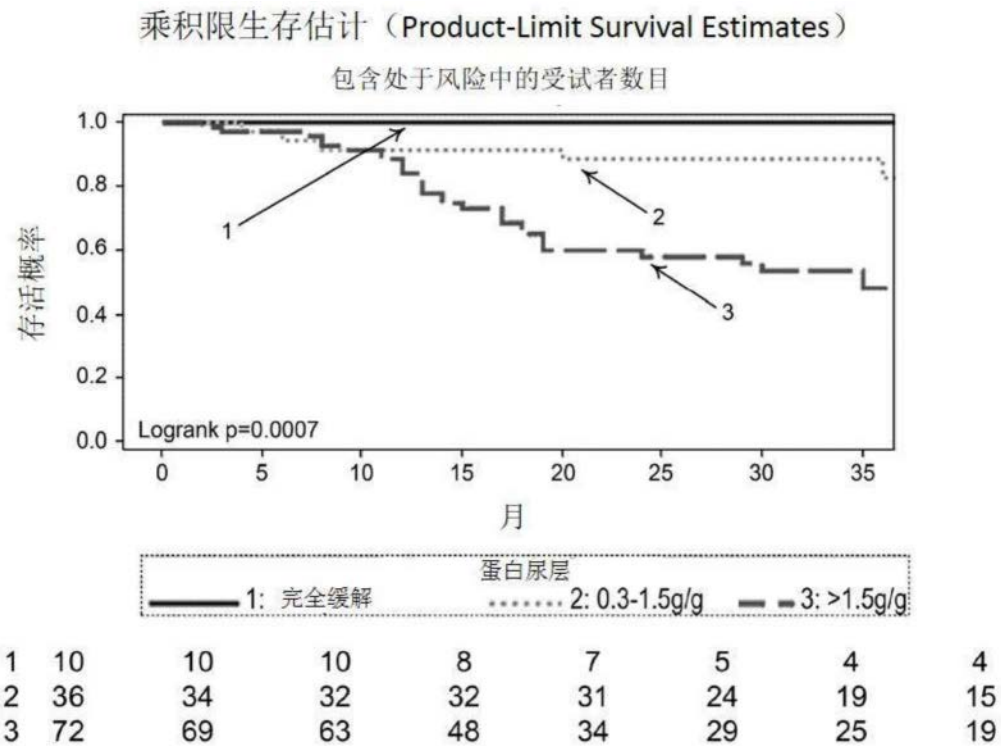


图1A

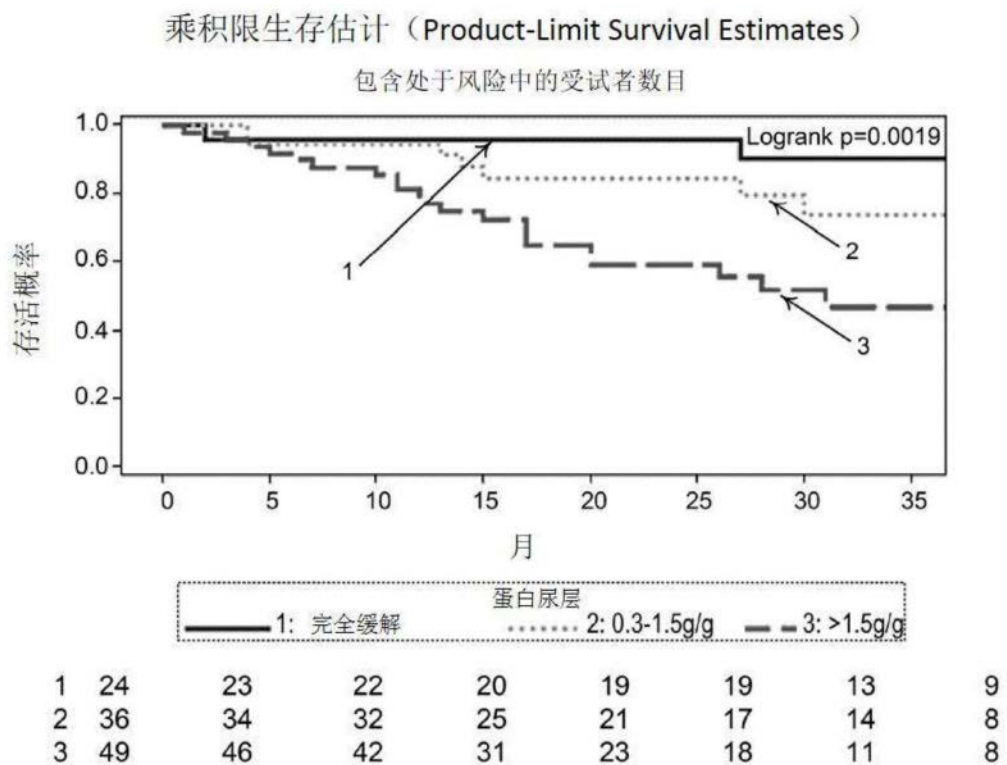


图1B

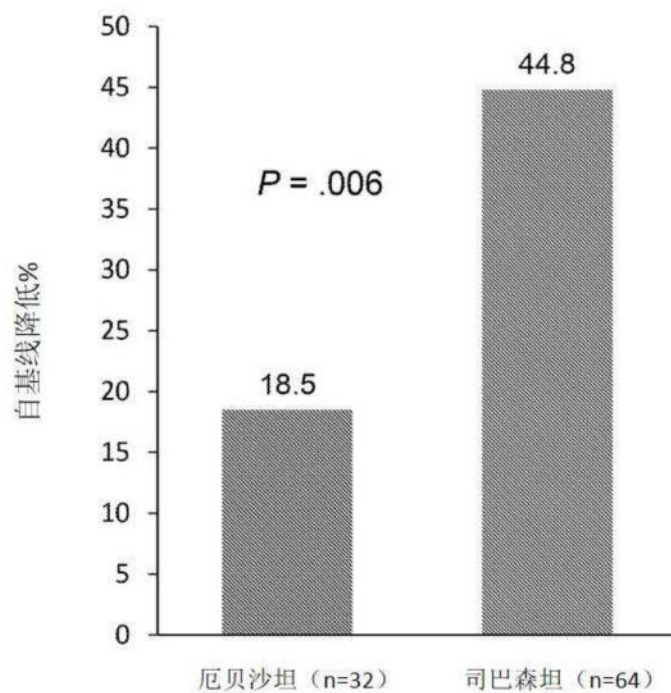


图2

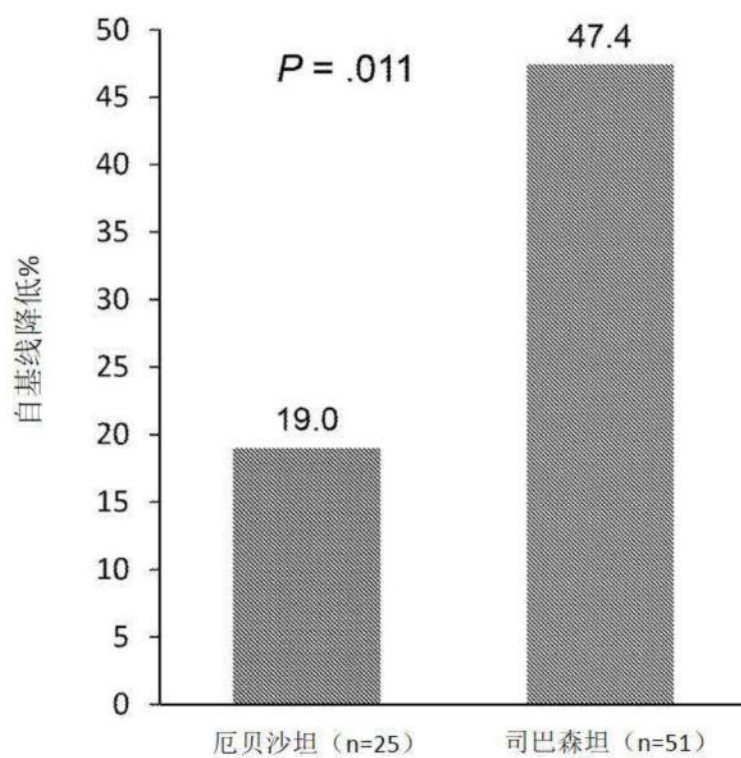


图3

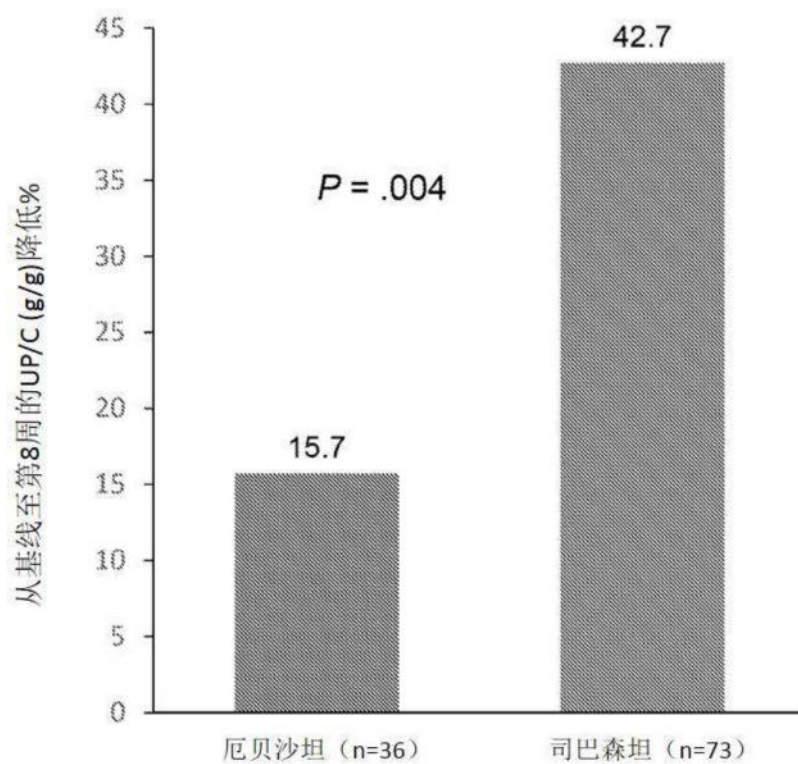


图4

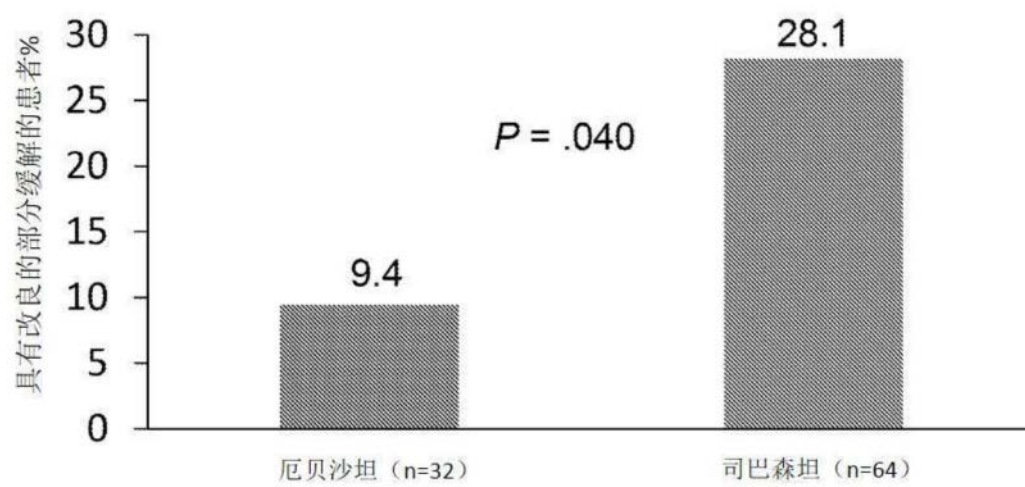


图5

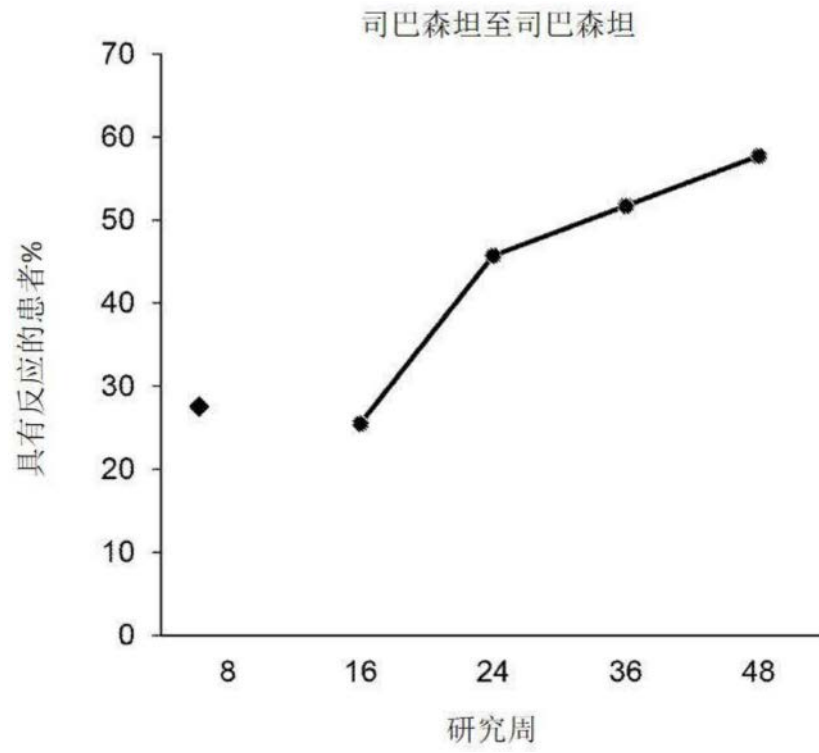


图6A

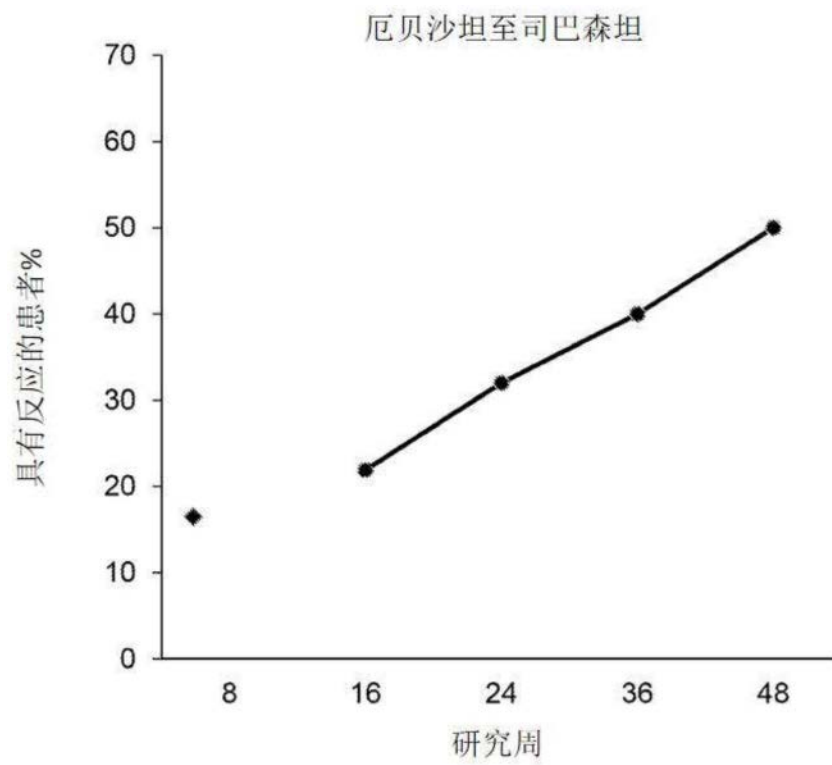


图6B

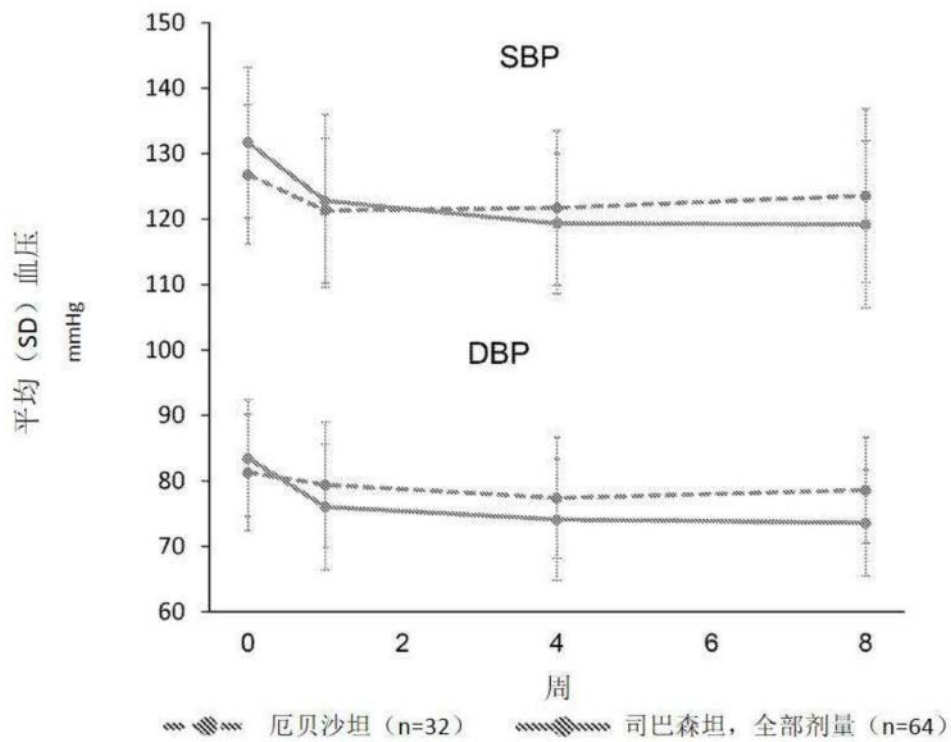


图7

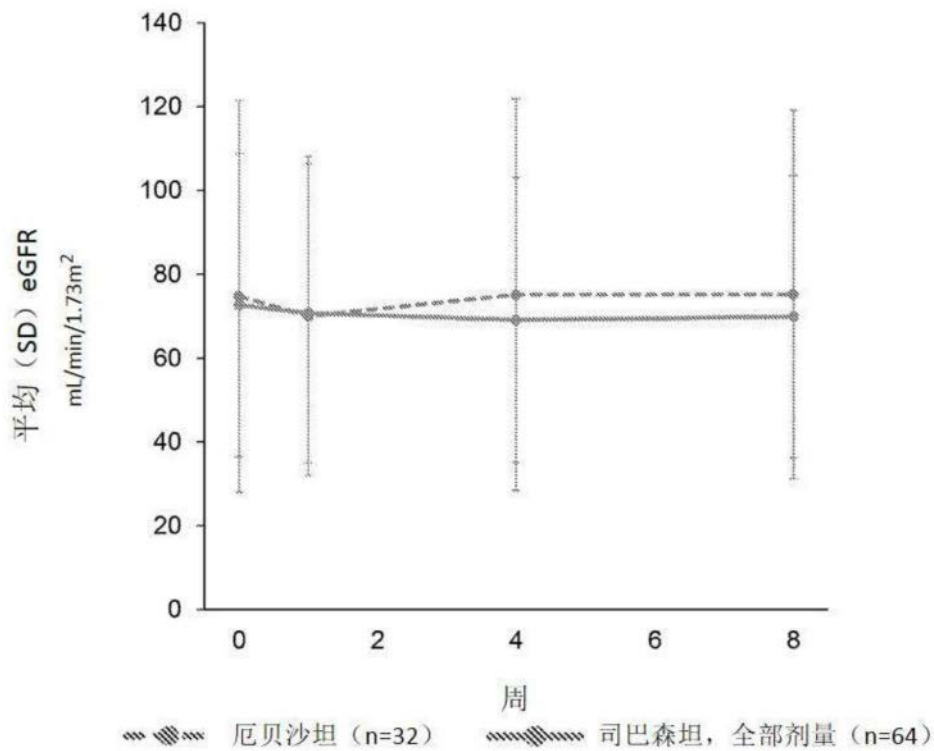


图8