



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I715806 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：106132846

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4709(2006.01)**A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2016/09/24 中國大陸

201610849142.4

(71)申請人：大陸商山東亨利醫藥科技有限責任公司(中國大陸) KBP BIOSCIENCES CO., LTD.
(CN)

中國大陸

(72)發明人：黃 振華 HUANG, ZHENHUA (SG)；郭小翠 GUO, XIAOCUI (CN)

(74)代理人：陳展俊

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：2 共 90 頁

(54)名稱

含鹽皮質激素受體拮抗劑的藥物組合物及其用途

(57)摘要

本發明涉及含鹽皮質激素受體拮抗劑的藥物組合物及其用途，本發明藥物組合物口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者，其有效且安全的 AUC 範圍為 188ng*h/mL 至 3173ng*h/mL，本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ ，以日劑量為 0.1mg-1.0mg 給藥用於治療慢性腎病，AUC 控制在安全有效的範圍內，保證了臨床用藥的安全性和有效性。

指定代表圖：

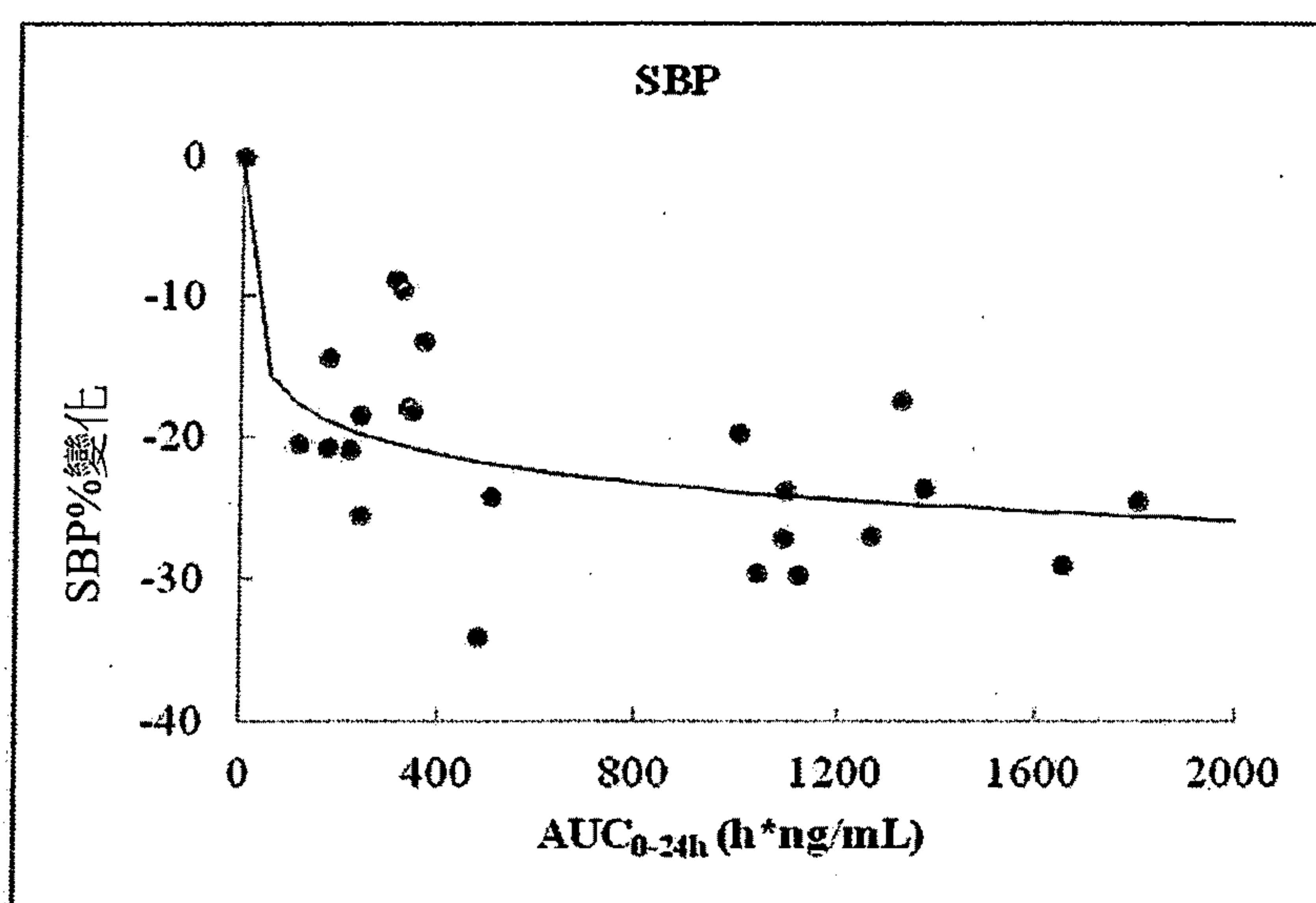


圖 1

I715806

發明摘要

※ 申請案號：106132846

※ 申請日：106/09/25

※IPC 分類：A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含鹽皮質激素受體拮抗劑的藥物組合物及其用途

【中文】

本發明涉及含鹽皮質激素受體拮抗劑的藥物組合物及其用途，本發明藥物組合物口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者，其有效且安全的 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL，本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ ，以日劑量為 0.1 mg - 1.0 mg 給藥用於治療慢性腎病，AUC 控制在安全有效的範圍內，保證了臨床用藥的安全性和有效性。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【無】

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

【無】

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

含鹽皮質激素受體拮抗劑的藥物組合物及其用途

【技術領域】

【0001】 本發明屬於醫藥技術領域，具體涉及含鹽皮質激素受體拮抗劑的藥物組合物，其用於製備治療和/或預防慢性腎病的藥物中的用途，以及向慢性腎病患者使用該藥物組合物的方法。

【先前技術】

【0002】 慢性腎臟疾病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 定義為：(1) 腎臟損傷持續時間 ≥ 3 個月，不論是否伴有腎小球濾過率 (GFR) 下降，腎臟損傷是指腎臟結構或功能異常，表現為病理學異常或者腎臟損傷標誌物 (包括尿液或血液成分異常，或影像學檢查異常)；或者 (2) 腎小球濾過率 $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 持續時間 ≥ 3 個月，不論是否伴有腎臟損傷【美國腎臟基金會，NKF KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification】。常見臨床症狀：蛋白尿 (泡沫尿)、血尿、浮腫、高血壓、夜間尿量增多、貧血等。慢性腎病發展到後期，造成一系列臨床症狀，導致慢性腎功能衰竭，臨床出現以代謝產物瀦留，水、電解質、酸鹼平衡失調，全身各系統受累

為主要表現的臨床症候群。

【0003】 醛固酮是具有鹽皮質激素活性的類固醇類激素，主要由腎上腺皮質球狀帶細胞分泌【Kidney International (2012) 81, 955–968】。醛固酮已知的最主要的作用是調節遠端腎單位的 Na^+ 重吸收和 K^+ 分泌，以維持電解質平衡和體液平衡。除了鈉瀦留外，醛固酮也可以引起多重病理進程導致炎症、重構和纖維化。醛固酮啟動鹽皮質激素受體（MR）後，對血管壁有直接的血管收縮作用。醛固酮也被證明能夠直接引起腎組織損傷，導致蛋白尿升高。醛固酮水準過高時會導致高血壓、心力衰竭（HF）和慢性腎病（CKD）【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13.】。

【0004】 鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）通過結合到鹽皮質激素受體上，阻斷醛固酮與鹽皮質激素受體結合，從而阻斷醛固酮的作用【依普利酮片說明書，輝瑞，2002年】。鹽皮質激素受體拮抗劑在射血分數降低的心力衰竭、動脈高血壓和慢性腎病患者中的臨床效果已被證明【Curr Opin Nephrol Hypertens 2015, 24:417–424】。

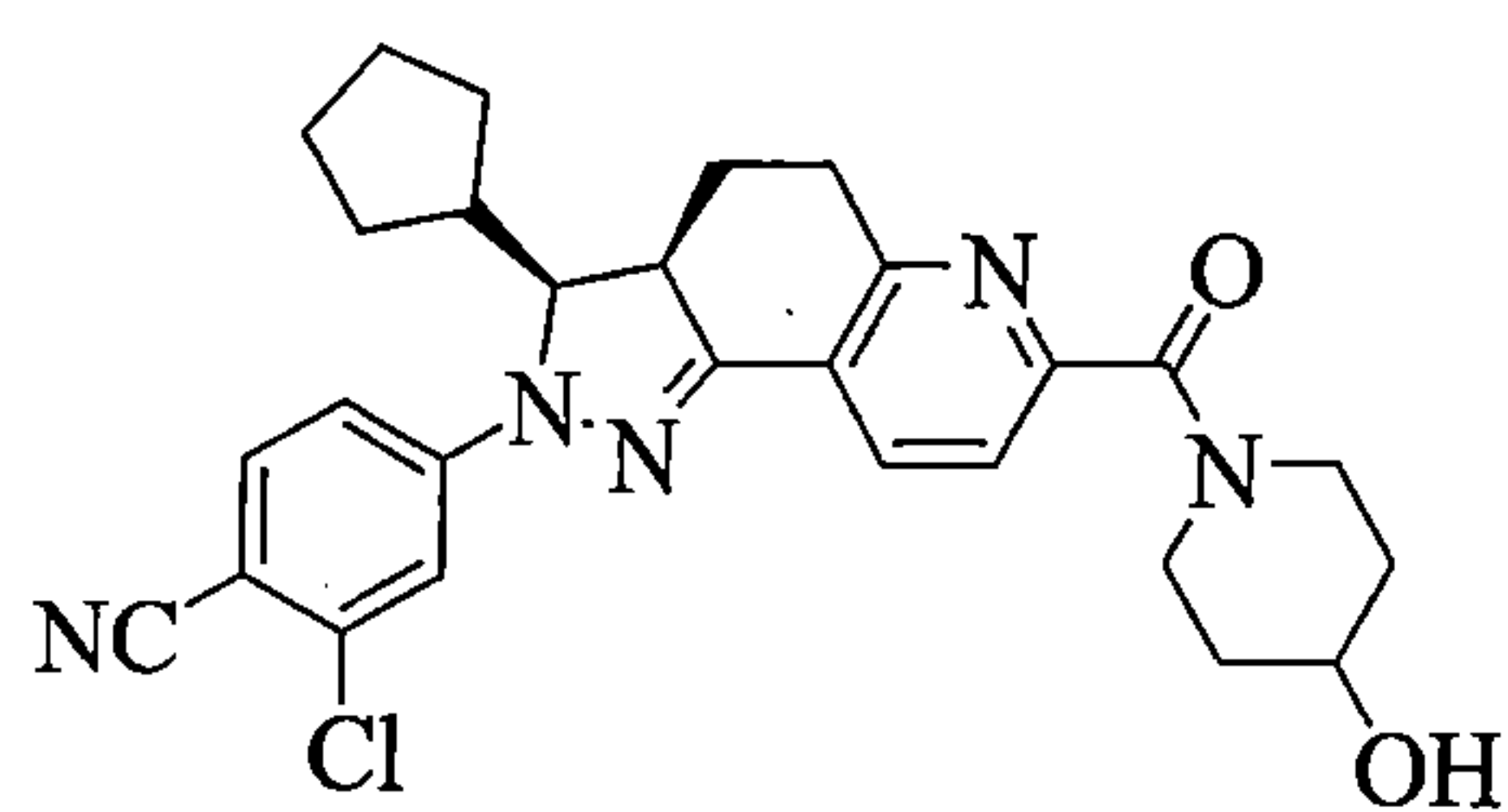
【0005】 目前為止，只有 2 個類固醇類鹽皮質激素受體拮抗劑被開發用於臨床治療。螺內酯是第一代鹽皮質激素受體拮抗劑，活性很高，但是與孕酮的結構相似，給藥後經常伴有相關的不良反應例如男性乳房發育症、陽痿和月經紊亂。依普利酮是第二代鹽皮質激素受體拮抗劑，改善了選擇性，但是活性降低【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13.】。螺內酯和依普利酮可以降低低射血分數心力衰竭患者

的住院風險和死亡率；降低慢性腎病患者的尿白蛋白或尿白蛋白肌酐比（UACR），減緩慢性腎病的進程。但是引起高血鉀的風險限制了螺內酯和依普利酮的使用，尤其是在腎損傷患者中【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13. Kidney International 2012; 81: 955-968.】。螺內酯在中重度腎損傷患者中禁用【Lable of Aldactone[®] (spironolactone tablets, USP)】，依普利酮在患有高血壓的中重度腎損傷患者 and 所有重度腎損傷患者中均禁用【Lable of INSPRA[®] (eplerenone) tablets, for oral use (USP)】。

【0006】 Finerenone 是拜耳在研的非類固醇類 MRA，與螺內酯相比對 MR 具有更好的選擇性，與依普利酮相比對 MR 有更高的親和力【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13.】。Finerenone 在糖尿病腎病患者中已完成的 ARTS-DN 臨床試驗結果表明，Finerenone 7.5、10、15 和 20 mg/天劑量組的 UACR 分別降低 21%、24%、33%和 38%，但因為高血鉀症而導致停藥的百分比分別為 2.1%、0%、3.2%和 1.7%【JAMA. 2015; 314(9):884-894.】，在藥效不理想的劑量下，仍然存在明顯的高血鉀問題。

【0007】 化合物 I，化學名稱為 2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-環戊基-7-(4-羥基嘧啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈，具有下式結構，已在專利申請 WO2012022121A1 和 WO2014094664A1 中公開。也是在研的非類固醇類鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA），對 MR 有較高的選擇性和親和力，可用於治療慢性腎病。但是因為該靶點的

藥物容易產生高血鉀，現有技術未公開能夠使化合物 I 安全有效應用的產品或方法。



化合物 I

【0008】 正常情況下，人體每天攝入的鉀，其中 90%左右通過腎臟排泄，其餘通過糞便和汗液排泄。慢性腎病患者，對鉀離子的調節功能下降，容易出現高血鉀症，特別是中重度腎病患者尤為嚴重。

【0009】 長期高血鉀給患者帶來極大的危害，尤其是高血鉀對心臟的危害很大，嚴重時可引發心律不齊，導致心臟驟停，甚至會造成死亡的嚴重副反應。其他方面，高血鉀還會使神經肌肉興奮性降低，出現遲緩性癱瘓，影響消化系統功能，出現腹痛、噁心、嘔吐等。

【0010】 高血鉀症對慢性腎病患者的危害尤其大，對機體的主要危害是影響心肌細胞的除極和複極，造成傳導阻滯和心律失常，若不及時處理，嚴重時可出現室顫和心臟停搏等，造成心源性猝死。

【0011】 目前，臨床尚無安全有效的治療慢性腎病的藥物，臨床需求大。雖然鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）對慢性腎病的效果已被證明，但因其作用機制帶來的高血鉀副作用，限制了 MRA 類藥物的臨床應用。

【0012】 因此，尋找能夠避免產生高血鉀副作用，可以安

全有效治療慢性腎病的藥物或者方法，是本治療領域長期以來面臨的技術難題。

【發明內容】

【0013】 本申請發明人發現現有技術很難安全有效地應用化合物 I 治療慢性腎病，主要原因是：

(1) 化合物 I 屬於鹽皮質激素受體拮抗劑，因靶點的作用機制，容易引發高血鉀副作用；

(2) 慢性腎病患者對傳統技術手段製備的化合物 I 藥物組合物的吸收個體差異大。

【0014】 因此，化合物 I 在慢性腎病患者中的安全有效的視窗非常狹窄，傳統技術手段無法滿足臨床用藥需求。

【0015】 基於上述原因，本申請發明人通過大量的試驗，克服了本領域長期以來面臨的技術困難，發現了高血鉀副作用的發生與化合物 I 的血藥濃度-時間曲線下面積（AUC）範圍（即，安全性視窗）之間的關聯，找到了可以安全有效應用的視窗，在有效的同時能夠避免高血鉀副作用發生，慢性腎病患者給藥後化合物 I 的有效且安全的 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL。

【0016】 為了達到上述安全視窗，找到了相應的安全有效的劑量範圍及以此劑量給藥的藥物組合物。本發明請求保護的藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ ，將本發明藥物組合物以本發明請求保護的劑量範圍給藥於需要其治療的慢性腎病患者後，AUC 在安全且有效的 188 ng*h/mL 至 3173

ng*h/mL 範圍內。

本發明的技術方案

【0017】 本發明提供了一種藥物組合物，該藥物組合物含有化合物 I 和藥學上可接受的載體。

【0018】 本發明藥物組合物口服給藥於慢性腎病患者，吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 2893 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 2613 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 1117 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 885 ng*h/mL。

【0019】 慢性腎病患者給藥本發明藥物組合物，吸收後為了達到上述安全有效的 AUC 範圍，本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ ，以化合物 I 為 0.1 mg - 2.5 mg 的日劑量給藥。

【0020】 本發明的一個技術方案，為了使患者服用藥物後達到上述安全有效的 AUC 範圍，通過給予患者該藥物組合物，對患者給予日劑量為 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給

予日劑量為 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.9 mg 的化

合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg、0.15 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg 或 2.5 mg 的化合物 I。

【0021】 化合物 I 不溶於水，膜通透性中等，傳統技術手段製成的藥物組合物生物利用度低，並且受試者存在較大的個體差異。為了達到臨床藥效，確保對所有的患者有效，傳統解決辦法是提高給藥劑量，但因個體差異大導致個別患者吸收後化合物 I 的 AUC 過高，從而增大了高血鉀的風險，尤其是慢性腎病患者，對鉀離子的調節功能下降，血鉀升高對其造成的安全性風險更大。

【0022】 本發明藥物組合物通過提高生物利用度，有效減小個體之間 AUC 的差異，滿足了安全有效的臨床用藥要求。

【0023】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物降低其中的化合物 I 的細微性。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 25 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 21.7 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 10 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 5 \mu m$ 。

【0024】 本發明藥物組合物中不同細微性的化合物 I 可以採用但不限於研磨、擠壓、碰撞、切割、機械粉碎、振動粉碎、氣流粉碎、超音波粉碎、高壓研磨、化學沉澱等方法製備。

【0025】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物加入界面活性劑。

【0026】 所述界面活性劑選自苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、丙三醇、膽酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K₃₀ 或聚乙二醇中的一種或多種，優選苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉中的一種或多種，優選苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉。

【0027】 本發明藥物組合物中化合物 I 與界面活性劑的重量比選自 1 : 0.1~1 : 20，優選 1 : 1~1 : 20，更優選 1 : 5~1 : 20。

【0028】 本發明提供了一種藥物組合物，該藥物組合物含有化合物 I 和藥學上可接受的載體。

【0029】 本發明的一個技術方案，通過給予患者本發明藥物組合物，對患者給予日劑量為 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為

0.1 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 2 mg 的化合

物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg、0.15 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg 或 2.5 mg 的化合物 I。

【0030】 本發明藥物組合物通過上述給藥劑量給藥，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 h*ng/mL 至 3173 h*ng/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 h*ng/mL 至 2893 h*ng/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 2613 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 1117 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 885 ng*h/mL。

【0031】 化合物 I 不溶於水，膜通透性中等，傳統技術手段製成的藥物組合物生物利用度低，並且受試者存在較大的個體差異。為了達到臨床藥效，確保對所有的患者有效，傳

統解決辦法是提高給藥劑量，但因個體差異大導致個別患者吸收後化合物 I 的 AUC 過高，從而增大了高血鉀的風險，尤其是慢性腎病患者，對鉀離子的調節功能下降，血鉀升高對其造成的安全性風險更大。

【0032】 本發明藥物組合物通過提高生物利用度，有效減小個體之間 AUC 的差異，滿足了安全有效的臨床用藥要求。

【0033】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物降低其中的化合物 I 的細微性。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 25 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 21.7 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 10 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 5 \mu m$ 。

【0034】 本發明藥物組合物中不同細微性的化合物 I 可以採用但不限於研磨、擠壓、碰撞、切割、機械粉碎、振動粉碎、氣流粉碎、超音波粉碎、高壓研磨、化學沉澱等方法製備。

【0035】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物加入界面活性劑。

【0036】 所述界面活性劑選自苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、丙三醇、膽酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K₃₀ 或聚乙二醇中的一種或多種，優選苯札

氯銨 (Benzalkonium Chloride)、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉中的一種或多種，優選苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉。

【0037】 本發明藥物組合物中化合物 I 與界面活性劑的重量比選自 1 : 0.1~1 : 20，優選 1 : 1~1 : 20，更優選 1 : 5~1 : 20。

【0038】 本發明提供了一種藥物組合物，該藥物組合物含有化合物 I 和藥學上可接受的載體。

【0039】 通過給予患者本發明藥物組合物，對患者給予日劑量為 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，其有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/ml 至 3173 ng*h/ml。

【0040】 本發明藥物組合物任選給予日劑量為 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.7 mg 的化合物

I, 任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.6 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.9 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.8 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.7 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.6 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.9 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.8 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.7 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.6 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.9 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.8 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.7 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.6 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.5 mg 的化合物 I, 任選給予日劑量為 0.1 mg、0.15 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、

0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg 或 2.5 mg 的化合物 I。

【0041】 根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 h*ng/mL 至 2893 h*ng/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 2613 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 1117 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 885 ng*h/mL。

【0042】 化合物 I 不溶於水，膜通透性中等，傳統技術手段製成的藥物組合物生物利用度低，並且受試者存在較大的個體差異。為了達到臨床藥效，確保對所有的患者有效，傳統解決辦法是提高給藥劑量，但因個體差異大導致個別患者吸收後化合物 I 的 AUC 過高，從而增大了高血鉀的風險，尤其是慢性腎病患者，對鉀離子的調節功能下降，血鉀升高對其造成的安全性風險更大。

【0043】 本發明藥物組合物通過提高生物利用度，有效減小個體之間 AUC 的差異，滿足了安全有效的臨床用藥要求。

【0044】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物降低其中的化合物 I 的細微性。根據本發明的一個技術方

案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 25 \mu\text{m}$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 21.7 \mu\text{m}$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 5 \mu\text{m}$ 。

【0045】 本發明藥物組合物中不同細微性的化合物 I 可以採用但不限於研磨、擠壓、碰撞、切割、機械粉碎、振動粉碎、氣流粉碎、超音波粉碎、高壓研磨、化學沉澱等方法製備。

【0046】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物加入界面活性劑。

【0047】 所述界面活性劑選自苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、丙三醇、膽酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K₃₀ 或聚乙二醇中的一種或多種，優選苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉中的一種或多種，優選苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉。

【0048】 本發明藥物組合物中化合物 I 與界面活性劑的重量比選自 1 : 0.1~1 : 20，優選 1 : 1~1 : 20，更優選 1 : 5~1 : 20。

【0049】 本發明提供了本發明藥物組合物在製備用於治療和/或預防慢性腎病的藥物中的用途。

【0050】 本發明藥物組合物口服給藥於需要其治療的受試者，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲

線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 2893 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 2613 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 1117 ng*h/mL。根據本發明的一個技術方案，患者吸收後化合物 I 的有效且安全的血藥濃度-時間曲線下面積 AUC 範圍為 188 ng*h/mL 至 885 ng*h/mL。

【0051】 本發明的一個技術方案，為了使患者服用藥物後達到上述安全有效的 AUC 範圍，通過給予患者該藥物組合物，對患者給予日劑量為 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日

劑量為 0.15 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg、0.15 mg、

0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg 或 2.5 mg 的化合物 I。

【0052】 化合物 I 不溶於水，膜通透性中等，傳統技術手段製成的藥物組合物生物利用度低，並且受試者存在較大的個體差異。為了達到臨床藥效，確保對所有的患者有效，傳統解決辦法是提高給藥劑量，但因個體差異大導致個別患者吸收後化合物 I 的 AUC 過高，從而增大了高血鉀的風險，尤其是慢性腎病患者，對鉀離子的調節功能下降，血鉀升高對其造成的安全性風險更大。

【0053】 本發明藥物組合物通過提高生物利用度，有效減小個體之間 AUC 的差異，滿足了安全有效的臨床用藥要求。

【0054】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物降低其中的化合物 I 的細微性。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 25 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 21.7 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 10 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 5 \mu m$ 。

【0055】 本發明藥物組合物中不同細微性的化合物 I 可以採用但不限於研磨、擠壓、碰撞、切割、機械粉碎、振動粉碎、氣流粉碎、超音波粉碎、高壓研磨、化學沉澱等方法製備。

【0056】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物加入界面活性劑。

【0057】 所述界面活性劑選自苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、丙三醇、膽酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K₃₀ 或聚乙二醇中的一種或多種，優選苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉中的一種或多種，優選苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉。

【0058】 本發明藥物組合物中化合物 I 與界面活性劑的重量比選自 1 : 0.1~1 : 20，優選 1 : 1~1 : 20，更優選 1 : 5~1 : 20。

【0059】 本發明提供了一種藥物組合物，該藥物組合物含有化合物 I 和藥學上可接受的載體。

【0060】 本發明的一個技術方案，通過給予患者該藥物組合物，對患者給予日劑量為 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 1 mg

的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.9 mg 的化合物 I，
任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給予日
劑量為 0.15 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15
mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.15 mg - 0.5 mg
的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，
任選給予日劑量為 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑
量為 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg -
1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.9 mg 的化合
物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選給
予日劑量為 0.2 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為
0.2 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.2 mg - 0.5 mg
的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，
任選給予日劑量為 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任選給予日劑
量為 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg
- 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.9 mg 的化
合物 I，任選給予日劑量為 0.25 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任
選給予日劑量為 0.25 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予日劑
量為 0.25 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.25
mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 2.5 mg
的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I，任
選給予日劑量為 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量
為 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.9
mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.8 mg 的化合物
I，任選給予日劑量為 0.3 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選給予

日劑量為 0.3 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.3 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任選給予日劑量為 0.1 mg、0.15 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg 或 2.5 mg 的化合物 I。

【0061】 化合物 I 不溶於水，膜通透性中等，傳統技術手段製成的藥物組合物生物利用度低，並且受試者存在較大的個體差異。為了達到臨床藥效，確保對所有的患者有效，傳統解決辦法是提高給藥劑量，但因個體差異大導致個別患者吸收後化合物 I 的 AUC 過高，從而增大了高血鉀的風險，尤其是慢性腎病患者，對鉀離子的調節功能下降，血鉀升高對其造成的安全性風險更大。

【0062】 本發明藥物組合物通過提高生物利用度，有效減小個體之間 AUC 的差異，滿足了安全有效的臨床用藥要求。

【0063】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物降低其中的化合物 I 的細微性。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 25 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 21.7 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 5 \mu m$ 。

【0064】 本發明藥物組合物中不同細微性的化合物 I 可以採用但不限於研磨、擠壓、碰撞、切割、機械粉碎、振動粉碎、氣流粉碎、超音波粉碎、高壓研磨、化學沉澱等方法製備。

【0065】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物加入界面活性劑。

【0066】 所述界面活性劑選自苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、丙三醇、膽酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K₃₀ 或聚乙二醇中的一種或多種，優選苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉中的一種或多種，優選苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉。

【0067】 本發明藥物組合物中化合物 I 與界面活性劑的重量比選自 1 : 0.1~1 : 20，優選 1 : 1~1 : 20，更優選 1 : 5~1 : 20。

【0068】 本發明藥物組合物可以製備成口服製劑，進一步優選製備片劑、緩釋片、膠囊劑、顆粒劑、軟膠囊、滴丸、微囊、微球、脂質體、自乳化藥物傳遞系統、固體分散體、微胞、口溶片、溶液劑、混懸劑或乳劑。

【0069】 本發明藥物組合物單位制劑中含有 0.01 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 1 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg - 0.5 mg 的化合物 I，0.025 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.025 mg - 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.025 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.025 mg - 1 mg 的化合物 I，任選含有

0.025 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.025 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.025 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.025 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.025 mg - 0.5 mg 的化合物 I，0.05 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 1 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.05 mg - 0.5 mg 的化合物 I，0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.1 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.15 mg - 0.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg - 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg - 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.2

mg – 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.2 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 1 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 2.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 2 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 1.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 1 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任選含有 0.3 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任選含有 0.01 mg、0.025 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.15 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.35 mg、0.4 mg、0.45 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.8 mg、0.9 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg 的化合物 I。

【0070】 本發明藥物組合物能夠有效地阻斷鹽皮質激素受體和醛固酮的結合，在藥理作用中，可以特定地用於治療和/或預防慢性腎病，選自高血壓腎病、糖尿病腎病、腎小球腎炎、腎功能衰竭、蛋白尿、急性腎損傷、腎囊腫；慢性腎病伴隨高血壓、慢性腎病伴隨心力衰竭、慢性腎病伴隨高血壓和心力衰竭、慢性腎病伴隨肥胖、慢性腎病伴隨高血脂症、慢性腎病伴隨糖尿病、心腎症候群；心血管疾病，選自高血

壓、心力衰竭即充血性心力衰竭（選自射血分數降低的心力衰竭，射血分數保留的心力衰竭，急性心力衰竭）、心肌梗塞、心絞痛、心臟肥大、心肌炎、心臟血管纖維化、壓力感受器官能障礙、過多的體液和心律不齊、高血脂症、肥胖；內分泌疾病，選自原發/繼發性醛固酮增多症、阿狄森氏病、庫興氏症候群和巴特氏症候群。尤其是，可以用於治療和/或預防慢性腎病，包括糖尿病腎病、高血壓腎病；慢性腎病伴隨高血壓和/或心力衰竭；心力衰竭，高血壓。

【0071】 在一種實施方案中，本發明還包括本發明藥物組合物用於製備治療慢性腎病、心力衰竭和高血壓的藥物的用途。

【0072】 在另一個實施方案中，本發明涉及慢性腎病、心力衰竭和高血壓的治療方法，所述方法包括向需要其治療的受試者給予治療量的本發明藥物組合物。

【0073】 本發明所述的受試者為哺乳動物，優選人，尤其是患有以下疾病的患者，所述疾病為慢性腎病，選自高血壓腎病、糖尿病腎病、腎小球腎炎、腎功能衰竭、蛋白尿、腎囊腫、腎小球硬化；慢性腎病伴隨高血壓、慢性腎病伴隨心力衰竭、慢性腎病伴隨高血壓和心力衰竭、慢性腎病伴隨肥胖、慢性腎病伴隨高血脂症、慢性腎病伴隨糖尿病、心腎症候群；心血管疾病，選自高血壓、心力衰竭即充血性心力衰竭（選自射血分數降低的心力衰竭，射血分數保留的心力衰竭，急性心力衰竭）、心肌梗塞、心絞痛、心臟肥大、心肌炎、心臟血管纖維化、心肌缺血、冠心病、冠狀動脈疾病、壓力

感受器官能障礙、過多的體液和心律不齊、高血脂症、肥胖；內分泌疾病，選自原發/繼發性醛固酮增多症、阿狄森氏病、庫興氏症候群和巴特式症候群。特別是患有以下疾病的患者，所述疾病為慢性腎病，選自高血壓腎病、糖尿病腎病、腎小球腎炎、腎功能衰竭、蛋白尿、腎囊腫、腎小球硬化；慢性腎病伴隨高血壓、慢性腎病伴隨心力衰竭、慢性腎病伴隨高血壓和心力衰竭、慢性腎病伴隨肥胖、慢性腎病伴隨高血脂症、慢性腎病伴隨糖尿病、心腎症候群。

【0074】 本發明的實施方案中，本發明藥物組合物可以每日給藥一次或者多次，優選每日以前述說明的劑量水準給藥一次。本發明藥物組合物可以在一天中的任何時間給藥。

【0075】 本發明藥物組合物還可以與其他藥物聯合用藥適用於上述所需患者，所述其他藥物選自降壓藥、降脂藥、降糖藥中的一種或兩種。

【0076】 降壓藥，選自血管緊張素轉換酶抑制劑、血管緊張素 II 受體阻滯劑、腎素抑制劑、鈣通道拮抗劑、利尿劑、 β 受體阻滯劑、 α 受體阻滯劑。具體的例如但不限於，血管緊張素轉換酶抑制劑，選自卡托普利、依那普利、苯那普利、地拉普利、賴諾普利、培哌普利；血管緊張素 II 受體阻滯劑，選自氯沙坦、巔沙坦、伊貝沙坦、康得沙坦、替米沙坦、依普沙坦、厄貝沙坦；腎素抑制劑，選自阿利吉侖、阿利克侖；鈣通道拮抗劑，選自硝苯地平、氨氯地平、樂卡地平、尼莫地平、尼卡地平、尼群地平、尼索地平、非洛地平、貝尼地平、拉西地平、地爾硫卓、維拉帕米、氟桂利嗪、桂利嗪、

利多氟嗪；利尿劑，選自氯噻嗪、氯噻酮、呋塞米； β 受體阻滯劑，選自阿替洛爾、美托洛爾、鹽酸索他洛爾、鹽酸普萘洛爾、卡維地洛； α 受體阻滯劑，選自酚妥拉明、妥拉唑啉、酚苄明、呱唑嗪。

【0077】 降脂藥，選自阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、環丙貝特、苯紮貝特、非諾貝特、吉非貝琪。

【0078】 降糖藥，選自促胰島素分泌劑、二甲雙胍類、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、噻唑烷二酮類衍生物促敏劑、苯茴酸類衍生物促泌劑、GLP-1 受體激動劑、DPP-4 酶抑制劑。具體的例如但不限於，胰島素分泌劑又分為磺脲類和非磺脲類，磺脲類促泌劑選自格列吡嗪、格列齊特、格列本脲、格列波脲、格列美脲、格列喹酮，非磺脲類苯茴酸類衍生物促泌劑選自瑞格列奈、那格列奈；二甲雙胍類選自二甲雙胍； α -葡萄糖苷酶抑制劑選自糖-100、阿卡波糖、伏格列波糖；胰島素增敏劑選自羅格列酮、吡格列酮；二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制劑選自西格列汀，沙格列汀，維格列汀；GLP-1 受體激動劑選自艾塞那肽，利拉魯肽。

發明詳述

【0079】 化合物 I 是鹽皮質激素受體拮抗劑，因為該靶點的作用機制原因，臨床應用存在高血鉀風險。又因為慢性腎病患者對鉀離子的調節功能下降，容易出現高血鉀症。高血鉀症尤其對慢性腎病患者的危害非常大，會危及生命，大大

限制了 MRA 藥物的臨床應用，目前為止，沒有任何一種 MRA 藥物被批准用於慢性腎病以及慢性腎病併發症的治療。

【0080】 為了能夠安全有效的將化合物 I 應用於臨床，治療目前臨床上缺乏治療藥物的慢性腎病，本發明通過大量的試驗找到了化合物 I 可以安全有效應用的視窗，並基於該視窗找到了化合物 I 可以安全有效應用的劑量範圍及在哺乳動物中生物利用度 $\geq 50\%$ 的藥物組合物。

一、本發明藥物組合物的安全有效的窗口窄

【0081】 本發明通過臨床研究實驗發現，化合物 I 在慢性腎病患者中的安全有效的視窗非常窄，AUC 為 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 至 $3173 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 時安全有效。

（1）SD 大鼠動物實驗顯示有很好的安全視窗

【0082】 SD 大鼠灌胃給藥 13 周和 4 周恢復期的毒性及藥代動力學實驗，雄性 SD 大鼠給予高劑量 30 mg/kg/day 的化合物 I，穩態 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 約為 $49900 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ，沒有出現明顯的副作用，也沒有出現血鉀升高。

（2）健康志願者表現出較好的安全窗口

【0083】 臨床試驗，健康志願者以 $0.5 - 30 \text{ mg/天}$ 的劑量單次給予化合物 I， $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 為 162.5 至 $5016 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ，均未出現血鉀升高。

【0084】 臨床試驗，健康志願者以 5 mg/天 的劑量多次給予化合物 I，平均穩態 AUC_{tau} 為 $6373 \pm 1026 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ，6 名受試者有 3 名受試者出現一過性的血鉀升高現象。

【0085】 臨床試驗，健康志願者以 2.5 mg/天的劑量多次給予化合物 I，平均穩態 AUC_{tau} 為 2863 ± 822 ng*h/mL，未出現血鉀升高。

(3) 慢性腎病患者表現出非常窄的安全窗口

【0086】 慢性腎病患者表現出不一樣的反應，慢性腎病患者以 2.5 mg/天的劑量多次給予化合物 I，安全的平均穩態 AUC_{tau} 為 2613 ± 280 ng*h/mL。1 人的受試者出現輕度血鉀升高。

【0087】 慢性腎病患者以 0.5 mg/天的劑量多次給予化合物 I 顯示有效，平均穩態 AUC_{tau} 為 652.5 ± 232.2 ng*h/mL，沒有出現血鉀升高。

【0088】 綜上說明，儘管化合物 I 在動物實驗和在健康志願者中顯示的安全視窗比較大，但在患有慢性腎病等疾病的患者中其安全性窗口非常狹窄；從動物無法預測臨床安全窗口，從健康志願者也無法預測臨床安全窗口。化合物 I 在慢性腎病患者中的安全有效的視窗是不可預料的。

【0089】 根據統計學的原理，正態分佈的 95% 的可信區間為均數加減 2 倍標準差。通過上述 CKD 患者的臨床實驗結果，CKD 患者服用本發明藥物組合物，藥物吸收後化合物 I 的有效 AUC 低限為 0.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 減 2 倍標準差，即 188 ng*h/mL；化合物 I 的安全 AUC 高限為 2.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 加 2 倍標準差，即 3173 ng*h/mL；即化合物 I 的安全有效的 AUC 為 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL。優選，藥物吸收後化合物 I 的有效 AUC 低限為 0.5

mg 劑量吸收後的平均 AUC 減 2 倍標準差，即 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；化合物 I 的安全 AUC 高限為 2.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 加 1 倍標準差，即 $2893 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；即化合物 I 的安全有效的 AUC 為 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 至 $2893 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 。優選，藥物吸收後化合物 I 的有效 AUC 低限為 0.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 減 2 倍標準差，即 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；化合物 I 的安全 AUC 高限為 2.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC，即 $2613 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；即化合物 I 的安全有效的 AUC 為 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 至 $2613 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 。優選，藥物吸收後化合物 I 的有效 AUC 低限為 0.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 減 2 倍標準差，即 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；化合物 I 的安全 AUC 高限為 0.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 加 2 倍標準差，即 $1117 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；即化合物 I 的安全有效的 AUC 為 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 至 $1117 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 。優選，藥物吸收後化合物 I 的有效 AUC 低限為 0.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 減 2 倍標準差，即 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；化合物 I 的安全 AUC 高限為 0.5 mg 劑量吸收後的平均 AUC 加 1 倍標準差，即 $885 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ；即化合物 I 的安全有效的 AUC 為 $188 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 至 $885 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 。

【0090】 通過高鹽誘導鹽敏感大鼠腎臟損傷模型藥效實驗，SBP 和 UACR 相對於基線的變化百分比與 AUC_{0-24} 的量效關係（見圖 1 和圖 2）可見，在 AUC 約 $100 \text{ h}\cdot\text{ng/mL}$ 時可以看到曲線明顯的拐點且之後趨於平穩，說明 AUC 為 $100 \text{ h}\cdot\text{ng/mL}$ 時即已起效。

【0091】 慢性腎病患者以 0.5 mg 日劑量給藥第一天，受試者的穩態 $\text{AUC}_{\text{tau}} \geq 105.6 \text{ h}\cdot\text{ng/mL}$ ，UACR 相對於基線值的降低

百分比 $\geq 30.5\%$ ，顯示有藥效。

【0092】 根據多次給藥 0.5 mg/天劑量組的血漿藥代動力學預測其他給藥劑量的穩態 AUC_{tau} 結果看，用在犬中的生物利用度為 50%的藥物組合物給予慢性腎病患者，劑量為 0.1 mg/天時， AUC_{tau} 為 130.5 h·ng/mL，高於起效 AUC_{tau} 100 h·ng/mL，說明 0.1 mg/天劑量給藥能顯示有藥效作用，0.1 mg 日劑量是有效劑量。

二、化合物 I 的吸收存在較大的個體差異

1、吸收個體差異大

【0093】 每個人對同一藥物的反應有明顯的不同，稱為藥物作用的個體差異。如對同一藥物，有的人敏感性很低，使用傳統劑量，往往達不到治療效果；而有的人又特別敏感，只需要很小的劑量就有明顯的效果，如果使用傳統劑量則可能出現強烈的藥效反應，甚至發生中毒。

【0094】 另外，飲食因素影響藥物的吸收，如空腹、飽腹及不同品質的飲食都可能影響藥物的吸收。飽腹飲食，藥物吸收延遲，排除速率減慢；服藥時飲水、飲茶、飲酒及高脂飲食對藥物的吸收也有不同程度的影響。

【0095】 化合物 I 不溶於水、膜通透性中等，不同患者的體質狀況以及飲食影響等因素會影響藥物吸收，化合物 I 的傳統技術手段製備的藥物組合物的生物利用度低，慢性腎病患者中 AUC 的個體差異大。並且研究發現生物利用度越小，個體差異越大。同時，化合物 I 在臨床慢性腎病患者中的安全視窗窄，從而造成了在慢性腎病（CKD）患者中應用存在很大

的安全隱患。尤其是飲酒和高脂飲食會增大化合物 I 的吸收，更加擴大了化合物 I 吸收的個體差異，增大了用藥安全隱患。

【0096】 因此，即使在臨床使用劑量範圍比較窄的條件下，也需通過提高生物利用度，降低個體差異，實現臨床用藥安全有效的目的。

【0097】 因此，化合物 I 能夠安全有效的應用，與本發明藥物組合物的生物利用度和給藥劑量密切相關。

2、不同細微性的化合物 I 對吸收的影響

【0098】 (1) 為了達到安全有效的臨床用藥需求，本發明通過大量的實驗研究發現，化合物 I 的細微性越小，口服生物利用度越高。以下是不同細微性的化合物 I 在大鼠中的吸收結果，

化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $72.0\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度為 13.2%；

化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $41.5\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度為 34.8%；

化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $21.7\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度為 54.6%；

化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $3.8\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度為 66.9%；

化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $538\ \text{nm}$ 時，生物利用度為 82.3%；

化合物 I 的固體分散體，口服給藥，生物利用度為 76.9%；

化合物 I 的溶液劑，口服給藥，生物利用度為 81.6%。

【0099】 傳統技術方法製備的化合物 I 細微性分佈 D_{90} 為 $72.0\ \mu\text{m}$ ，大鼠口服給藥，生物利用度僅為 13.2%。化合物 I 細微性分佈 D_{90} 降低至 $21.7\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度達 54.6%。當化合物 I 製備成固體分散體和溶液劑時，化合物 I 呈分子狀態分佈時，大鼠口服給藥，生物利用度分別為 76.9%和 81.6%。

【0100】 當化合物 I 細微性分佈 $D_{90}\leq 25\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度 $\geq 50\%$ ，能夠滿足安全有效的臨床用藥需求。

(2) 本發明藥物組合物在犬中的吸收

【0101】 採用實施例 2 製備的膠囊 5 在米格魯犬中進行藥代動力學實驗，化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $5\ \mu\text{m}$ ，生物利用度 $\geq 50\%$ ，滿足安全有效的臨床用藥需求。

3、界面活性劑對吸收的影響

【0102】 在大鼠中的藥代動力學實驗，
不加界面活性劑，化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $41.5\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度為 34.8%；

加界面活性劑十二烷基硫酸鈉 (SDS)，化合物 I: SDS=1:10，化合物 I 的細微性分佈 D_{90} 為 $52.5\ \mu\text{m}$ 時，生物利用度為 64.7%。

【0103】 在米格魯犬中的藥代動力學實驗，
採用實施例 2 製備的膠囊 5，未添加界面活性劑，在米格魯犬中進行藥代動力學實驗，生物利用度平均值為 56.5%；

採用實施例 2 製備的片劑 3，添加界面活性劑十二烷基硫酸鈉 (SDS)，在米格魯犬中進行藥代動力學實驗，生物利用度為 77.4%。

【0104】 說明，本發明藥物組合物製備製劑加入界面活性劑後，生物利用度有了很大的提高，能夠有效降低個體差異。

4、本發明藥物組合物在臨床試驗人體中的吸收

【0105】 採用優選的技術方案，實施例 2 製備的膠囊（膠囊 5， D_{90} 為 $5\ \mu\text{m}$ ，在犬中的生物利用度平均值為 56.5%）進行臨床試驗。

【0106】 臨床試驗，2.5 mg/天多次給藥化合物 I 的膠囊劑，在健康志願者 AUC 有 2.37 倍的個體差異；在慢性腎病患者 AUC 有 2.27 倍的個體差異。

【0107】 臨床試驗，0.5 mg/天多次給藥化合物 I 的膠囊劑，在 CKD 患者 AUC 有 2.14 倍的個體差異。

【0108】 化合物 I 採用本發明優選的技術方案，在犬中的生物利用度為 56.5%時，在健康志願者和慢性腎病患者 AUC 仍有超過 2 倍多的個體差異。

【0109】 根據上述不同技術方案在哺乳動物中的生物利用度，本發明優選的技術方案實施例 2 膠囊劑在犬中的生物利用度 $\geq 50\%$ ，以此優選技術方案在慢性腎病患者中以 0.5 mg/天或 2.5 mg/天多次給藥，AUC 仍有 2 倍多的個體差異，結合化合物 I 在慢性腎病患者中容易產生高血鉀，因此限定本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 是滿足本發明用藥要求的最低標準，本發明藥物組合物在米格魯犬中的生物利用度 $\geq 50\%$ 是滿足本發明用藥要求的最低標準，結合本發明所述劑量可以達到臨床安全有效的用藥目的。

【0110】 本發明通過大量的實驗發現，提高本發明藥物組

合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ ，可以有效消除因個體差異導致的個別患者 AUC 過高的問題，從而可以更有效的控制高血鉀風險。為了實現有效、安全的臨床目的，提高本發明藥物組合物在慢性腎病患者中的生物利用度，降低個體差異，保證用藥的安全性。

降低細微性提高口服生物利用度

【0111】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 25 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 21.7 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 10 \mu m$ 。根據本發明的一個技術方案，化合物 I 的細微性分佈 $D_{90} \leq 5 \mu m$ 。

【0112】 不同細微性的化合物 I 可以採用但不限於研磨、擠壓、碰撞、切割、機械粉碎、振動粉碎、氣流粉碎、超音波粉碎、高壓研磨、化學沉澱等方法製備。

加入界面活性劑提高口服生物利用度

【0113】 為了提高本發明藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。根據本發明的一個技術方案，本發明藥物組合物含有界面活性劑。

【0114】 所述界面活性劑選自苯札氯銨、十二烷基磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、丙三醇、膽酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K₃₀ 或聚乙二醇中的一種或多種，優選苯札

氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉中的一種或多種，
優選苯扎氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉。

【0115】 本發明藥物組合物中化合物 I 與界面活性劑的重量比選自 1 : 0.1~1 : 20，優選 1 : 1~1 : 20，更優選 1 : 5~1 : 20。

【0116】 本發明所涉及的化合物 I 可以為任何形態，如無定形、晶型或者混晶的形式。

三、本發明藥物組合物具有特殊的劑量範圍

【0117】 本發明藥物組合物給藥後，化合物 I 在人體的 AUC 特別大，表現出較好的藥效活性，臨床採用很低的劑量即可達到藥效。

【0118】 鹽皮質激素受體拮抗劑現有藥物螺內酯片的臨床劑量為 40-400 mg/天，依普利酮片的臨床劑量為 25-50 mg/天，用藥劑量都非常大。

【0119】 本發明藥物組合物，健康志願者以 0.5-30 mg 的單次劑量試驗，以 2.5 mg/天的多次劑量試驗，表現出很好的耐受性。以 5 mg/天的多次劑量試驗，雖然有一過性的血鉀升高，但還有較好的耐受性。

【0120】 本發明藥物組合物，慢性腎病患者，以 0.5 mg/天的劑量多次給藥，表現出良好的藥效活性，沒有出現高血鉀。以 2.5 mg/天的劑量多次給藥，1 人出現了血鉀波動，2.5 mg/天的劑量對慢性腎病患者有安全風險。

【0121】 另外，從高鹽誘導鹽敏感大鼠腎臟損傷模型藥效實驗及慢性腎病的臨床試驗結果，可見慢性腎病患者以 0.1

mg/天的劑量給藥有效。

【0122】 本發明藥物組合物給藥後，化合物 I 在人體內的 AUC 特別大，表現出較好的藥效活性。臨床應用很小的劑量 0.1 mg/天即可表現出藥效，有效劑量特別小。且在日劑量 0.1 mg -0.5 mg 範圍內沒有出現高血鉀現象，找到了本發明藥物組合物可以安全有效應用的劑量範圍。本發明藥物組合物的臨床應用劑量，無論是從現有上市藥物，還是從臨床健康志願者的實驗結果都是無法預料的。

【0123】 綜上說明，化合物 I 因為鹽皮質激素受體拮抗劑靶點的作用機制的原因，存在高血鉀症風險。MRA 上市藥物的臨床劑量非常大，化合物 I 在動物實驗和健康志願者臨床實驗中的安全視窗很大，推測化合物 I 的在慢性腎病患者的臨床劑量可以很大。但化合物 I 在以慢性腎病患者為受試者的臨床試驗中，2.5 mg 日劑量就出現了高血鉀，說明在慢性腎病患者中的使用劑量範圍非常窄。

【0124】 本發明通過大量的試驗找到了化合物 I 安全有效的視窗，並且基於本視窗找到了本發明藥物組合物應用的安全有效的劑量範圍，以及在哺乳動物中生物利用度 $\geq 50\%$ 的藥物組合物。慢性腎病患者以本發明劑量範圍內的本發明藥物組合物給藥，化合物 I 的 AUC 控制在安全、有效的範圍內，保證臨床用藥的安全性和有效性。

【0125】 生物利用度是指藥物經血管外給藥後，藥物被吸收進入血液循環的速度和程度的一種量度，它是評價藥物吸收程度的重要指標。生物利用度可以分為絕對生物利用度和

相對生物利用度，前者主要用於比較血管外和血管內兩種給藥途徑的吸收差異，而後者主要用於比較兩種製劑的吸收差異。本發明所述生物利用度是指絕對生物利用度。

【0126】 本發明所述細微性又稱粒徑，是指本發明藥物組合物中化合物 I 的粒徑 $\leq 100\ \mu\text{m}$ ，包括微米級、奈米級和以分子狀態存在的形式。

【0127】 本發明所述細微性分佈 D_{90} 是粒徑分佈曲線中累積分佈為 90% 時的最大的等效直徑。

【0128】 本發明藥物組合物能夠有效地阻斷鹽皮質激素受體和醛固酮的結合，在藥理作用中，可以特定地用於治療和/或預防慢性腎病，選自高血壓腎病、糖尿病腎病、腎小球腎炎、腎功能衰竭、蛋白尿、腎囊腫、腎小球硬化；慢性腎病伴隨高血壓、慢性腎病伴隨心力衰竭、慢性腎病伴隨高血壓和心力衰竭、慢性腎病伴隨肥胖、慢性腎病伴隨高血脂症、慢性腎病伴隨糖尿病、心腎症候群；心血管疾病，選自高血壓、心力衰竭即充血性心力衰竭（選自射血分數降低的心力衰竭，射血分數保留的心力衰竭，急性心力衰竭）、心肌梗塞、心絞痛、心臟肥大、心肌炎、心臟血管纖維化、心肌缺血、冠心病、冠狀動脈疾病、壓力感受器官能障礙、過多的體液和心律不齊、高血脂症、肥胖；內分泌疾病，選自原發/繼發性醛固酮增多症、阿狄森氏病、庫興氏症候群和巴特氏症候群。在一種實施方案中，本發明還包括本發明藥物組合物用於製備治療慢性腎病、心力衰竭和高血壓的藥物的用途。

【0129】 在另一個實施方案中，本發明涉及慢性腎病、心

力衰竭和高血壓的治療方法，所述方法包括向需要其治療的受試者給予治療量的本發明藥物組合物。

【0130】 本發明的實施方案中，本發明藥物組合物可以每日給藥一次或者多次，優選每日以前述說明的劑量水準給藥一次。本發明藥物組合物可以在一天中的任何時間給藥。

【0131】 本發明藥物組合物還可以與其他藥物聯合用藥適用於上述所需患者，所述其他藥物選自降壓藥、降脂藥、降糖藥中的一種或兩種。

【0132】 降壓藥，選自血管緊張素轉換酶抑制劑、血管緊張素 II 受體阻滯劑、腎素抑制劑、鈣通道拮抗劑、利尿劑、 β 受體阻滯劑、 α 受體阻滯劑。具體的例如但不限於，血管緊張素轉換酶抑制劑，選自卡托普利、依那普利、苯那普利、地拉普利、賴諾普利、培哌普利；血管緊張素 II 受體阻滯劑，選自氯沙坦、巹沙坦、伊貝沙坦、康得沙坦、替米沙坦、依普沙坦、厄貝沙坦；腎素抑制劑，選自阿利吉侖、阿利克侖；鈣通道拮抗劑，選自硝苯地平、氨氯地平、樂卡地平、尼莫地平、尼卡地平、尼群地平、尼索地平、非洛地平、貝尼地平、拉西地平、地爾硫卓、維拉帕米、氟桂利嗪、桂利嗪、利多氟嗪；利尿劑，選自氯噻嗪、氯噻酮、呋塞米； β 受體阻滯劑，選自阿替洛爾、美托洛爾、鹽酸索他洛爾、鹽酸普萘洛爾、卡維地洛； α 受體阻滯劑，選自酚妥拉明、妥拉唑啉、酚苄明、呱唑嗪；降脂藥，選自阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、環丙貝特、苯紮貝特、非諾貝特、吉非貝琪。

【0133】 降脂藥，選自阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、環丙貝特、苯紮貝特、非諾貝特、吉非貝琪。

【0134】 降糖藥，選自促胰島素分泌劑、二甲雙胍類、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、噻唑烷二酮類衍生物促敏劑、苯茴酸類衍生物促泌劑、GLP-1 受體激動劑、DPP-4 酶抑制劑。具體的例如但不限於，胰島素分泌劑又分為磺脲類和非磺脲類，磺脲類促泌劑選自格列吡嗪、格列齊特、格列本脲、格列波脲、格列美脲、格列喹酮，非磺脲類苯茴酸類衍生物促泌劑選自瑞格列奈、那格列奈；二甲雙胍類選自二甲雙胍； α -葡萄糖苷酶抑制劑選自糖-100、阿卡波糖、伏格列波糖；胰島素增敏劑選自羅格列酮、吡格列酮；二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制劑選自西格列汀，沙格列汀，維格列汀；GLP-1 受體激動劑選自艾塞那肽，利拉魯肽。

【0135】 本發明藥物組合物含有化合物 I 和藥學上可接受的載體，可以通過適宜的給藥途徑給藥，給藥途徑包括但不限於：口服、腸胃外、腹膜內、靜脈內、透皮、舌下、肌肉、直腸、鼻內、皮下等。

【0136】 本發明藥物組合物優選為口服製劑，更進一步優選為片劑、緩釋片劑、膠囊劑或顆粒劑。本發明藥物組合物還可以为軟膠囊、滴丸、微囊、微球、脂質體、自乳化藥物傳遞系統、固體分散體、微胞、口溶片、口服溶液劑、混懸劑或乳劑。

【0137】 本發明藥物組合物中的藥學上可接受的載體為

一種或多種無毒的可藥用載體材料。這些載體材料可與藥物組合物中其他成分相容，並且對藥物組合物接受者無害。

載體材料

【0138】 本發明藥物組合物製備口服製劑，含有一種或多種載體材料，包括稀釋劑、填充劑、潤滑劑、助流劑、粘合劑、崩解劑、界面活性劑或其他載體材料。對本發明藥物組合物所用的載體材料進行選擇和組合，使本發明組合物提供良好的性能，施用於受試者可以產生安全、有效、可控的藥代動力學參數，滿足用藥要求。

【0139】 稀釋劑或填充劑，增加單個劑量的重量適於製劑，包括但不限於磷酸鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、乳糖、甘露醇、山梨醇、澱粉等。

【0140】 潤滑劑，降低在壓縮或排出期間顆粒和模具壁之間的摩擦力，防止顆粒粘附於片劑衝壓機，促進其從片劑衝壓機中排出等，包括但不限於滑石、硬脂酸、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鎂、植物油等。

【0141】 助流劑，可以改善顆粒的流動特性，包括但不限於滑石、二氧化矽和玉米澱粉等。

【0142】 粘合劑，包括但不限於吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、黃原膠、纖維素膠如羧甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、明膠、澱粉等。

【0143】 崩解劑，能使片劑在胃腸液中迅速裂碎成細小顆

粒，從而使活性成分迅速溶解吸收發揮作用，包括但不限於澱粉、粘土、纖維素類、藻酸鹽、預膠化澱粉、交聯聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、樹膠等。

【0144】 界面活性劑，能夠改變體系介面狀態，產生潤濕和增溶作用，包括泊洛沙姆、十二烷基硫酸鈉、聚山梨酯、聚乙二醇辛酸、葵酸甘油酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯、聚乙二醇硬脂酸甘油酯等。

【0145】 其他載體材料，包括但不限於防腐劑、抗氧化劑或任何通常用於製藥工業的其他載體材料。

【0146】 緩釋片，可以含有一種或多種選自以下的載體材料：纖維素醚類衍生物，包括羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素等；丙烯酸類高分子，包括卡波姆、丙烯酸樹脂等；甲殼素及其衍生物、聚乳酸等。還可加入其它輔料，常用的有潤濕劑（如乙醇、水等）、著色劑（如氧化鐵類）、防腐劑、抗氧劑、防塌陷劑（如甘氨酸）、界面活性劑（如十二烷基硫酸鈉），pH 值調節劑（如檸檬酸或氫氧化鈉）、填充劑（微晶纖維素等）、崩解劑（交聯羧甲基纖維素鈉）等。

【0147】 溶液劑，本發明所述溶液劑為口服溶液劑，常用的輔料包括提高口感的輔料、改善澄清的輔料、增強穩定的輔料；提高口感的輔料一般包括甜味素、芳香劑、膠漿劑和泡騰劑四類；甜味素包括天然和合成兩大類，天然的有蔗糖、單糖漿及芳香糖漿，合成的有糖精鈉、阿斯巴甜等；芳香劑包括檸檬、薄荷油以及蘋果香精、橡膠香精等；膠漿劑常用

的有海藻酸鈉、阿拉伯膠、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等；泡騰劑，如枸橼酸、酒石酸等。改善澄清的輔料，如殼聚糖、101 果汁澄清劑、ZTC1+1 天然澄清劑、明膠、鞣酸、蛋清等。增強穩定的輔料，常用的有對羥基苯甲酸酯類、有機酸類及其鹽類、其他類如醋酸洗必泰、杜滅芬等。

【0148】 軟膠囊，常用的輔料有植物油、芳香烴酯類、有機酸、甘油、異丙醇、聚乙二醇、丙二醇以及界面活性劑等。

【0149】 滴丸，可以含有一種或多種選自以下的基質材料：水溶性基質、非水溶性基質、混合基質；水溶性基質，主要有：聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、S-40（聚氧乙烯單硬脂酸脂）、硬脂酸鈉、甘油、明膠、尿素、泊洛沙姆（poloxamer）、PEG 加界面活性劑、聚醚等。非水溶性基質，主要有：硬脂酸、單硬脂酸甘油酯、蟲蠟、氫化植物油、硬脂醇、鯨蠟醇、半合成脂肪酸酯等。混合基質，如聚乙二醇與 S-40 或泊洛沙姆，使用混合基質的目的在於增大藥物溶化時的溶解量，調節溶出時限或溶散時限，有利於滴丸成型。

【0150】 混懸劑，可以含有一種或多種選自以下的載體材料：助懸劑、潤濕劑、絮凝劑及反絮凝劑。

【0151】 常用的助懸劑包括但不限於 1、低分子助懸劑，如甘油、糖漿劑等。2、高分子助懸劑，如（1）天然的高分子助懸劑：主要是膠樹類，如阿拉伯膠、西黃蓍膠、桃膠等，還有植物多糖類，如海藻酸鈉、瓊脂、澱粉漿等；（2）合成或半合成高分子助懸劑：纖維素類，如甲基纖維素、羧甲基

纖維素鈉、羥丙基纖維素，其他如卡波普、聚維酮、葡聚糖等；(3) 矽皂土；(4) 觸變膠。

【0152】 潤濕劑包括但不限於聚山梨酯類、聚氧乙烯蓖麻油類、泊洛沙姆等。

【0153】 絮凝劑包括但不限於無機絮凝劑，如硫酸鋁、氯化鋁、硫酸鐵、氯化鐵等，改性的單陽離子無機絮凝劑，如聚矽鋁（鐵）、聚磷鋁（鐵），改性的多陽離子無機絮凝劑，如聚合硫酸氯化鐵鋁、聚合聚鐵矽絮凝劑、鋁鐵共聚複合絮凝劑等，有機高分子絮凝劑，如聚丙烯醯胺，複合絮凝劑，如聚合氯化鋁和聚合硫酸鐵，微生物絮凝劑，如紅平紅球菌及由此製成的 NOC-1 等。

【0154】 反絮凝劑包括但不限於枸橼酸鈉、酒石酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、甘氨酸鹽、琥珀酸鎂、去氫膽酸鈉等。

【0155】 微囊，可以含有一種或多種選自以下的載體材料，包括但不限於明膠、阿拉伯膠、白蛋白、澱粉、殼聚糖、海藻酸鹽等，甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素鹽、羥丙甲纖維素等，聚乳酸、乳酸-羥基乙酸共聚物、聚氰基丙烯酸烷酯等，聚醯胺、聚乙醇醇、聚丙烯酸樹脂等。

【0156】 微球，可以含有一種或多種選自以下的載體材料，包括但不限於天然高分子微球，如澱粉微球、白蛋白微球、明膠微球、殼聚糖等；合成聚合物微球，如聚乳酸微球等。

【0157】 脂質體，可以含有一種或多種選自以下的載體材料，包括但不限於磷脂類和膽固醇。磷脂類，包括天然磷脂

和合成磷脂二類。天然磷脂以卵磷脂（磷脂醯膽鹼，PC）為主，合成磷脂主要有 DPPC（二棕櫚醯磷脂醯膽鹼）、DPPE（二棕櫚醯磷脂醯乙醇胺）、DSPC（二硬脂醯磷脂醯膽鹼）等。

【0158】 自乳化藥物傳遞系統，可以含有一種或多種選自以下的載體材料：油相、界面活性劑和助界面活性劑。

【0159】 油相，分為天然植物油類，如大豆油、花生油等，中鏈脂肪酸甘油酯和半合成中鏈衍生物，如椰子油 C8/C10 甘油三酯、椰子油 C8/C10 甘油單酯或雙酯、油酸山梨醇酯、油酸甘油酯-丙二醇、油酸甘油酯、丙二醇單辛酸酯、三丁酸甘油酯和純化乙醯化單甘油酯等。

【0160】 界面活性劑主要有聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯山梨醇油酸酯、聚氧乙烯甘油三酸酯、聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯、椰子油 C8/C10 聚乙二醇甘油酯、聚乙二醇月桂酸甘油酯、Labrafil M 1944CS 和 Labrafil M-22125CS 等。

【0161】 助界面活性劑包括但不限於乙醇、丙二醇、甘油、異丙醇、聚乙二醇和丙烯基乙二醇月桂酸酯等。

【0162】 固體分散體，常用載體材料可分為三大類：水溶性載體材料，包括聚乙二醇(PEG)、聚維酮(PVP)、界面活性劑、有機酸、糖與醇等；難溶性載體材料，包括纖維素、聚丙烯酸樹脂等；腸溶性載體材料，包括纖維素類和聚丙烯酸樹脂類等。

【0163】 微胞，含有界面活性劑，包括但不限於氯化十六烷基三甲基銨、溴化十六烷基三甲基銨、溴化十二烷基三甲

基銨、溴化十二烷基吡啶、辛烷基磺酸鈉、辛烷基硫酸鈉、十二烷基硫酸鈉、十四烷基硫酸鈉、十六烷基硫酸鈉、十八烷基硫酸鈉、硬脂酸鉀、油酸鉀、月桂酸鉀、十二烷基磺酸鈉、月桂醇聚氧乙烯(6)醚、月桂醇聚氧乙烯(9)醚、月桂醇聚氧乙烯(12)醚、十四醇聚氧乙烯(6)醚、丁二酸二辛基磺酸鈉、氯化十二烷基胺、對十二烷基苯磺酸鈉、月桂酸蔗糖酯、棕櫚酸蔗糖酯、硬脂酸蔗糖酯、吐溫 20、吐溫 40、吐溫 60、吐溫 65、吐溫 80、吐溫 85 等。

【0164】 口溶片，可以含有一種或多種選自以下的載體材料：界面活性劑，如月桂醇硫酸鈉、卵磷脂、吐溫和司盤等；長鏈高分子物質，如多肽類（如明膠或脫水明膠）；多糖類及其衍生物，如右旋糖酐、葡聚糖、山梨醇、甘露醇和澱粉；膠類，如阿拉伯膠、黃原膠、樹膠；纖維素類；海藻酸鹽類；PVP；聚乙烯醇等，還可加入其它輔料，常用的有潤濕劑（如乙醇）、著色劑（如氧化鐵類）、防腐劑、抗氧劑、防塌陷劑（如甘氨酸）、滲透促進劑（如十二烷基硫酸鈉），pH 值調節劑（如檸檬酸或氫氧化鈉）及芳香劑與甜味劑等。

【圖式簡單說明】

【0165】

圖 1，高鹽誘導的 DSS 大鼠高血壓和腎損害模型，SBP 相對於基線的變化百分比與 AUC_{0-24} 的量效關係。

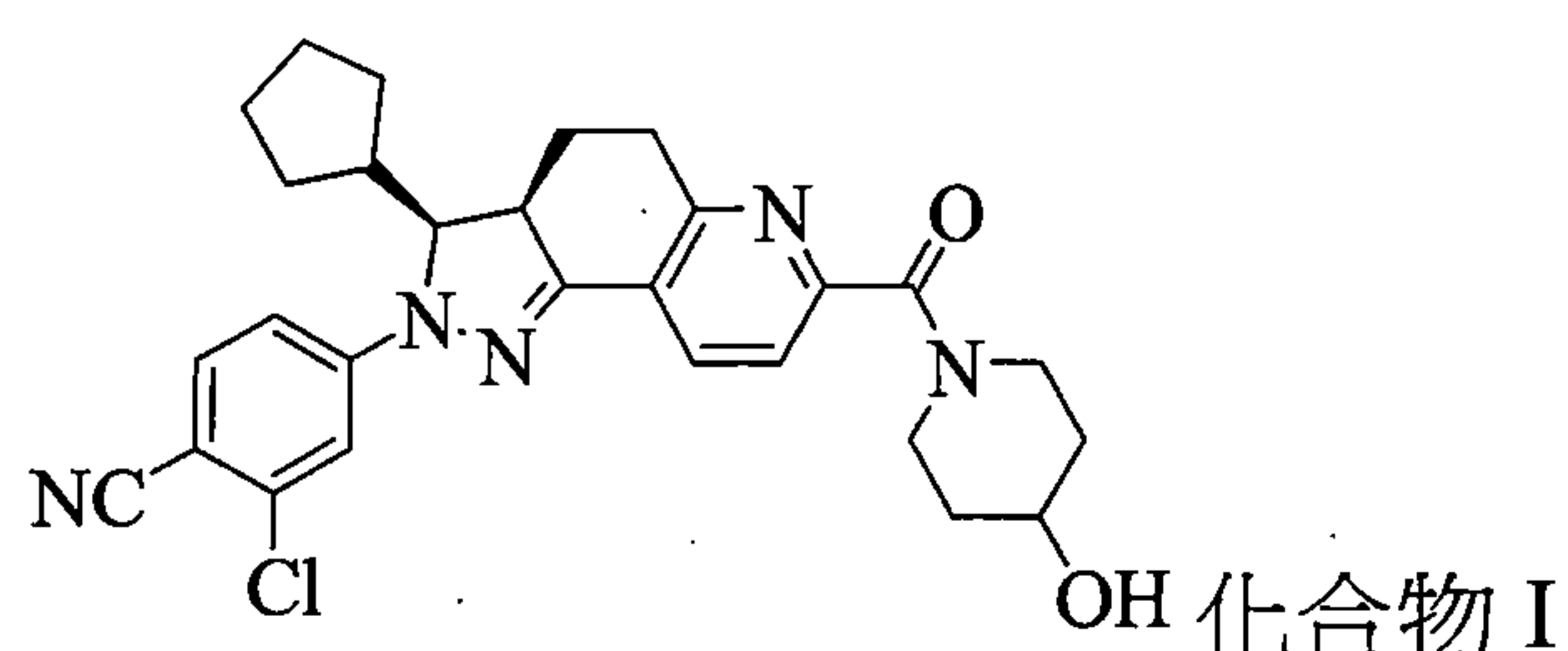
圖 2，高鹽誘導的 DSS 大鼠高血壓和腎損害模型，UACR 相對於基線的變化百分比與 AUC_{0-24} 的量效關係。

【實施方式】

【0166】 本發明包括但不限於以下提供的實施例，其他能夠達到本發明的技術方案都屬於本發明的保護範圍。

實施例 1、化合物 I 的製備

【0167】 2-氯-4-[(3*S*,3*aR*)-3-環戊基-7-(4-羥基吡啶-1-羰基)-3,3*a*,4,5-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈（本文將其稱為“化合物 I”），其結構如下。



【0168】 化合物 I 可以通過 WO2012022121A1 或 WO2014094664A1 中描述的方法製備，也可以使用其他合成方法製備。

實施例 2、本發明藥物組合物的示範製劑

【0169】 本發明實施例提供了本發明藥物組合物部分製劑的實例，該製劑用於給予本發明藥物組合物。應該注意的是，本發明所指製劑並不僅限於以下製劑，其他生物利用度 $\geq 50\%$ 的製劑手段都屬於本發明請求保護的範圍。

【0170】 示範的片劑製劑如下：

處方 1：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的片劑

化合物 I (D ₉₀ 為 538 nm)	0.5 g (按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計)
微晶纖維素 PH101	30 g
甘露醇	70 g
交聯羧甲基纖維素鈉	6 g
聚維酮 K30	2.15g
硬脂酸鎂	2 g
二氧化矽	2 g
共製成	1000 片

處方工藝：

【0171】 (1) 將聚維酮 K30 配製成濃度為 5% 的水溶液 (w/w) 作為粘合劑，備用。

【0172】 (2) 按處方量稱取微晶纖維素 PH101、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉充分混勻，混合 15 分鐘得混合物 1。

【0173】 (3) 量取相當於 0.5 g 的化合物 I 的奈米混懸液，加入上述混合物 1 中混勻，再加入聚維酮 K30 水溶液作為粘合劑制軟材，過 24 目篩制濕顆粒。

【0174】 (4) 將濕顆粒於 55±5℃ 乾燥 2~3 小時，控制顆粒水分 <2.5%。

【0175】 (5) 將乾燥後的顆粒過 24 目篩整粒。

【0176】 (6) 按處方量加入硬脂酸鎂和二氧化矽，混合 15 分鐘。

【0177】 (7) 壓片，控制硬度 6~10 kg。

【0178】 (8) 包衣。

【0179】 (9) 包裝，入庫。

【0180】 處方 2：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的片劑

化合物 I (D_{90} 為 4.0 μm)	0.5 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
十二烷基硫酸鈉	5 g
微晶纖維素 PH101	40 g
乳糖一水合物	60 g
交聯羧甲基纖維素鈉	3.5 g
羥丙基纖維素	5 g
硬脂酸鎂	2.0 g
二氧化矽	1.0 g
共製成	1000 片

【0181】 處方 3：每片含有 2.5 mg 化合物 I 的片劑

化合物 I (D_{90} 為 4.0 μm)	2.5 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
十二烷基硫酸鈉	25 g
微晶纖維素 PH101	40 g
乳糖一水合物	60 g
交聯羧甲基纖維素鈉	3.5 g
羥丙基纖維素	5 g
硬脂酸鎂	2.0 g
二氧化矽	1.0 g
共製成	1000 片

處方工藝：

【0182】 (1) 原輔料分別過 30 目篩，備用。

【0183】 (2) 按處方量稱取化合物 I、十二烷基硫酸鈉、微晶纖維素 PH101、乳糖一水合物、交聯羧甲基纖維素鈉和羥丙基纖維素充分混勻，混合 15 分鐘，混勻。

【0184】 (3) 加入水制軟材，過 24 目篩制濕顆粒。

【0185】 (4) 將濕顆粒於 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 乾燥 2~3 小時，控制顆粒水分 $< 2.5\%$ 。

【0186】 (5) 將乾燥後的顆粒過 24 目篩整粒。

【0187】 (6) 按處方量加入硬脂酸鎂和二氧化矽，混合 15 分鐘。

【0188】 (7) 壓片，控制硬度 6~10 kg。

【0189】 (8) 包衣。

【0190】 (9) 包裝，入庫。

【0191】 示範的膠囊劑製劑如下：

處方 1：每粒含有 0.1 mg 化合物 I 的膠囊

化合物 I (D_{90} 為 5 μm)	0.1 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 g
聚維酮 K30	2.15 g
硬脂酸鎂	2.0 g
二氧化矽	2.0 g
共製成	1000 粒

【0192】 處方 2：每粒含有 0.25 mg 化合物 I 的膠囊

化合物 I (D_{90} 為 5 μm)	0.25 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 g
聚維酮 K30	2.15 g
硬脂酸鎂	2.0 g
二氧化矽	2.0 g
共製成	1000 粒

處方工藝：

【0193】 (1) 配製 5%聚維酮 K30 水溶液 (w/w) 作為粘合劑，備用。

【0194】 (2) 按處方量稱取化合物 I、微晶纖維素 PH101、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉充分混勻，混合 15 分鐘；測定水分。

【0195】 (3) 以 5%聚維酮 K30 水溶液為粘合劑制軟材，過 24 目篩制濕顆粒。

【0196】 (4) 將濕顆粒於 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 乾燥 2~3 小時，控制顆粒水分 $< 2.5\%$ 。

【0197】 (5) 將乾燥後的顆粒過 24 目篩整粒。

【0198】 (6) 按處方量加入硬脂酸鎂和二氧化矽，混合 15 分鐘。

【0199】 (7) 計算裝量，稱量，裝入膠囊殼內。

【0200】 (8) 口服固體藥用高密度聚乙烯瓶包裝，密封。

【0201】 (9) 入庫。

【0202】 處方 3：每粒含有 0.5 mg 化合物 I 的膠囊

化合物 I (D_{90} 為 $5\ \mu\text{m}$)	0.5 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 g
聚維酮 K30	2.15 g
硬脂酸鎂	2.0 g
二氧化矽	2.0 g
共製成	1000 粒

【0203】 處方 4：每粒含有 2.5 mg 化合物 I 的膠囊

化合物 I (D_{90} 為 5 μm)	2.5 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 g
聚維酮 K30	2.15 g
硬脂酸鎂	2.0 g
二氧化矽	2.0 g
共製成	1000 粒

【0204】 處方 5：每粒含有 10 mg 化合物 I 的膠囊

化合物 I (D_{90} 為 5 μm)	10 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 g
聚維酮 K30	2.15 g
硬脂酸鎂	2.0 g
二氧化矽	2.0 g
共製成	1000 粒

處方工藝：

【0205】 (1) 粘合劑溶液：配製 3-5% 聚維酮 K30 水溶液 (w/w) 作為粘合劑，備用。

【0206】 (2) 混合：將微晶纖維素 PH101、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉過 30 目篩，將過篩好的輔料與化合物 I 轉移到高剪切造粒機中，在 180-220 轉/分的攪拌轉速和 475-525 轉/分的切割速度下乾法混合 2-3 分鐘。

【0207】 (3) 制粒：將粘合劑溶液在 5-7 分鐘內加入步驟 (2) 的混合物料中，在 180-220 轉/分的攪拌轉速和 475-525

轉/分的切割速度下制粒，再在 180-220 轉/分的攪拌轉速和 1800-2200 轉/分的切割速度下制粒 0.5-1.5 分鐘。

【0208】（4）乾燥：將濕顆粒於 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 條件下乾燥，控制顆粒水分 $< 2.5\%$ 。

【0209】（5）整粒：將乾燥好的的顆粒，加入 Fitz Mill 中，在轉速 840-960 轉/分條件下通過 # 0033 篩。或採用其他能達同等效果的方法或設備進行整粒。

【0210】（6）總混：將硬脂酸鎂和二氧化矽過 30 目篩，或其它相當於 30 目篩設備過篩。然後將二氧化矽加入到 V-混合器中，在 20 轉/分的條件下混合 12 分鐘。再加入硬脂酸鎂，在 20 轉/分的條件下混合 3 分鐘。

【0211】（7）膠囊填充：用 MF-30 膠囊填充機將混合好的粉末進行填充。

【0212】（8）拋光：用膠囊拋光機將製備好膠囊進行拋光。

【0213】（9）包裝和貼簽：將製備好的膠囊裝入 HDPE 瓶中，擰緊瓶蓋，用電磁感應封口機進行封口。然後貼上標籤。

【0214】方 6：每粒含有 2.5mg 化合物 I 的膠囊

化合物 I (D_{90} 為 $21.7 \mu\text{m}$)	2.5 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	40.0 g
乳糖一水合物	60.0 g
交聯羧甲基纖維素鈉	3.0 g
硬脂酸鎂	1.0 g
二氧化矽	1.0 g
共製成	1000 粒

處方工藝：

【0215】 (1) 原輔料均過 30 目篩，備用。

【0216】 (2) 混合：將化合物 I、微晶纖維素 PH101、乳糖一水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂和二氧化矽混合 15 分鐘，混勻。

【0217】 (3) 計算裝量，裝入膠囊殼內。

【0218】 (4) 口服固體藥用高密度聚乙烯瓶包裝，密封。

【0219】 (5) 入庫。

【0220】 示範的自乳化藥物傳遞系統(SEDSS)如下：

處方：

化合物 I:乙醇:Kolliphor EL:Miglyol 812N =10mg:1g:5g:4g

處方工藝：

【0221】 將化合物 I 溶於乙醇中，之後加入 Kolliphor EL、Miglyol 812N 攪拌乳化形成混合物。

【0222】 示範的軟膠囊劑如下：

處方 1：每粒含有 0.25 mg 化合物 I 的軟膠囊劑

化合物 I	0.25 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
聚乙二醇 400	240 g
丙二醇	30 g
共製成	1000 粒

【0223】 處方 2：每粒含有 0.5 mg 化合物 I 的軟膠囊劑

化合物 I	0.5 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
聚乙二醇 400	240 g
丙二醇	30 g
共製成	1000 粒

【0224】 處方 3：每粒含有 1.0 mg 化合物 I 的軟膠囊劑

化合物 I	1.0 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
聚乙二醇 400	240 g
丙二醇	30 g
共製成	1000 粒

處方工藝：

【0225】 (1) 將化合物 I、聚乙二醇 400、丙二醇攪拌，使溶解；

【0226】 (2) 壓制成軟膠囊。

【0227】 (3) 包裝，入庫。

【0228】 示範的混懸劑劑如下：

處方 1：每 1mL 含有 0.25 mg 化合物 I 的混懸劑

化合物 I	0.25 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
甲基纖維素	5 g
加水至	1000mL
共製成	1000mL

處方工藝：

【0229】 (1) 將甲基纖維素溶解於約 80%處方量水中，備用；

【0230】 (2) 稱取化合物 I，加入到上述溶液中，充分攪拌，使混懸。

【0231】 (3) 加水至 1000mL，充分攪拌，即可。

【0232】 處方 2：每 1mL 含有 0.5 mg 化合物 I 的混懸劑

化合物 I	0.5 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
甲基纖維素	5 g
加水至	1000mL
共製成	1000mL

【0233】 處方 3：每 1mL 含有 1.0 mg 化合物 I 的混懸劑

化合物 I	1.0 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
甲基纖維素	5 g
加水至	1000mL
共製成	1000mL

【0234】 示範的乳劑如下：

處方 1：每 1mL 含有 0.25 mg 化合物 I 的乳劑

化合物 I	0.25 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
聚乙二醇 400	50 g
司盤 80	3 g
吐溫 80	6 g
大豆油	50 g
單甘脂	10 g
加水至	1000 mL
共製成	1000 mL

處方工藝：

【0235】 (1) 水相製備：稱取化合物 I、聚乙二醇 400 加熱至 60℃，溶解，保溫備用；

【0236】 (2) 油相製備：稱取單甘脂、大豆油加熱至 60℃，溶解，保溫備用；

【0237】 (3) 將水相加入到油相中，60℃ 條件下攪拌，加入司盤 80 和吐溫 80 乳化，60℃ 條件下攪拌，加水至 1000

mL，膠體磨研磨至均勻，即可。

【0238】 處方 2：每 1mL 含有 0.5 mg 化合物 I 的乳劑

化合物 I	0.5 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
聚乙二醇 400	50 g
司盤 80	3 g
吐溫 80	6 g
大豆油	50 g
單甘脂	10 g
加水至	1000 mL
共製成	1000 mL

【0239】 處方 3：每 1mL 含有 1.0 mg 化合物 I 的乳劑

化合物 I	1.0 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
聚乙二醇 400	50 g
司盤 80	3 g
吐溫 80	6 g
大豆油	50 g
單甘脂	10 g
加水至	1000 mL
共製成	1000 mL

【0240】 示範的滴丸劑如下：

處方 1：每粒含有 0.1 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I (D_{90} 為 $5\ \mu m$)	0.1 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共製成	1000 粒

【0241】 處方 2：每粒含有 0.25 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I (D ₉₀ 為 5 μm)	0.25 g (按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計)
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共製成	1000 粒

【0242】 處方 3：每粒含有 0.5 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I (D ₉₀ 為 5 μm)	0.5 g (按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計)
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共製成	1000 粒

【0243】 處方 4：每粒含有 1.0 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I (D ₉₀ 為 5 μm)	1.0 g (按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計)
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共製成	1000 粒

處方工藝：

【0244】 (1) 按處方稱取化合物 I、聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000，備用。

【0245】 (2) 將聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000，在 80℃ 水浴熔融；加入化合物 I，保溫並攪拌使溶解，保溫，備用。

【0246】 (3) 在 80℃ 保溫條件下，將熔化的藥液滴入到冷凝的二甲基矽油中，使之冷凝硬化成丸。

【0247】 (4) 取出，瀝乾，採用聚乙烯瓶密封包裝。

【0248】 示範的口溶片如下：

處方 1：每片含有 0.25 mg 化合物 I 的口溶片

化合物 I	0.25 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	10g
甘露醇	80g
交聯羧甲基纖維素鈉	10g
水	適量
硬脂酸鎂	1.0g
二氧化矽	1.0g
共製成	1000 片

處方工藝：

【0249】 (1) 稱取化合物 I、微晶纖維素 PH101、甘露醇、交聯羧甲基纖維素鈉，混合均勻，備用；

【0250】 (2) 加水制粒，乾燥。

【0251】 (3) 加入硬脂酸鎂和二氧化矽，混合均勻。

【0252】 (4) 壓片。

【0253】 (5) 包衣，包裝。

【0254】 處方 2：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的口溶片

化合物 I	0.5 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	10g
甘露醇	80g
交聯羧甲基纖維素鈉	10g
水	適量
硬脂酸鎂	1.0g
二氧化矽	1.0g
共製成	1000 片

【0255】 處方 3：每片含有 1.0 mg 化合物 I 的口溶片

化合物 I	1.0 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	10g
甘露醇	80g
交聯羧甲基纖維素鈉	10g
水	適量
硬脂酸鎂	1.0g
二氧化矽	1.0g
共製成	1000 片

【0256】 示範的緩釋片如下：

【0257】 處方 1：每片含有 0.25 mg 化合物 I 的緩釋片

化合物 I	0.25 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	20g
乳糖	70g
羥丙甲纖維素	40g
聚維酮 K30	6g
硬脂酸鎂	1.0g
二氧化矽	1.0g
共製成	1000 片

處方工藝：

【0258】 (1) 稱取化合物 I 及輔料，備用；

【0259】 (2) 混合 15 分鐘，使之混合均勻。

【0260】 (3) 壓片。

【0261】 (4) 包衣，包裝。

【0262】 處方 2：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的緩釋片

化合物 I	0.5 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	20g
乳糖	70g
羥丙甲纖維素	40g
聚維酮 K30	6g
硬脂酸鎂	1.0g
二氧化矽	1.0g
共製成	1000 片

【0263】 處方 3：每片含有 1.0 mg 化合物 I 的緩釋片

化合物 I	1.0 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
微晶纖維素 PH101	20g
乳糖	70g
羥丙甲纖維素	40g
聚維酮 K30	6g
硬脂酸鎂	1.0g
二氧化矽	1.0g
共製成	1000 片

【0264】 示範的微囊如下：

【0265】 處方 1：每 1g 含有 0.25mg 化合物 I 的微囊

化合物 I	0.25 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
硬脂酸	900g
10%乙基纖維素乙醇溶液	1000mL
95%乙醇	適量
共製成	1000g

處方工藝：

【0266】 (1) 稱取硬脂酸，水浴熔化，備用；

【0267】 (2) 稱取化合物 I、10%乙基纖維素乙醇溶液，攪拌溶解。

【0268】 (3) 加入適量乙醇後，再加入到已經熔化的硬脂酸中，水浴繼續加熱，成均勻液體。

【0269】 (4) 噴霧，冷卻，沉降。

【0270】 (5) 收集。

【0271】 處方 2：每 1g 含有 0.5mg 化合物 I 的微囊

化合物 I	0.5 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
硬脂酸	900g
10%乙基纖維素乙醇溶液	1000mL
95%乙醇	適量
共製成	1000g

【0272】 處方 3：每 1g 含有 1.0mg 化合物 I 的微囊

化合物 I	1.0 g (按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 計)
硬脂酸	900g
10%乙基纖維素乙醇溶液	1000mL
95%乙醇	適量
共製成	1000g

【0273】 示範的脂質體如下：

處方 1：每 1mL 含有 0.25mg 化合物 I 的脂質體

化合物 I	0.25 g（按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計）
大豆卵磷脂	20g
膽固醇	5g
聚乙二醇 400	100mL
乙醇	適量
共製成	1000mL

處方工藝：

【0274】 （1）稱取大豆卵磷脂和膽固醇，用乙醇適量溶解；

【0275】 （2）稱取化合物 I、聚乙二醇 400，超音波溶解，加水至 800mL。

【0276】 （3）將磷脂乙醇溶液緩慢注入含藥溶液中，於 55℃ 恒溫攪拌，乙醇除盡，加水至 1000mL，即可。

【0277】 示範的微胞如下：

處方 1：每 1mL 含有 0.25mg 化合物 I 的微胞

化合物 I	0.25g（按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計）
大豆卵磷脂	10g
乙醇	100g
聚乙二醇 400	50g
加水至	1000mL
共製成	1000mL

處方工藝：

【0278】 （1）稱取化合物 I、大豆卵磷脂，聚乙二醇 400，加乙醇溶解。

【0279】 (2) 加水稀釋至 1000mL，即可。

【0280】 示範的溶液劑如下：

處方 1：每 5 mL 含有 0.1 mg 化合物 I 的溶液劑

化合物 I (D ₉₀ 為 5 μm)	0.1 g (按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計)
十二烷基硫酸鈉	1.0 g
依地酸二鈉	1.0 g
檸檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共製成	1000 支

【0281】 處方 2：每 5 mL 含有 0.25 mg 化合物 I 的溶液劑

化合物 I (D ₉₀ 為 5 μm)	0.25 g (按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計)
十二烷基硫酸鈉	2.5 g
依地酸二鈉	1.0 g
檸檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共製成	1000 支

【0282】 處方 3：每 5 mL 含有 0.5 mg 化合物 I 的溶液劑

化合物 I (D ₉₀ 為 5 μm)	0.5 g (按 C ₂₈ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 計)
十二烷基硫酸鈉	5.0 g
依地酸二鈉	1.0 g
檸檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共製成	1000 支

【0283】 處方 4：每 5mL 含有 1.0 mg 化合物 I 的溶液劑

化合物 I (D_{90} 為 5 μm)	1.0 g (按 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 計)
十二烷基硫酸鈉	10.0 g
依地酸二鈉	1.0 g
檸檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共製成	1000 支

處方工藝：

【0284】 (1) 按處方稱取化合物 I、輔料，備用。

【0285】 (2) 將十二烷基硫酸鈉溶解於適量注射用水中，加入化合物 I，攪拌，使溶解，加入依地酸二鈉、檸檬酸和阿司帕坦，溶解，備用。

【0286】 (3) 濾過，滅菌。

【0287】 (4) 灌裝，每支 5 mL。

【0288】 (5) 包裝。

實施例 3、細微性對吸收的影響考察

實施例 3-1、細微性對吸收的影響考察

【0289】 比較不同細微性分佈 D_{90} 的化合物 I 和化合物 I 的製劑在 SD 雄性大鼠體內的吸收情況。

【0290】 供試品：化合物 I 採用 WO2014094664A1 中實施例 1 描述的方法製備，通過粉碎得到不同細微性分佈 D_{90} 的化合物 I，細微性分佈 D_{90} 分別為 538 nm、3.8 μm 、21.7 μm 、41.5 μm 、71.6 μm ，實驗前分別用 0.5%MC 混懸，配製 1 mg/mL 的混懸液。

【0291】 溶液劑：5%DMSO+95%（6% HP- β -CD 溶液）。

【0292】 固體分散體：化合物 I:聚維酮 K30=1:8（w/w）。

【0293】 SD 大鼠以 1.0 mg/kg 的劑量單次灌胃給藥各供試品，採血時間點為：給藥前和給藥後 30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

【0294】 靜推給藥化合物 I 用 5%DMSO+95%（6%HP- β -CD 溶液）溶解製備溶液劑，SD 大鼠以 2 mg/kg 的劑量靜推給藥，採血時間點為：給藥前和給藥後 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h。

【0295】 大鼠血液採集：固定動物，每個時間點前 10 min 用水浴鍋加熱尾部，通過尾靜脈採集 100 μ L 左右的血液，血液採集後放置到含有肝素鈉抗凝管中。血液樣品在 4 $^{\circ}$ C 條件下 8000 rpm 離心 6 min 得到血漿樣品，血漿必需在血液採集後的 30 min 內製備。血漿測試前存放在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱內。

【0296】 樣品分析方法：從冰箱中取 50 μ L 血漿樣品至離心管中；加入 100 μ L 水和 400 μ L MTBE 內標溶液（50 ng/mL），混勻；渦旋 10 分鐘後，離心 10 分鐘（4000 轉/分鐘）；移取 300 μ L 上清到另一離心管，氮氣吹乾；用 200 μ L 甲醇：水（1:1）複溶，20 μ L 進樣，進行 LC-MS/MS 測定；

【0297】 資料處理方法：受試物濃度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 輸出結果。Microsoft Excel 計算均值、標準差、變異係數等參數（Analyst 1.6.1 直接輸出的不用計算），PK 參數採用 Pharsight Phoenix 6.3 軟體 NCA 計算。

實驗結果與結論：

【0298】 表 1 不同細微性的化合物 I 在 SD 雄性大鼠體內的吸收

供試品	AUC _{INF} (ng*h/mL)	BA%
溶液劑	1276	81.6
固體分散體	1202	76.9
D ₉₀ =538 nm 化合物 I	1287	82.3
D ₉₀ =3.8 μm 化合物 I	1045	66.9
D ₉₀ =21.7 μm 化合物 I	854	54.6
D ₉₀ =41.5 μm 化合物 I	545	34.8
D ₉₀ =72.0 μm 化合物 I	207	13.2

備註：溶液劑，靜脈推注給藥 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 為 3126 ng*h/mL。

【0299】 結論：由上表可見，化合物 I 的細微性越小，生物利用度越高。化合物 I 的細微性為 21.7 μm 時，生物利用度達到 54.6%，能夠滿足臨床需要。

實施例 3-2、細微性對吸收的影響考察

【0300】 供試品：細微性分佈 D₉₀ 為 5 μm 的化合物 I，實驗前用 0.5%MC 混懸，配製 0.25 mg/mL 的混懸液。

【0301】 動物：米格魯犬，3 條。

實驗方法：

給藥及血樣採集：

【0302】 (1) 所有動物給藥前禁食 12 h 以上，藥後 4 h 給食，給藥前後實驗過程中自由飲水。單次灌胃給藥 (0.5

mg/kg)：於給藥前 (t=0) 及給藥後 10 min，30 min，45 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h，12 h，24 h，30 h，48 h 和 72 h，由小隱靜脈採血 200 μ L，置於烘乾的肝素化試管中 (0.1% 肝素鈉生理鹽水)。

【0303】 (2) 血漿製備：上述全血樣品低速離心 (8000 轉/分，6 min，4 $^{\circ}$ C) 分離血漿 (全血採集後置於移動冰箱內，0-4 $^{\circ}$ C 左右，在 30 分鐘內完成血漿的分離)，分離後的血漿避光保存於 -70 $^{\circ}$ C (或以下) 冰箱內等待分析。

樣品分析方法：

【0304】 從冰箱中取 50 μ L 血漿樣品至離心管中；加入 100 μ L H₂O 和 400 μ L MTBE 內標溶液 (50 ng/mL)，混勻；渦旋 10 分鐘後，離心 5 分鐘 (12000 轉/分鐘)；移取 300 μ L 上清到另一離心管，氮氣吹乾；用 200 μ L 甲醇:水 (1:1) 複溶，20 μ L 進樣，進行 LC-MS/MS 測定。

資料處理方法：

【0305】 受試物濃度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 輸出結果。Microsoft Excel 計算均值、標準差、變異係數等參數 (Analyst 1.6.1 直接輸出的不用計算)，PK 參數採用 Pharsight Phoenix 6.3 軟體 NCA 計算。

實驗結果：

【0306】 表 2 犬的吸收

供試品	劑量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	BA%
D ₉₀ =5 μ m 化合物 I	0.5	506	57.4

備註：溶液劑，靜脈推注給藥 1.0 mg/kg， AUC_{INF} 為 1762 ng*h/mL。

實施例 3-3、輔料對吸收無影響

【0307】 參考實施例 3-1 實驗方法，將實施例 2 製備的膠囊處方 6，加入水製備混懸液，濃度 0.1 mg/ml，SD 大鼠以 10 ml/kg 的給藥體積單次灌胃給藥，實際給藥劑量是 0.95 mg/kg。

【0308】 AUC_{INF} 為 821 ng*h/mL（溶液劑，靜脈推注給藥 2.0 mg/kg， AUC_{INF} 為 3126 ng*h/mL），生物利用度為 52.5%。

實施例 3-4、細微性對吸收的影響考察

供試品：

【0309】 實施例 2 製備的膠囊處方 5，10 mg/粒。

【0310】 溶液劑：5%DMSO+95%（6% HP- β -CD 溶液）。

【0311】 動物：米格魯犬，4 條。

實驗方法：

給藥及血樣採集：

【0312】 （1）膠囊給藥：所有動物給藥前禁食 12 h 以上，藥後 4 h 給食，給藥前後實驗過程中自由飲水。米格魯犬單次口服給予實施例 2 膠囊劑處方 5（每只 2 粒，規格 10 mg/粒），於給藥前 0 h 和給藥後 0.17、0.50、0.75、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12 和 24 h 經小隱靜脈取血 200 μ L，將全血樣品置於烘乾的肝素化試管中（0.1%肝素鈉生理鹽水）。

【0313】 (2) 血漿製備：上述全血樣品低速離心（8000 轉/分，6 min，4 °C）分離血漿（全血採集後置於移動冰箱內，0-4 °C 左右，需要在 30 min 內完成血漿的分離），分離後的血漿避光保存於 -70 °C（或以下）冰箱內等待分析。

樣品分析方法：

【0314】 從冰箱中取 50 µL 血漿樣品至離心管中；加入 100 µL H₂O 和 400 µL MTBE 內標溶液（50 ng/mL），混勻；渦旋 10 分鐘後，離心 5 分鐘（12000 轉/分鐘）；移取 300 µL 上清到另一離心管，氮氣吹乾；用 200 µL 甲醇:水（1:1）複溶，20 µL 進樣，進行 LC-MS/MS 測定。

資料處理方法：

【0315】 受試物濃度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 輸出結果。Microsoft Excel 計算均值、標準差、變異係數等參數（Analyst 1.6.1 直接輸出的不用計算），PK 參數採用 Pharsight Phoenix 6.3 軟體 NCA 計算。

實驗結果：

【0316】 表 3 膠囊在犬體內的吸收

供試品	劑量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	BA%
膠囊 5	2.67	2361	50.2
膠囊 5	2.63	2611	56.3
膠囊 5	2.63	2314	49.9
膠囊 5	2.78	3349	68.4
平均	2.67	2659	56.5

備註：溶液劑，靜脈推注給藥 1.0 mg/kg，AUC_{INF} 為 1762

ng*h/mL。

實施例 3-5、細微性對吸收的影響考察

【0317】 供試品：實施例 2 製備的膠囊處方 6，2.5 mg/粒。

【0318】 動物：米格魯犬，4 條。

【0319】 米格魯犬口服給予實施例 2 膠囊劑處方 6（每只 1 粒，規格 2.5 mg/粒），參照實施例 3-3 試驗方法進行實驗。

【0320】 表 4 膠囊在犬體內的吸收

供試品	劑量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	BA%
膠囊 6	0.23	239	59.0

備註：溶液劑，靜脈推注給藥 1.0 mg/kg，AUC_{INF} 為 1762 ng*h/mL。

實施例 4、界面活性劑對吸收的影響考察

實施例 4-1、界面活性劑對吸收的影響考察

【0321】 供試品：化合物 I 與界面活性劑以 1：5、1：10、1：20 的比例配製濃度為 1 mg/mL 混懸液。

【0322】 SD 大鼠以 1.0 mg/kg 的劑量單次灌胃給藥各供試品，採血時間點為：給藥前和給藥後 30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

【0323】 大鼠血液採集：固定動物，每個時間點前 10 min 用水浴鍋加熱尾部，通過尾靜脈採集 100 μL 左右的血液，血液採集後放置到含有肝素鈉抗凝管中。血液樣品在 4 ℃ 條件

下 8000 rpm 離心 6 min 得到血漿樣品，血漿必需在血液採集後的 30 min 內製備。血漿測試前存放在 -80 °C 冰箱內。

【0324】 樣品分析方法：從冰箱中取 50 μ L 血漿樣品至離心管中；加入 100 μ L 水和 400 μ L MTBE 內標溶液（50 ng/mL），混勻；渦旋 10 分鐘後，離心 5 分鐘（12000 轉/分鐘）；移取 300 μ L 上清到另一離心管，氮氣吹乾；用 200 μ L 甲醇：水（1:1）複溶，20 μ L 進樣，進行 LC-MS/MS 測定；

【0325】 資料處理方法：受試物濃度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 輸出結果。Microsoft Excel 計算均值、標準差、變異係數等參數（Analyst 1.6.1 直接輸出的不用計算），PK 參數採用 Pharsight Phoenix 6.3 軟體 NCA 計算。

實驗結果：

【0326】 表 5 界面活性劑對吸收的影響考察（化合物 I 與界面活性劑的比例 1：10）

界面活性劑	劑量 (mg/kg)	AUC _{INF} (ng*h/mL)	BA%
丙三醇	0.87	657	48.3
丙二醇	0.89	457	32.9
聚乙烯醇	0.87	603	44.3
聚乙二醇 400	0.97	613	40.0
十二烷基磺酸鈉	0.99	831	53.7
十二烷基硫酸鈉	1.01	964	61.1
硬脂酸聚羥氧（40） 酯	0.88	427	31.0
PVP K ₃₀	0.94	608	41.4
卡波姆	0.91	289	20.1

聚山梨酯 80	0.9	654	46.5
泊洛沙姆 188	0.97	712	47.0
羧丙纖維素	0.92	535	37.2
羧丙甲纖維素	0.91	483	33.6
Kolliphor HS15	0.99	536	34.6
膽酸	0.96	701	46.7
苯扎氯銨	0.83	768	59.2
羧丙基-β-環糊精	0.91	350	24.6

備註：溶液劑，靜脈推注給藥 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 為 3126 ng*h/mL。

【0327】 表 6 界面活性劑對吸收的影響考察（化合物 I 與界面活性劑的比例 1：20）

界面活性劑	劑量 (mg/kg)	AUC _{INF} (ng*h/mL)	BA%
苯扎氯銨	0.93	1402	96.5
十二烷基磺酸鈉	0.98	953	62.2
十二烷基硫酸鈉	0.93	1297	89.2

備註：溶液劑，靜脈推注給藥 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 為 3126 ng*h/mL。

【0328】 表 7 界面活性劑對吸收的影響考察（化合物 I 與界面活性劑的比例 1：5）

比例	界面活性劑	劑量 (mg/kg)	AUC _{INF} (ng*h/mL)	BA%
1：5	苯扎氯銨	0.80	855	68.4
1：5	十二烷基磺酸鈉	0.96	968	64.5

備註：溶液劑，靜脈推注給藥 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 為 3126 ng*h/mL。

實施例 4-2、界面活性劑對吸收的影響考察

【0329】 供試品：實施例 2 製備的片劑處方 3，2.5 mg/片。

【0330】 溶液劑：5%DMSO+95% (6% HP- β -CD 溶液)，IV 給藥。

【0331】 動物：米格魯犬，8 條，每組各 4 條。

實驗方法：

給藥及血樣採集：

【0332】 (1) 膠囊給藥：所有動物給藥前禁食 12 h 以上，藥後 4 h 給食，給藥前後實驗過程中自由飲水。米格魯犬口服給予實施例 2 片劑 (每只 2 片，規格 2.5 mg/片)，於給藥後 30 min、45min，1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h 經小隱靜脈取血 200 μ L，置於烘乾的 K2EDTA 化試管。

【0333】 IV 組：於給藥後 5 min、15min，30 min，1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h 取血。

【0334】 (2) 血漿製備：上述全血樣品低速離心 (8000 轉/分，6 min，4 $^{\circ}$ C) 分離血漿 (全血採集後置於移動冰箱內，0-4 $^{\circ}$ C 左右，需要在 30 min 內完成血漿的分離)，分離後的血漿避光保存於 -70 $^{\circ}$ C (或以下) 冰箱內等待分析。

樣品分析方法：

【0335】 從冰箱中取 50 μ L 血漿樣品至離心管中；加入 100 μ L H₂O 和 400 μ L MTBE 內標溶液 (50 ng/mL)，混勻；渦旋 10 分鐘後，離心 5 分鐘 (12000 轉/分鐘)；移取 300 μ L 上清到另一離心管，氮氣吹乾；用 200 μ L 甲醇:水 (1:1) 複溶，

10 μ L 進樣，進行 LC-MS/MS 測定。

資料處理方法：

【0336】 受試物濃度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 輸出結果。Microsoft Excel 計算均值、標準差、變異係數等參數（Analyst 1.6.1 直接輸出的不用計算），PK 參數採用 Pharsight Phoenix 6.3 軟體 NCA 計算。

實驗結果：

【0337】 表 8 犬的體內吸收

製劑	劑量 (mg/kg)	AUC _{INF} (ng*h/mL)	F%
片劑 3	0.59	1100	77.4
IV 組	0.6	1445	NA

實施例 4-3、界面活性劑對吸收的影響考察

供試品：

【0338】 自乳化藥物傳遞系統 (SEDDS): 化合物 I: 乙醇:Kolliphor EL:Miglyol 812N = 10mg:1g:5g:4g。

【0339】 溶液劑：5%DMSO+95%（6% HP- β -CD 溶液）。

【0340】 SD 大鼠以 1.0 mg/kg 的劑量單次灌胃給藥供試品，採血時間點為：給藥前和給藥後 30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

【0341】 靜推給藥化合物 I 用 5%DMSO+95%（6%HP- β -CD 溶液）溶解製備溶液劑，SD 大鼠以 2 mg/kg 的劑量靜推給藥，採血時間點為：給藥前和給藥後 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h。

【0342】 大鼠血液採集：固定動物，每個時間點前 10 min 用水浴鍋加熱尾部，通過尾靜脈採集 100 μ L 左右的血液，血液採集後放置到含有肝素鈉抗凝管中。血液樣品在 4 $^{\circ}$ C 條件下 8000 rpm 離心 6 min 得到血漿樣品，血漿必需在血液採集後的 30 min 內製備。血漿測試前存放在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱內。

【0343】 樣品分析方法：從冰箱中取 50 μ L 血漿樣品至離心管中；加入 100 μ L 水和 400 μ L MTBE 內標溶液（50 ng/mL），混勻；渦旋 10 分鐘後，離心 5 分鐘（12000 轉/分鐘）；移取 300 μ L 上清到另一離心管，氮氣吹乾；用 200 μ L 甲醇：水（1:1）複溶，20 μ L 進樣，進行 LC-MS/MS 測定；

【0344】 資料處理方法：受試物濃度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 輸出結果。Microsoft Excel 計算均值、標準差、變異係數等參數（Analyst 1.6.1 直接輸出的不用計算），PK 參數採用 Pharsight Phoenix 6.3 軟體 NCA 計算。

實驗結果與結論：

【0345】 大鼠口服本發明自乳化藥物傳遞系統藥物， AUC_{INF} 為 1297 ng*h/mL（溶液劑，靜脈推注給藥 2.0 mg/kg， AUC_{INF} 為 3126 ng*h/mL），生物利用度為 83.0%。

實施例 5、SD 大鼠灌胃給藥 13 周和 4 周恢復期的毒性及藥代動力學實驗

【0346】 供試品：化合物 I 固體分散體（化合物 I 和 PVPK30=1:8（w/w））

【0347】 實驗動物：SD 大鼠，SPF 級

實驗方法：

【0348】 220 只 SD 大鼠用於本實驗。化合物 I 高、中、低 3 個劑量組，給藥劑量分別為：雄性動物給予劑量為 3、9 和 30 mg/kg/day 的供試品溶液，雌性動物給予劑量為 1、3 和 10 mg/kg/day 的供試品溶液，每組每性別各 20 只大鼠。空白對照組給予純化水，雌雄各 20 只。臨床檢驗血樣採集前及計畫剖檢前，動物過夜禁食。

【0349】 另外，化合物 I 組每組雌雄各 9 只，空白對照組雌雄各 3 只用於評估化合物 I 的毒代動力學特徵。

實驗結果和結論：

【0350】 表 9 SD 大鼠灌胃給藥 13 周血鉀(K^+)及 AUC_{0-24h}

性別	劑量 (mg/kg)	K^+ (mmol/L) (Mean±SD)	AUC_{0-24h} (ng*h/mL)
雄性	0	5.1±0.3	/
	3	5.0±0.3	5430
	9	5.0±0.3	16500
	30	5.1±0.2	49900
雌性	0	4.2±0.3	/
	1	4.4±0.4	4080
	3	4.4±0.3	15500
	10	4.5±0.2	43600

注：“/”表示不可用。

【0351】 由上述實驗結果可見，雄性動物無可見有害作用水準（NOAEL）為 30 mg/kg/day，雌性動物 NOAEL 為

10 mg/kg/day，相應的 AUC_{0-24h} 分別為 49900 ng*h/mL 和 43600 ng*h/mL，此 AUC 下大鼠血鉀水準未見明顯異常。

實施例 6、高鹽誘導鹽敏感大鼠腎臟損傷模型藥效實驗

【0352】 實驗動物：雄性 Dahl/ss 大鼠。

供試品及配製：

【0353】 化合物 I 的固體分散體（化合物 I:PVPK30 =1:8 (w/w)）：化合物 I 的固體分散體用適量的滅菌注射用水配製濃度為 0.03、0.10、0.30、1.00 mg/mL 的混懸液，每天臨用前配製。

【0354】 Dahl/ss 大鼠根據給藥前檢測血壓隨機分為 6 組：正常對照組（n=10），模型組（4%NaCl，n=12），化合物 I 治療組，4 組：0.3 mg/kg/day 劑量組（n=11）、1 mg/kg/day 劑量組（n=11）、3 mg/kg/day 劑量組（n=11）、10 mg/kg/day 劑量組（n=11），n 為大鼠只數。

實驗方法：

【0355】 採用含 4%NaCl 的 AIN-93G 試驗動物飼料誘導 Dahl/ss 大鼠高血壓腎病模型評價化合物 I 的體內藥效活性。

【0356】 在實驗開始前 1 周，採用夾尾法血壓檢測方法進行兩次血壓監測，使大鼠適應血壓監測操作。實驗開始前監測血壓一次，作為實驗給藥前的基礎血壓值。大鼠根據給藥前檢測血壓隨機分組。第二天開始造模，將含 4%NaCl 的 AIN-93G 試驗動物飼料用做飼料，動物自由進食和飲水，持續 42 天。

【0357】 正常對照組給予 AIN-93G 飼料，模型組及化合物 I 治療組的各劑量組給予含 4%NaCl 的 AIN-93G 飼料。

【0358】 化合物 I 治療組分別給予本發明化合物 I 0.3、1、3、10 mg/kg/day，每天灌胃給藥兩次，每次灌胃體積為 5 mL/kg。模型組與正常對照組給予等量的滅菌注射用水。

【0359】 血壓（收縮壓 systolic blood pressure，簡稱 SBP）檢測：每週測量 1 次血壓，連續 6 周，分析各組血壓變化情況。

【0360】 腎臟、心臟病理檢測：試驗結束後，無痛方式處死大鼠，摘取雙側腎臟、心臟。腎臟用蘇木精-伊紅（HE）染色，評價腎臟損傷；心臟測量心臟左心室壁厚度，評價心臟損傷。

【0361】 試驗結束前，尾靜脈採血收集各組大鼠單次給藥前（0 h）及給藥後 1、2、4、6、8、10、24 h 血樣，將血樣置於低溫高速離心機中，4℃，8000 rpm，離心 6 min，取血漿保存於-80℃直到檢測血漿中藥物濃度。

實驗結果與結論：

【0362】 根據藥效模型實驗結果，以血壓（SBP）或尿白蛋白肌酐比（UACR）與 AUC₀₋₂₄ 作曲線，如圖 1、圖 2。

【0363】 從 SBP 或 UACR 與 AUC₀₋₂₄ 曲線可見，AUC₀₋₂₄ 約 100 ng*h/mL 時曲線出現拐點且趨於平穩，SBP 和 UACR 均顯著下降，顯示有藥效，可認為 AUC₀₋₂₄ 約 100 ng*h/mL 時已起效。

實施例 7、健康志願者中單劑量給藥的安全性、耐受性和

藥代動力學研究

【0364】 健康志願者，劑量分別為 0.5 mg(1 個 0.5 mg 膠囊)、1.0 mg(2 個 0.5 mg 膠囊)、2.5 mg(1 個 2.5 mg 膠囊)、10 mg (1 個 10 mg 膠囊)、30 mg (3 個 10 mg 膠囊)，共 5 組，每組 8 人，給藥一次。

【0365】 本實驗所用膠囊均為實施例 2 製備的膠囊，0.5 mg 膠囊為膠囊 3，2.5 mg 膠囊為膠囊 4，10 mg 膠囊為膠囊 5。

【0366】 收集血漿樣本，測定血藥濃度，採用非房室模型分析藥代動力學的參數；收集血清樣本，測定血鉀濃度。

實驗結果：

【0367】 健康志願者 0.5-30 mg/天劑量組，化合物 I 的 AUC_{0-24h} 為 162.5-5016 ng*h/mL， $T_{1/2}$ 約 60 h，均未出現血鉀升高。

【0368】 表 10 血漿藥物動力學結果

藥物動力學參數	給藥劑量				
	0.5 mg	1.0 mg	2.5 mg	10 mg	30 mg
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	162.5	396.7	639.8	3077	5016
$T_{1/2}$ (h)	61.5	60.9	53.3	52.8	73.9

實施例 8、健康志願者中多劑量給藥的安全性、耐受性和藥代動力學研究

【0369】 健康志願者，劑量分別為 2.5 mg/天（每次 1 個 2.5 mg 膠囊）、5.0 mg/天（每次 2 個 2.5 mg 膠囊），共 2 組，

每組 6 人，每天給藥一次，連續 14 天。本實驗所用膠囊均為實施例 2 製備的膠囊 4。

【0370】 收集血漿樣本，測定血藥濃度，採用非房室模型分析藥代動力學的參數；收集血清樣本，測定血鉀濃度。

實驗結果：

【0371】 健康受試者，以 2.5 mg/天的劑量多次給藥，平均穩態 AUC_{tau} 為 2865 ± 821 ng*h/mL，均未出現血鉀升高。

【0372】 健康受試者，以 5.0 mg/天的劑量多次給藥，平均穩態 AUC_{tau} 為 6376 ± 1028 ng*h/mL，有 3 名受試者出現一過性血鉀升高現象。

實施例 9、慢性腎病患者中的安全性、藥代動力學和有效性研究

【0373】 入選本實驗例的患者為慢性腎病患者，主要表現為腎功能衰竭、蛋白尿、急性腎損傷、腎小球腎炎、腎囊腫、尿頻、腎結石、尿路梗塞等，入組患者還患有其他疾病或併發症，如糖尿病、高血脂症、高膽固醇血症、高血壓、外周血管疾病、冠狀動脈疾病等。

【0374】 入組患者在服用本臨床試驗藥物前，服用其他治療藥物的繼續服用，如血管緊張素轉換酶抑制劑，賴諾普利、苯那普利、依那普利、馬來酸依那普利；血管緊張素 II 受體阻滯劑，如巔沙坦、氯沙坦；鈣通道拮抗劑，如氨氯地平、硝苯地平；利尿劑，如呋塞米； β 受體阻滯劑，如琥珀酸美托洛爾、酒石酸美托洛爾、卡維地洛、阿替洛爾；降脂藥，如辛伐他汀、阿托伐他汀、非諾貝特、普伐他汀、瑞舒伐他汀。

【0375】 本實驗例，給藥本發明藥物組合物的劑量以化合物 I 的量計，劑量分別為 0.5 mg/天（每次 1 個 0.5 mg 膠囊）、2.5 mg/天（每次 1 個 2.5 mg 膠囊），共 2 組，0.5 mg/天組 6 人，2.5 mg/天組 6 人，每天給藥一次，連續 56 天。本實驗所用膠囊均為實施例 2 製備的膠囊，0.5 mg 膠囊為膠囊 3，2.5 mg 膠囊為膠囊 4。

【0376】 收集血漿樣本，測定血藥濃度，採用非房室模型分析藥代動力學的參數；收集血清樣本，測定血鉀濃度。

實驗結果：

【0377】 慢性腎病患者以 0.5 mg/天的劑量多次給藥，平均穩態 AUC_{tau} 為 $652.5 \pm 232.2 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ ，受試者沒有出現血鉀升高。

【0378】 慢性腎病患者以 2.5 mg/天的劑量多次給藥，有 1 名受試者出現輕度血鉀升高，患者安全的平均穩態 AUC_{tau} 為 $2613 \pm 280 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 。

【0379】 慢性腎病患者，以 0.5 mg/天或 2.5 mg/天的劑量多次給藥，表現出明顯的降低血壓和降低尿白蛋白肌酐比（UACR）的作用，在第 8 周，UACR 分別降低了 58.9% 和 50.7%，本發明藥物組合物表現出明顯的腎臟保護作用。

【0380】 慢性腎病患者，以 0.5 mg/天劑量給藥一天，受試者的穩態 $AUC_{tau} \geq 105.6 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 。UACR 相對於基線值降低 $\geq 30.5\%$ ，顯示有效。

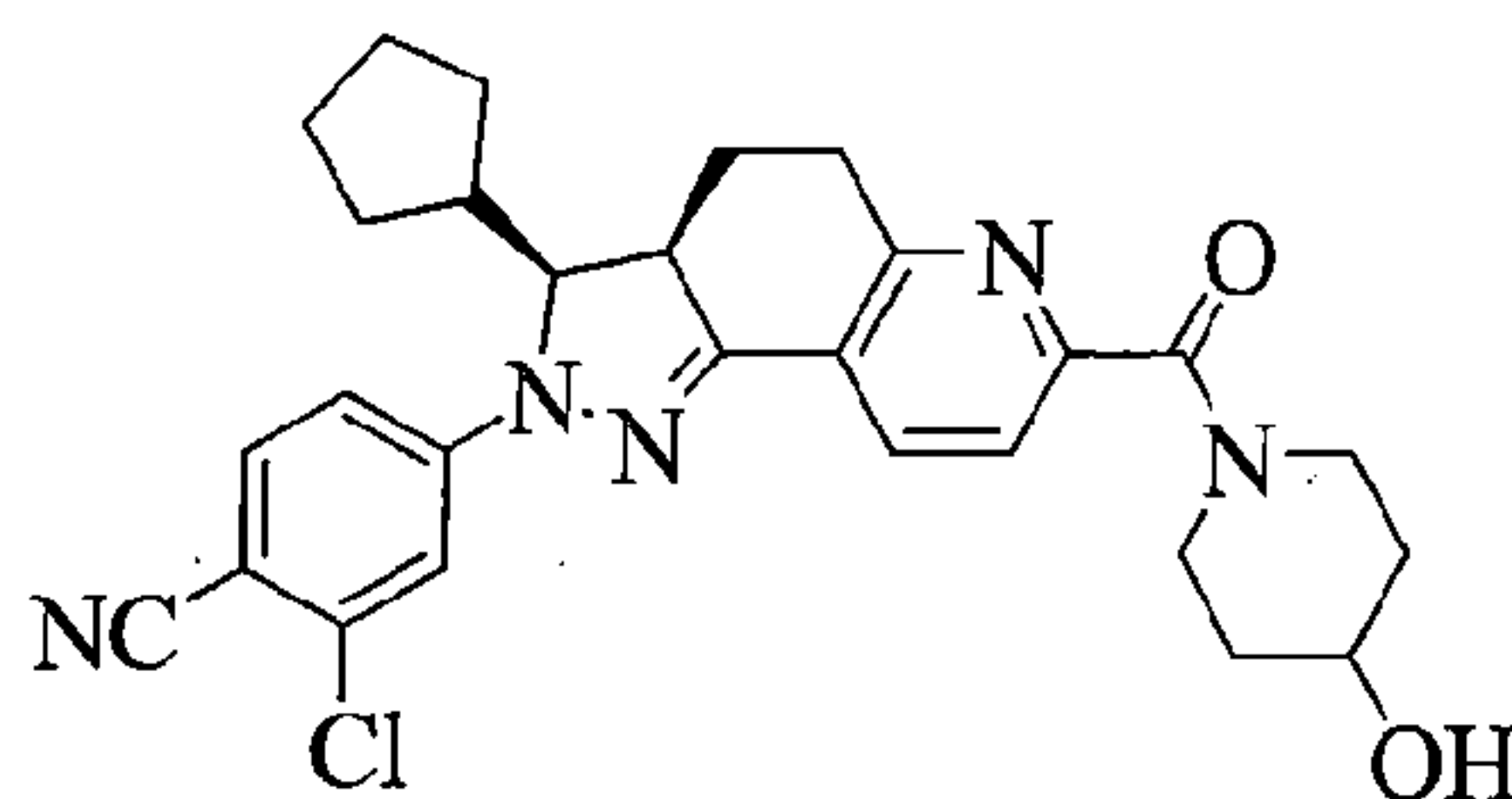
【0381】 表 11 血漿藥代動力學結果

藥物動力學 參數	給藥劑量 (mg)								
	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.5	1.0	2.0	2.5
AUC _{tau} (ng*h/mL)									
AUC _{tau} 測量 值	/	/	/	/	/	652.5	/	/	2613
AUC _{tau} 預測 值	130.5	195.8	261	326.3	391.5	/	1305	2610	3262.5

【0382】 慢性腎病患者服用本發明藥物組合物，化合物 I 的 AUC_{tau} 為 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL，表現出很好的藥效活性，而且沒有出現血鉀升高，滿足了安全有效的臨床需求。

申請專利範圍

1. 一種具有下式結構的鹽皮質激素受體拮抗劑類（MRA）化合物 I 在製備治療慢性腎病的藥物組合物中的用途，



化合物 I

- 其中所述藥物組合物中的化合物 I 以 0.1-1.0 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
2. 如請求項 1 所述的用途，其中所述藥物組合物為口服製劑，且單位製劑中含有 0.1-1.0 mg 化合物 I，並以 0.1-1.0 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
 3. 如請求項 2 所述的用途，其中所述藥物組合物為口服固體製劑，且單位製劑中含有 0.1-1.0 mg 化合物 I，並以 0.1-1.0 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
 4. 如請求項 1 所述的用途，其中化合物 I 以 0.1-0.5 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
 5. 如請求項 4 所述的用途，其中所述藥物組合物為口服製劑，且單位製劑中含有 0.1-0.5 mg 化合物 I，並以 0.1-0.5 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
 6. 如請求項 5 所述的用途，其中所述藥物組合物為口服固體製劑，且單位製劑中含有 0.1-0.5 mg 化合物 I，並以 0.1-0.5 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
 7. 如請求項 1 所述的用途，其中化合物 I 以 0.2-0.5 mg 的日

劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。

8. 如請求項 7 所述的用途，其中所述藥物組合物為口服製劑，且單位製劑中含有 0.2-0.5 mg 化合物 I，並以 0.2-0.5 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
9. 如請求項 8 所述的用途，其中所述藥物組合物為口服固體製劑，且單位製劑中含有 0.2-0.5 mg 化合物 I，並以 0.2-0.5 mg 的日劑量口服給藥於需要其治療的慢性腎病患者。
10. 如請求項 1-9 中任一項所述的用途，其中所述藥物組合物在哺乳動物中的生物利用度 $\geq 50\%$ 。
11. 如請求項 10 所述的用途，其中所述藥物組合物中化合物 I 的粒度分佈 $D_{90} \leq 25 \mu m$ 。
12. 如請求項 11 所述的用途，其中所述藥物組合物中化合物 I 的粒度分佈 $D_{90} \leq 10 \mu m$ 。
13. 如請求項 10 所述的用途，其中所述藥物組合物含有表面活性劑。
14. 如請求項 13 所述的用途，其中所述表面活性劑選自苯紮氯銨、十二烷基磺酸鈉、十二烷基硫酸鈉、丙三醇、膽酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K30 或聚乙二醇中的一種或多種。
15. 如請求項 14 所述的用途，其中所述表面活性劑選自苯紮氯銨、十二烷基磺酸鈉或十二烷基硫酸鈉中的一種或多種。
16. 如請求項 13-15 中任一項所述的用途，其中所述藥物組合物中化合物 I 和表面活性劑的重量比為 1:0.1~1:20。

17. 如請求項 16 所述的用途，其中所述藥物組合物中化合物 I 和表面活性劑的重量比為 1:1~1:20。
18. 如請求項 1-9 中任一項所述的用途，其中所述藥物組合物為片劑、緩釋片、膠囊劑、顆粒劑、軟膠囊、滴丸、微囊、微球、脂質體、自乳化藥物傳遞系統、固體分散體、膠束、口融片、溶液劑、混懸液或乳劑。

圖式

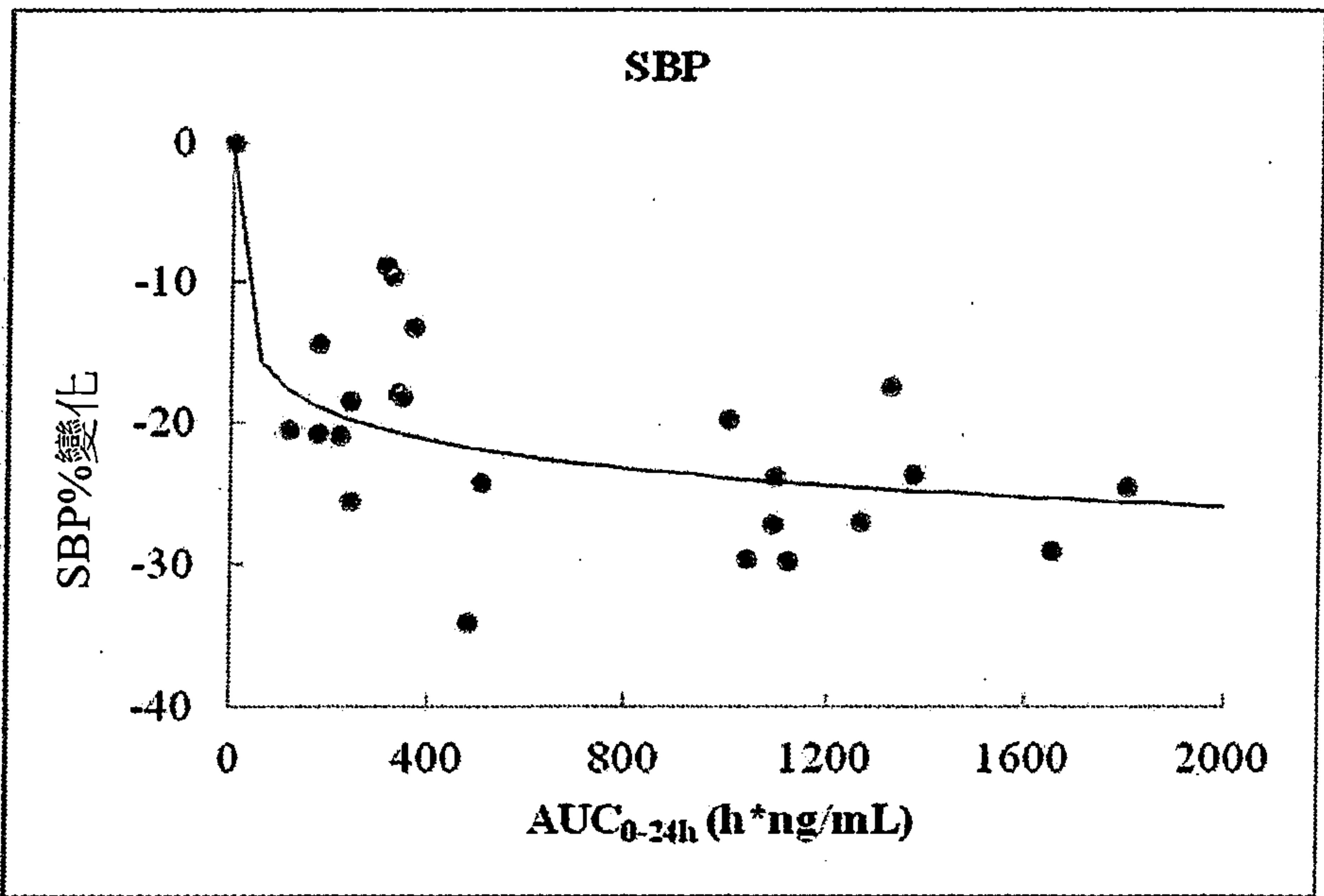


圖 1

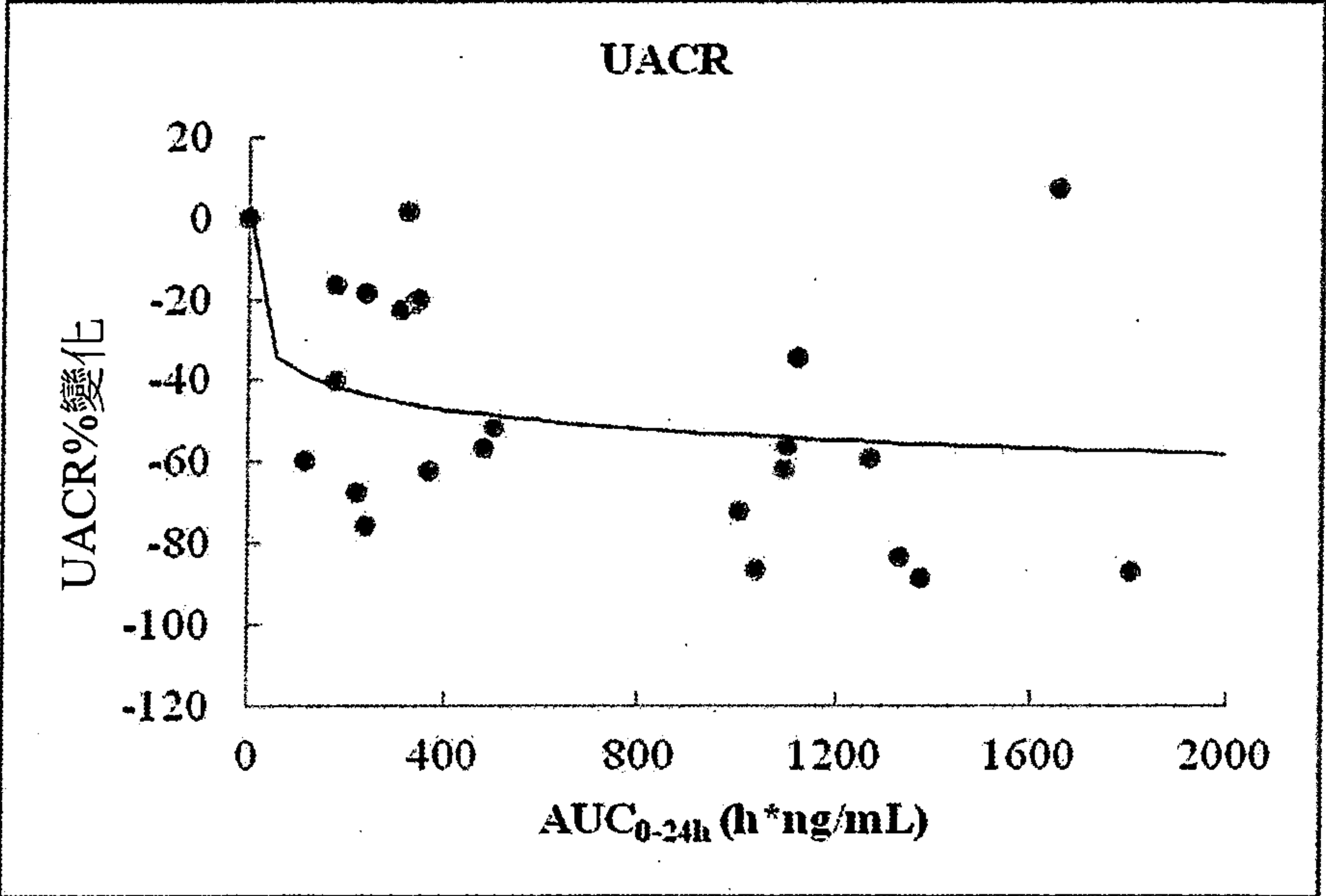


圖 2