



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202444344 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 16 日

(21) 申請案號：112121087

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 06 日

(51) Int. Cl. : A61K31/28 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30) 優先權：2023/05/12 澳大利亞

2023901450

(71) 申請人：澳大利亞商迪美力士生物科技有限公司 (澳大利亞) DIMERIX BIOSCIENCE PTY LTD (AU)

澳大利亞

(72) 發明人：懷特 卡爾 W WHITE, CARL WILLIAM (AU)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：5 共 53 頁

(54) 名稱

用於腎病之治療調配物

(57) 摘要

本發明提供一種治療調配物，其適於遞送每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺，視情況與 AT1R 阻斷劑之組合；及一種此類治療調配物用於治療腎病之用途。

The present invention provides a therapeutic formulation adapted to deliver a daily dose of repagermanium or propagermanium, optionally in combination with an AT1R blocker, and use of such therapeutic formulations for the treatment of kidney diseases.



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】用於腎病之治療調配物

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC FORMULATIONS FOR KIDNEY DISEASE

【中文】

本發明提供一種治療調配物，其適於遞送每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺，視情況與 AT1R 阻斷劑之組合；及一種此類治療調配物用於治療腎病之用途。

【英文】

The present invention provides a therapeutic formulation adapted to deliver a daily dose of repagermanium or propagermanium, optionally in combination with an AT1R blocker, and use of such therapeutic formulations for the treatment of kidney diseases.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】用於腎病之治療調配物

【英文發明名稱】THERAPEUTIC FORMULATIONS FOR KIDNEY DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含瑞帕鍺(repagermanium)或丙帕鍺(propagermanium)之治療調配物及其使用方法，以及包含 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之治療調配物及其使用方法。瑞帕鍺或丙帕鍺可以與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑一起以治療組合方案遞送。

【先前技術】

【0002】 已知基於趨化介素受體 2 (CCR2)途徑抑制劑或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之用於諸如腎病及呼吸系統疾病之疾病的療法，視情況以治療組合方案進行。

【0003】 瑞帕鍺或丙帕鍺可用作 CCR2 途徑抑制劑。瑞帕鍺及丙帕鍺以前在文獻中描述為聚合化合物。原料藥 3-[(2-羧乙基-側氧基鍺烷基)氧基-側氧基鍺烷基]丙酸表現多形性且能夠以不同固體形式存在。然而，本發明人在原料藥之製造或測試期間未觀測到瑞帕鍺聚合的任何藥理作用。

【0004】 3-[(2-羧乙基-側氧基鍺烷基)氧基-側氧基鍺烷基]丙酸之多形體包括瑞帕鍺、丙帕鍺、普洛脈寧(proxigermanium)、Ge-132、倍半氧化鍺、2-羧乙基鍺倍半氧烷、SK-818、雙(2 羧乙基鍺)倍半氧化物。

【0005】 兩種最具特徵之固體形式瑞帕鍺及丙帕鍺具有共同的核心結構 (Mizuno 等人, 2015)。此兩種原料藥具有不同的國際非專利名稱(INN)，瑞帕鍺之 INN 係 INN #6259 且丙帕鍺之 INN 係 INN #6260。它們包含單體分子 3-[(2-羧乙基-側氧基鍺烷基)氧基-側氧基鍺烷基]丙酸的不同堆積，由 H 鍵配位之結構單元有所不同。X 射線繞射已顯示，瑞帕鍺具有無限片狀結構，這與由 Ge-O 鍵構成之串接八員環之丙帕鍺聚合梯形結構明顯不同。在固體形式中，瑞帕鍺及丙帕鍺不同；但是，在溶液中，當結構單元溶解時，它們係相同的。

【0006】 血管收縮素 1 型受體(AT<sub>1</sub>R、AT<sub>1</sub>R、血管收縮素 II 受體 1 型)係 G 蛋白偶聯受體。關於它們對 AT<sub>1</sub>R 阻斷之影響，儘管存在結構差異，但傳統上認為 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑在治療上係可互換的。

【0007】 然而，對於各種疾病，瑞帕緒或丙帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之給藥方案仍有待確定。需要為瑞帕緒或丙帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑建立合適的給藥方案；或者至少提供新的給藥方案以補充先前已知的給藥方案。本發明旨在為瑞帕緒或丙帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑提供改進或替代的給藥方案。瑞帕緒或丙帕緒可以與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑一起以治療組合方案遞送。

【0008】 先前對背景技術之論述僅旨在促進對本發明之理解。論述並非承認或認可所提及之任何材料在本申請案之優先權日為或曾經為公知常識的一部分。

#### 【發明內容】

【0009】 本發明提供一種治療調配物，其適於遞送 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒。

【0010】 本發明進一步提供一種治療調配物，其適於遞送每日劑量之治療有效量的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0011】 本發明進一步提供一種治療調配物，其適於遞送每日劑量之以下物質：(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；及(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0012】 較佳地，瑞帕緒或丙帕緒之每日劑量係 200 mg 至 280 mg。

【0013】 較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑選自由以下組成之清單：坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(epsosartan)、非馬沙坦(fimasartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(l

osartan)、奧美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)、巹沙坦(valsartan)及司帕生坦(sparsentan)。

【0014】 較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之每日劑量係 2mg 至 800mg。

【0015】 本發明進一步提供一種給藥方案，其包含投與 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒。

【0016】 本發明進一步提供一種給藥方案，其包含投與每日劑量之治療有效量的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0017】 本發明進一步提供一種給藥方案，其包含投與每日劑量之以下物質：  
(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；及(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0018】 本發明進一步提供一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：  
(a)適於每日遞送 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒之治療調配物。

【0019】 本發明進一步提供一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：  
(a)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0020】 本發明進一步提供一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：  
(a)每日治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；及(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0021】 本發明進一步提供 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物的用途。

【0022】 本發明進一步提供 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒用

於治療、改善或預防個體之腎病的用途。

【0023】 本發明進一步提供治療有效量之  $AT_1R$  阻斷劑用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物的用途，該阻斷劑對  $CCR2-AT_1R$  複合物之親和力等於或大於該  $AT_1R$  阻斷劑對僅  $AT_1R$  之親和力。

【0024】 本發明進一步提供治療有效量之  $AT_1R$  阻斷劑用於治療、改善或預防個體之腎病的用途，該阻斷劑對  $CCR2-AT_1R$  複合物之親和力等於或大於該  $AT_1R$  阻斷劑對僅  $AT_1R$  之親和力。

【0025】 本發明進一步提供以下物質用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物的用途：(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒，及(b)治療有效量之  $AT_1R$  阻斷劑，該阻斷劑對  $CCR2-AT_1R$  複合物之親和力等於或大於該  $AT_1R$  阻斷劑對僅  $AT_1R$  之親和力。

【0026】 本發明進一步提供以下物質用於治療、改善或預防個體之腎病的用途：(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒，及(b)治療有效量之  $AT_1R$  阻斷劑，該阻斷劑對  $CCR2-AT_1R$  複合物之親和力等於或大於該  $AT_1R$  阻斷劑對僅  $AT_1R$  之親和力。

【0027】 本發明進一步提供一種用於在用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物中使用的治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒，其中該瑞帕緒與治療有效量之  $AT_1R$  阻斷劑同時或依次向該個體投與，該阻斷劑對  $CCR2-AT_1R$  複合物之親和力等於或大於該  $AT_1R$  阻斷劑對僅  $AT_1R$  之親和力。

【0028】 本發明進一步提供一種用於在用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物中使用的治療有效量之  $AT_1R$  阻斷劑，該阻斷劑對  $CCR2-AT_1R$  複合物之親和力等於或大於該  $AT_1R$  阻斷劑對僅  $AT_1R$  之親和力，其中該至少一種  $AT_1R$  阻斷劑與瑞帕緒或丙帕緒同時或依次向該個體投與。

【0029】 本發明進一步提供一種用於治療或預防個體之腎病的套組，該套組

包含：(a) 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺；及(b)使用說明。

【0030】 本發明進一步提供一種用於治療或預防個體之腎病的套組，該套組包含：(a)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力；(b)使用說明。

【0031】 本發明進一步提供一種用於治療或預防個體之腎病的套組，該套組包含：(a)治療有效量之瑞帕鍺或丙帕鍺；(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力；及(c)使用說明。

【0032】 較佳地，瑞帕鍺或丙帕鍺以 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺提供。

【0033】 較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑選自由以下組成之清單：坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(epsrosartan)、非馬沙坦(fimasartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)、巰沙坦(valsartan)及司帕生坦(sparsentan)。

【0034】 較佳地，欲治療之個體係人類哺乳動物。

【0035】 較佳地，腎病係與蛋白尿相關之腎病。

【0036】 較佳地，腎病選自包含以下之清單：局灶性節段性腎小球硬化(FSGS；包括特發性(原發性)FSGS、繼發性 FSGS、遺傳性 FSGS 及任何其他原因的 FSGS)、腎纖維化病症、免疫球蛋白 A 腎病變(IgAN)、Alport 氏症候群、慢性腎病(包括由糖尿病腎病變、腎功能衰竭(糖尿病及非糖尿病)引起之慢性腎病)以及腎衰竭疾患(包括糖尿病腎病變、腎小球性腎炎、硬皮病、腎小球硬化、原發性腎病蛋白尿及病血管性高血壓)。

【0037】 較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑不係 EXP3174。

【圖式簡單說明】



【0038】 本發明之其他特徵將在以下若干非限制性實施例之描述中得到更全面的描述。僅出於舉例說明本發明之目的包括此描述。不應將其理解為對上文陳述之本發明之廣泛概括、揭露或描述的限制。將參考隨附圖式進行描述，其中：圖 1 係不同劑量之瑞帕鍺對治療功效之作用的圖表。瑞帕鍺劑量之功效表現出『鐘形』抑制曲線。

圖 2 係比較 ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力與抑制 G 蛋白自共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物解離之效力的相關性圖的圖表。Cand；坎地沙坦，CandC；坎地沙坦西來替昔酯，Epro；依普沙坦，EXP；EXP3174。Irb；厄貝沙坦，Fim；非馬沙坦\*，Los；洛沙坦，Olm；奧美沙坦，OlmM；奧美沙坦美索酯，Spar；司帕生坦，Tel；替米沙坦，Val；巚沙坦。

圖 3 係 EXP3174 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力(pIC<sub>50</sub>)與抑制 G 蛋白自共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物解離之效力的統計分析圖表。\*\*，p<0.01，藉由單樣品 t 檢定測得。

圖 4 係 ARB、CCR2 或 ARB+CCR2 抑制對自共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物解離之 G 蛋白(Gαi1-螢光素酶)之作用的圖表。

圖 5 係比較 ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力與在瑞帕鍺\*存在下抑制 G 蛋白自共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物解離之效力的相關性圖的圖表。Cand；坎地沙坦，CandC；坎地沙坦西來替昔酯，Epro；依普沙坦，EXP；EXP3174，Fim；非馬沙坦\*，Irb；厄貝沙坦，Los；洛沙坦，Olm；奧美沙坦，OlmM；奧美沙坦美索酯，Spar；司帕生坦，Tel；替米沙坦，Val；巚沙坦。

### 【實施方式】

#### 發明詳細描述

【0039】 儘管 CCR2 抑制劑及/或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑已用於各種治療環境，但關於提供有效治療結果之給藥方案仍有很多不瞭解。

#### 調配物

【0040】 本發明提供治療調配物，其包含：(i)適於以每日 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒遞送之瑞帕緒或丙帕緒；(ii) AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力；或(iii)適於以每日 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒遞送之瑞帕緒或丙帕緒以及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

#### *瑞帕緒或丙帕緒調配物*

【0041】 本發明人驚奇地發現治療功效所需之瑞帕緒或丙帕緒的劑量落在狹窄的劑量及治療方案內。

【0042】 瑞帕緒及丙帕緒阻斷與 MCP-1 誘導之遷移、單核球活化及趨化性遷移相關的途徑。瑞帕緒及丙帕緒進一步阻斷參與趨化性之細胞結構(諸如微絲、微管及中間絲)以及表面蛋白(諸如糖基磷脂酸肌醇(GPI)錨定蛋白，且更具體地為 CD55、CD59 及 CD16)的功能。

【0043】 瑞帕緒之 INN 係 INN #6259 且丙帕緒係 INN #6260。丙帕緒已用作抗慢性肝炎之活性劑，且已顯示透過似乎需要糖基磷脂酸肌醇(GPI)錨定蛋白(諸如 CD55、CD59 及 CD16)之機制特異性抑制藉由 MCP-1 誘導的活體外單核球之趨化性遷移(Yokochi, S. (2001) Journal of Interferon and Cytokine Research 21:389-398)。丙帕緒及/或瑞帕緒的其他名稱包括 3-[(2-羧乙基-側氧基鎊烷基)氧基-側氧基鎊烷基]丙酸、普洛脈寧、Ge-132、倍半氧化雙(2-羧乙基鎊)(CEGS)、2-羧乙基鎊倍半氧烷、SK-818、有機鎊、倍半氧化鎊、3,3'-(1,3-二側氧基-1,3-二鎊氧烷二基)雙丙酸、3-氧基鎊烷基丙酸聚合物及聚-反式-(2-羧乙基)鎊倍半氧烷。在本發明中，術語「瑞帕緒」係定義為包括「丙帕緒」。

【0044】 本發明人已發現，例如每日兩次 80 mg 之劑量會導致瑞帕緒或丙帕緒的血液濃度在下一次劑量之前下降得太低而無法提供治療效果。此外，與預期

相反，例如每日兩次 160 mg 之劑量導致治療效果降低。因此，瑞帕緒或丙帕緒之治療效果在中等劑量下達到最大。此總趨勢可以在圖 1 中看到。

【0045】 因此，本發明提供一種治療調配物，其適於遞送 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒。

【0046】 本發明進一步提供一種給藥方案，其包含投與 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒。

【0047】 瑞帕緒或丙帕緒可以適於以每日 220 mg 至 260 mg、更佳每日 240 mg 遞送。

【0048】 較佳地，包含瑞帕緒或丙帕緒之調配物每日遞送兩次(BID)。因此，該調配物可用於給藥方案，較佳包含每日兩次投與 100 mg 至 140 mg 劑量的瑞帕緒或丙帕緒。儘管考慮每日三次或更多次之給藥方案，接受治療之個體不太可能接受及堅持此方案。若每日給藥三次或更多次，則每日總劑量仍應為每日 200 mg 至 280 mg，更佳每日 240 mg。

【0049】 若向 12 歲以下的兒童投與瑞帕緒或丙帕緒，則可以投與按比例減小之劑量以達成與成人劑量相同之暴露及藥物動力學結果。較佳地，按比例減小之劑量係基於體重來確定。每日 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒之成人劑量係基於平均 70 kg 成人。對於 12 歲以下兒童，可基於其 70 公斤體重比例來計算劑量。

【0050】 本發明之包含瑞帕緒或丙帕緒之治療調配物已基於藥物動力學資料開發，特別是基於瑞帕緒及丙帕緒在體內的半衰期以及瑞帕緒及丙帕緒之  $C_{max}$ 。

【0051】 基於表現 CCR2 之細胞之趨化性降低，此特定劑量及瑞帕緒或丙帕緒之暴露係達成峰值治療功效所必需的。

#### *血管收縮素 1 型受體阻斷劑活性*

【0052】 本發明人驚奇地發現，雖然  $AT_1R$  阻斷劑傳統上視為可互換的，但存在一些基於  $AT_1R$  阻斷劑與 CCR2- $AT_1R$  複合物之交互作用的例外情況。

【0053】 血管收縮素 1 型受體(AT<sub>1</sub>R、AT<sub>1</sub>R、血管收縮素 II 受體 1 型)係 G 蛋白偶聯受體。

【0054】 片語「血管收縮素 1 型受體抑制劑」(亦稱為血管收縮素受體阻斷劑或 ARB)應理解為意謂可以抑制或部分抑制 AT<sub>1</sub>R 活化之劑或化合物。此包括 AT<sub>1</sub>R 之拮抗劑、反向促效劑及負變構調節劑。

【0055】 術語「AT<sub>1</sub>R 阻斷劑」包括 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之醫藥學上可接受之鹽。或者，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可係 AT<sub>1</sub>R 之抗體阻斷劑。

【0056】 例如，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以選自包含以下之群：厄貝沙坦(例如 Avapro®)、依普沙坦(例如 Teveten®)、洛沙坦(例如 Cozaar®)、巚沙坦(例如 Diovan®)、替米沙坦(例如 Micardis®)、坎地沙坦(例如 Atacand®)、奧美沙坦(例如 Benicar®)、阿齊沙坦(例如 Edarbi®)、司帕生坦(例如 Filspari)、非馬沙坦(例如 Kanarb®)及 ZD-7115。例如，血管收縮素受體抑制劑可係厄貝沙坦或巚沙坦。

【0057】 Taylor 等人(2011)(Journal of the American Society of Hypertension 13(9):677-686)回顧了血管收縮素 II AT<sub>1</sub> 受體阻斷劑(亦稱為 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑或 ARB)且指出「此類較老藥物在功效或其他臨床特徵方面無重大差異([t]here are no major differences in efficacy or other clinical characteristics among older drugs in this class)」。值得注意的是，特徵方面之差異似乎與其他途徑之交互作用有關，而非與核心血管收縮素 II AT<sub>1</sub> 受體阻斷有關。據 Taylor 報告，儘管「ARB 之間存在一些藥理學差異，且此類藥物中的一些藥物具有獨立於血管收縮素 II 受體阻斷之特殊作用，但目前尚無強有力的證據表明此等藥物轉化為針對因高血壓之目標器官損傷之獨特保護作用」。因此，就它們對 AT<sub>1</sub>R 阻斷的影響而言，儘管存在結構差異，ARB 在功能上係可互換的。

【0058】 如 Taylor 之第一段所述，ARB 於 20 世紀 90 年代首次商業化，且列舉了八種在美國上市之特定 ARB。儘管此類藥物的使用時間延長，但醫生似乎

將此等藥物視為在很大程度上可相互取代之群藥物。雖然群中一些藥物之確切藥理學存在一些特定的微妙之處，但此等似乎與其血管收縮素 II AT<sub>1</sub> 受體活性無關。此外，所有藥理學產品在一些患者身上表現略有不同，但一些子群變異性並不妨礙它們在治療中的普遍應用。

【0059】 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑較佳抑制或部分抑制 AT<sub>1</sub>R。較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑直接與 AT<sub>1</sub>R 交互作用，且不包括作用於 AT<sub>1</sub>R 上游以防止功能配體產生但不與 AT<sub>1</sub>R 本身交互作用之治療劑，諸如血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEi)治療劑。

【0060】 術語「AT<sub>1</sub>R 阻斷劑」包括 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之醫藥學上可接受之鹽。或者，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可係 AT<sub>1</sub>R 之抗體阻斷劑。

【0061】 作為一個實例，血管收縮素受體抑制劑可以係厄貝沙坦。厄貝沙坦係血管收縮素 1 型受體拮抗劑，亦稱為 2-丁基-3-({4-[2-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]苯基}甲基)-1,3-二氮雜螺[4.4]壬-1-烯-4-酮。血管收縮素受體抑制劑可以係司帕生坦。司帕生坦，亦稱為 2-[4-[(2-丁基-4-側氧基-1,3-二氮雜螺[4.4]壬-1-烯-3-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)苯基]-N-(4,5-二甲基-1,2-噁唑-3-基)苯磺醯胺，係血管收縮素 II 1 型受體(AT<sub>1</sub>R)及內皮素 A 受體之組合選擇性拮抗劑。

【0062】 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物先前已識別為治療腎病及其他疾病之目標。本發明人先前已證明用 ARB 一致地高度抑制 AT<sub>1</sub>R-CCR2 異聚體之磷酸肌醇傳訊。亦已證明，CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物會導致 G $\alpha$ i 蛋白活化以及  $\beta$ -抑制蛋白(arrestin)募集。

【0063】 然而，與單獨 AT<sub>1</sub>R 相比，ARB 作用於 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物時是否保持其抑制 G $\alpha$ i 蛋白活化或  $\beta$ -抑制蛋白募集的效力尚不清楚。這很重要，因為 ARB 對 AT<sub>1</sub>R 之抑制係臨床有效性所必需的。在 G $\alpha$ i 蛋白解離檢定中，通常發現 ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力與 ARB 對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力具有良好的相關性。

【0064】 然而，令人驚訝地發現化合物 EXP3174 對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之預期效力低於對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力。因此，在 AT<sub>1</sub>R-CCR2 複合物存在下，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑 EXP3174 的功能不如其他 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑有效。此表明 ARB 與 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力不明顯。與對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力相比，對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力更低的 ARB 可能會降低臨床有效性。

【0065】 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑 EXP3174 係洛沙坦之代謝物，已廣泛用於研究，且據報導在阻斷血管收縮素 II 誘導之細胞反應方面比洛沙坦更有效(Sachinidis 等人 (1993) *EXP3174, a metabolite of losartan (MK 954, DuP 753) is more potent than losartan in blocking the angiotensin II-induced responses in vascular smooth muscle cells* J Hypertens 11(2):155-62)。EXP3174 在 WO2012094703 中用作與 CCR2 途徑抑制劑組合之實驗性 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑。

【0066】 本發明因此提供一種調配物，其包含治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0067】 出於本發明之目的，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力相同或更大被認為係如下 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑親和力，其中對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力與對 AT<sub>1</sub>R 之親和力相比損失不超過 3.5 倍。

【0068】 本發明進一步提供一種給藥方案，其包含投與每日劑量之治療有效量的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0069】 較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑係選自由以下組成之清單：坎地沙坦、依普沙坦、非馬沙坦、厄貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、替米沙坦、顯沙坦及司帕生坦。較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑不係 EXP3174。

【0070】 若 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力低於對單獨 AT<sub>1</sub>R 之

親和力，則劑量確定之實驗結果可能無法轉化為臨床環境。對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力低於對單獨 AT<sub>1</sub>R 之親和力的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑的治療劑量將高於在僅使用單獨 AT<sub>1</sub>R 之實驗環境中預期且確定之劑量，因為在個體體內 AT<sub>1</sub>R 係以 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物提供。因此，將需要更多的對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力低於對單獨 AT<sub>1</sub>R 之親和力的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑才能在體內達成相同治療效果。

【0071】 較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑以每日 2mg 至 800mg 提供，以一或多個劑量提供。甚至更佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑以每日 5mg 至 320mg 提供。舉例而言，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑係厄貝沙坦，且以每日 75、150 或 300mg 之劑量投與，以一或多個劑量提供。或者，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑係巔沙坦，且以每日 80mg、160mg 或 320mg 之劑量投與，以一或多個劑量提供。

【0072】 如上所述，如 Taylor 等人(2011)所述，儘管各種活性物質之劑量不同，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑在功能上係可互換的。熟習此項技術之讀者將使用他們對各 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之劑量範圍的知識來建立用於本發明之合適劑量。

表 1：AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之經推薦之每日劑量

ARB	每日劑量
厄貝沙坦	50-300mg
巔沙坦	30-320mg
洛沙坦	10-100mg
坎地沙坦	2-32mg
替米沙坦	10-80mg
奧美沙坦	5-40mg
依普沙坦	300-800mg
阿齊沙坦	10-80mg
非馬沙坦	30-120mg

### 組合調配物

【0073】 不拘泥於任何理論，t 提出 CCR2 途徑抑制以及 AT<sub>1</sub>R 傳訊對於臨床有效性係較佳的。CCR2 途徑抑制劑與 ARB 之組合因此係較佳的，該 ARB 對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於僅對 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

**【0074】** 此類組合之實例包括瑞帕緒或丙帕緒與 ARB，即坎地沙坦、依普沙坦、非馬沙坦、厄貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、替米沙坦及巚沙坦以及雙重 ARB 內皮素受體拮抗劑司帕生坦之組合。該等組合不包括瑞帕緒或丙帕緒與 EXP3174 之組合。

**【0075】** 本發明進一步提供一種調配物，其適於遞送：

- a) 治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；及
- b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

**【0076】** 本發明進一步提供一種調配物，其適於遞送：

- a) 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒；及
- b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

**【0077】** 本發明進一步提供一種給藥方案，其包含投與每日劑量之以下物質：

- a) 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒；
- b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

**【0078】** 本發明進一步提供一種給藥方案，其包含投與每日劑量之以下物質：

- c) 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒；
- d) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

**【0079】** 對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以選自由以下組成之清單：坎地沙坦、依普沙坦、非馬沙坦、厄貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、替米沙坦、巚沙坦及司帕生坦。較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑不係 EXP3174。



【0080】 出於本發明之目的，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之相同或更大的親和力被認為係如下 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑親和力，其中對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力與對 AT<sub>1</sub>R 之親和力相比損失不超過 3.5 倍。

【0081】 上述 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之治療有效量較佳係 2 mg 至 800 mg 之每日劑量。

【0082】 上文所述之醫藥調配物可視情況包括賦形劑、溶劑、載劑及其他醫藥學上可接受之成分。

【0083】 如本文在本發明之醫藥調配物的上下文中使用的術語「組分」意謂 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑或瑞帕緒。

【0084】 如本文所用，術語「抑制」意謂與參考相比低於可偵測限度之降低。該片語包括阻斷、延緩或妨礙一作用以預防不良結果。

【0085】 如本文所用，術語「部分抑制」意謂與參考相比在可偵測限度內之任何降低。該片語包括阻斷、延緩或妨礙一作用以預防不良結果。

【0086】 瑞帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係同一活性劑，例如雙特異性抗體。

【0087】 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕緒兩者皆可以係相應活性劑之醫藥學上可接受之鹽。醫藥學及獸醫學上可接受之鹽包括保留本揭露之化合物之生物學有效性及特性且在生物學或其他方面並非不良之鹽。在許多情況下，本文揭示之化合物由於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而能夠形成酸鹽及/或鹼鹽。可接受之鹼加成鹽可以由無機鹼及有機鹼製備。僅舉例而言，衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級胺、二級胺及三級胺之鹽，諸如僅舉例而言，烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺、三(環烷基)胺、經取代之環烷基胺、經二取代之環烷基胺、經三取代之環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代之環烯

基胺、經二取代之環烯基胺、經三取代之環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺、混合的二胺及三胺，其中胺上之至少兩個取代基不同且選自由以下組成之群：烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、雜芳基、雜環基及類似者。亦包括如下胺，其中兩個或三個取代基與胺基氮一起形成雜環或雜芳基基團。

**【0088】** 醫藥學及獸醫學上可接受之酸加成鹽可以由無機酸及有機酸製備。僅舉例而言，可以使用之無機酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似者。僅舉例而言，可以使用之有機酸包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及類似者。

**【0089】** 可用於本揭露之化合物的醫藥學或獸醫學上可接受之鹽可以藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，此類鹽可藉由使此等化合物之遊離酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸在水中或有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；通常，非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈較佳。合適的鹽之清單可見於 Remington's Pharmaceutical Sciences. 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), 第 1418 頁中，其揭示內容以引用方式併入本文。此類可接受之鹽的實例係碘化物、乙酸鹽、苯基乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙烯酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、萘-2-苯甲酸鹽、溴化物、異丁酸鹽、苯基丁酸鹽、 $\gamma$ -羥基丁酸鹽、 $\beta$ -羥基丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯化物、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、乙醇酸鹽、庚酸鹽、馬尿酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、

菸鹼酸鹽、異菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、對苯二甲酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、丙酸鹽、苯丙酸鹽、柳酸鹽、癸二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、焦硫酸鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磺酸鹽、苯磺酸鹽、對溴苯磺酸鹽、氯苯磺酸鹽、丙磺酸鹽、乙磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、甲磺酸鹽(methanesulfonate)、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、酒石酸鹽及類似者。

### 疾患或疾病

**【0090】** 通常，可以藉由本發明之方法治療一系列與趨化介素相關的病。此包括與趨化介素產生增加或減少及/或細胞對趨化介素之反應性增加或減少相關的病。趨化介素相關病亦應理解為趨化介素受體表現出異常特徵的疾病或疾患，係特定病原體之目標或藥理學干預之目標。

**【0091】** 與趨化介素相關的病較佳係發炎性疾患，或源自炎症或與炎症相關之疾患。發炎性疾患或源自炎症或與炎症相關之疾患可以係腎病。

**【0092】** 欲治療、改善或預防之發炎性疾患或源自炎症或與炎症相關之疾患較佳係腎病。更佳地，腎病係與蛋白尿相關之腎病。腎病可選自包含以下之清單：局灶性節段性腎小球硬化(FSGS；包括特發性(原發性)FSGS、繼發性 FSGS、遺傳性 FSGS 及任何其他原因的 FSGS)、腎纖維化病症、免疫球蛋白 A 腎病變(IgAN)、Alport 氏症候群、慢性腎病(包括由糖尿病腎病變、腎功能衰竭(糖尿病及非糖尿病)引起之慢性腎病)以及腎衰竭疾患(包括糖尿病腎病變、腎小球性腎炎、硬皮病、腎小球硬化、原發性腎病蛋白尿及腎血管性高血壓)。

**【0093】** 術語「預防」包括向具有指示他們處於罹患上述腎病風險下之症狀但在治療時可能未診斷出患有腎病的個體投與本發明之調配物。例如，個體可能具有升高之血肌酸或尿蛋白，但尚未診斷出患有腎病。

**【0094】** 術語「改善」包括向已患有腎病且處於發展成病後疾患之風險下的

個體投與本發明之調配物。

### 抑制之量測

**【0095】** 由(i)瑞帕緒或丙帕緒、(ii) AT<sub>1</sub>R 阻斷劑、或(iii)瑞帕緒或丙帕緒與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之組合引起的對 CCR2 途徑及/或 AT<sub>1</sub>R 之抑制或部分抑制，可使用本文所述之活體外方法進行量測，且包括但不限於用於評定表現 CCR2 之嗜中性球及諸如此項技術中已知的其他細胞之活體外趨化性遷移的生化或細胞檢定，以及量測磷酸肌醇產生、細胞外調節激酶(ERK)磷酸化、cAMP 產生，無標籤技術(諸如使用阻抗、光折射或電荷再分佈)，使用鄰近報告系統或其他方法之 G 蛋白偶聯，β-抑制蛋白募集或介導之傳訊，基於轉錄因子的報告系統，使用螢光標籤之顯微鏡可視化，使用抗體評定受體細胞定位(諸如酶聯免疫吸附檢定)，使用生物發光共振能量轉移評定細胞定位及運輸，以及螢光活化細胞分選。

**【0096】** 由(i)瑞帕緒或丙帕緒、(ii) AT<sub>1</sub>R 阻斷劑、或(iii)瑞帕緒或丙帕緒與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之組合引起的對 CCR2 途徑及/或 AT<sub>1</sub>R 之抑制或部分抑制，可以使用活體內方法進行量測，包括但不限於量測肺滲出液之細胞及細胞介素含量，使用基於肺活量之測試量測肺功能(包括肺功能物理容量)，或使用量測血氣或其他生化措施測得之肺功能輸出，或功能益處之改善，包括藉由定量方法諸如步行測試或定性方法諸如患者報告的結果評定測得之臨床益處。抑制或部分抑制可以藉由肺結構之定性改善來指示，如藉由一或多個上述端點所量測的。

**【0097】** 在一個較佳實施例中，與當投與任一組分而不投與任何其他組分時 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑或瑞帕緒或丙帕緒之功效相比，醫藥調配物之總功效更大。因此，組合調配物可以單次劑量投與，包括亞治療劑量，或者比兩種組分中之任一種可能作為單一化合物投與的頻率更低。

**【0098】** 較佳地，與當投與任一組分而不投與任何其他組分時 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕緒或丙帕緒的功效之和相比，醫藥調配物之總功效更大。更佳地，當 AT<sub>1</sub>R

阻斷劑及瑞帕鍺或丙帕鍺同時或依次投與時，觀測到功效之協同效應。

【0099】 或者，醫藥調配物之總功效等於當投與任一組分而不投與任何其他組分時 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕鍺或丙帕鍺的功效之和。作為此替代方案之另一較佳實施例，當 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕鍺或丙帕鍺同時或依次投與時，觀測到功效之累加效應。

【0100】 在另一替代方案中，醫藥調配物之總功效小於當投與任一組分而不投與任何其他組分時 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕鍺或丙帕鍺的功效之和。在又一實施例中，儘管組合功效小於當投與各組分而不投與任何其他組分時 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕鍺或丙帕鍺的功效之和，但與單獨投與之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑或瑞帕鍺或丙帕鍺的單一治療相比，該治療提供了更大的功效。

【0101】 較佳地，兩種組分同時投與(例如作為兩個錠劑一起服用，或作為單一錠劑，與各組分一起調配)或依次投與(例如一個錠劑接另一個錠劑服用)。各組分之劑量可以一起(同時)服用，或依次服用且在彼此相隔數秒、數分鐘、數天、數週或數月內服用。

【0102】 本發明之組合的一種組分可能已經向個體投與，例如作為照護標準治療。在此情況下，本發明之組合之第二組分作為療法中之第二組分投與以提供本發明之治療組合。

## 治療方法

【0103】 本發明進一步提供一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：

a) 適於每日遞送 200 mg 至 280 mg 瑞帕鍺或丙帕鍺之治療調配物。

【0104】 本發明進一步提供一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：

i) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或

大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0105】 本發明進一步提供一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：

- i) 每日治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；及
- ii) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0106】 本發明進一步提供一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：

- i) 適於每日遞送 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒之治療調配物；及
- ii) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0107】 欲治療之個體較佳係哺乳動物，包括人類哺乳動物。

【0108】 瑞帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以相同劑型或以分開劑型投與。

【0109】 瑞帕緒及/或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係相應受體之抗體抑制劑或阻斷劑。瑞帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係同一活性劑，例如雙特異性抗體。瑞帕緒及/或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係瑞帕緒及/或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑的醫藥學上可接受之鹽。

【0110】 瑞帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以同時或依次投與。

【0111】 本發明之組合的一種組分可能已經向個體投與，例如作為照護標準治療。在此情況下，本發明之組合之第二組分作為療法中之第二組分投與以提供本發明之治療組合。

【0112】 雖然不旨在局限於任何特定作用模式，但在一個較佳實施例中，當 CCR2 與血管收縮素受體 AT<sub>1</sub>R 締合時，當瑞帕緒與 CCR2 交互作用或調節其下游途徑時，具有更大的親和力及/或效力及/或功效。例如，CCR2 及血管收縮素受體 AT<sub>1</sub>R 可以締合為 CCR2/AT<sub>1</sub>R 複合物。

【0113】 較佳地，本發明之組合提供比單獨使用任何一種時更低劑量的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑或瑞帕鍺。例如，可以亞治療劑量提供 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑或瑞帕鍺中之一者或兩者。此將有利於降低 AT<sub>1</sub>R 或瑞帕鍺之負面安全性概況，同時具有相同的治療益處。

【0114】 在又一較佳實施例中，當瑞帕鍺與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑同時或依次向個體投與時，組合之親和力、效力及/或功效大於當瑞帕鍺未與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑組合投與(無論同時抑或依次)時所達成的親和力、效力及/或功效。在再一較佳實施例中，當將瑞帕鍺與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑組合(無論同時抑或依次)向個體投與時，達成協同效應(如藉由親和力、效力及/或功效量測)。

【0115】 雖然不旨在局限於任何特定的作用模式，但在一個較佳實施例中，當血管收縮素受體 AT<sub>1</sub>R 與 CCR2 締合時，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑在與血管收縮素受體 AT<sub>1</sub>R 交互作用時具有更大的親和力及/或效力及/或功效。例如，CCR2 及血管收縮素受體 AT<sub>1</sub>R 可以締合為 CCR2/AT<sub>1</sub>R 複合物。在又一較佳實施例中，當 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑與瑞帕鍺同時或依次向個體投與時，組合之親和力、效力和/或功效大於當 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑未與瑞帕鍺組合(無論同時抑或依次)投與時所達成的親和力、效力及/或功效。在再一較佳實施例中，當將 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑與瑞帕鍺組合(無論同時抑或依次)向個體投與時，達成協同效應(如藉由親和力、效力及/或功效量測)。

【0116】 出於本發明之目的，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力相同或更大被認為係如下 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑親和力，其中對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力與對 AT<sub>1</sub>R 之親和力相比損失不超過 3.5 倍。

## 遞送

【0117】 本發明提供之劑型可以進一步包含小瓶、藥筒、容器、錠劑或膠囊，其包含本發明之醫藥調配物以及用於向個體投與該劑型以治療、改善或預防疾患或疾病的劑量說明。

【0118】 可以與載劑材料組合以產生單一劑量之各活性成分的量將根據欲治療之宿主及特定投藥模式而變化。例如，意欲用於向人類經口投藥之調配物可含有約 0.5mg 至 1g 的各活性化合物以及適當及方便量之載劑材料，該載劑材料可佔總調配物之約 5%至 95%。劑量單位形式通常含有約 0.5mg 至 500mg 的活性成分。

【0119】 較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑以每日 2 mg 至 800 mg 提供，以一或多個劑量提供。甚至更佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑以每日 75mg 至 300mg 提供。舉例而言，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑係厄貝沙坦，且以每日 75、150 或 300mg 之劑量投與，以一或多個劑量提供。

【0120】 較佳地，瑞帕鍺以每日 200 mg 至 280 mg 瑞帕鍺或丙帕鍺提供，以一或多個劑量提供。甚至更佳地，瑞帕鍺或丙帕鍺以每日 220 mg 至 260 mg，更佳每日 240 mg 之劑量提供，以一或多個劑量提供。

【0121】 各活性劑之劑量可以單一劑型或兩個分開劑型提供，且可以包含 2 mg 至 800 mg 之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及 200 mg 至 280 mg 之瑞帕鍺或丙帕鍺。兩種活性物質的劑量可以單一劑型或兩個分開劑型提供，且可以包含(i) 2 mg 至 800 mg 每日劑量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，及(ii) 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺。AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係厄貝沙坦，且劑型可以包含約 300mg 每日劑量之厄貝沙坦。或者，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑係顯沙坦，且以每日 80mg、160mg 或 320mg 之劑量投與，以一或多個劑量提供。

【0122】 然而，應當理解，任何特定個體之具體劑量將取決於多種因素，包括所用具體化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合以及接受療法之特定疾患或疾病的嚴重程度。

【0123】 在各個態樣中，本發明之調配物可以藉由注射投與，或經製備用於經口、肺部、經鼻投與或任何其他形式的投藥。較佳地，例如靜脈內、皮下、肌



內、眼眶內、眼內、心室內、顱內、囊內、脊柱內、腦池內、腹膜內、經頰、直腸、陰道、鼻內或藉由氣霧劑投藥來投與調配物。

【0124】 在一個態樣中，投藥模式至少適用於製備出調配物的形式。可根據經驗確定最有效反應之投藥模式，下文所述之投藥方式僅作為實例給出，且不以任何方式限制本發明之調配物的遞送方法。所提供之所有調配物均常用於製藥工業，且為具有適當資質的從業人員所熟知。

### 經口劑型

【0125】 考慮在本文中使用的為經口固體劑型，其一般描述於 Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版(1990 Mack Publishing Co. Easton PA 1804 2)第 89 章中，該文獻以引用方式併入本文。固體劑型包括錠劑、膠囊、丸劑、口含片或口含錠、扁囊劑或丸粒。此外，脂質體或類蛋白封裝可用於調配本發明調配物(例如，美國專利第 4,925,673 號中報導之類蛋白微球)。可以使用脂質體封裝且脂質體可以用各種聚合物衍生化(例如，美國專利第 5,013,556 號)。Marshall 在 Modern Pharmaceutics, 第 10 章, Banker 及 Rhodes 編,(1979)中給出了用於治療劑之可能固體劑型的描述，該文獻以引用方式併入本文。通常，該調配物將包括作為本發明之一部分描述的化合物(或其化學改性形式)及惰性成分，此等成分允許保護免受胃環境影響且在腸中釋放生物活性材料。

【0126】 本發明之經口劑型可以係液體、懸浮液或其他適當劑型，其直接遞送至處於昏迷及/或依靠呼吸器且不能吞嚥錠劑等之患者的飼管中。

【0127】 對於本發明之瑞帕緒或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，釋放位置可以係胃、小腸(十二指腸、空腸或迴腸)或大腸。熟習此項技術者具有不會在胃中溶解但會在十二指腸或腸中其他位置釋放材料之可用調配物。在一個態樣中，藉由保護調配物或藉由將化合物釋放至胃環境之外，諸如在腸中，釋放將避免胃環境之有害影響。

【0128】 包衣或包衣混合物亦可用於錠劑上，錠劑不旨在針對胃進行保護。

此包括但不限於糖衣，或使錠劑更容易吞嚥之包衣。示範性膠囊由用於遞送乾燥治療劑，亦即粉末之硬殼(諸如明膠)組成；對於液體形式，可以使用軟明膠殼。在某些態樣中，扁囊劑之外殼材料係厚澱粉或其他可食用紙。對於丸劑、口含錠、模壓錠劑或錠劑研磨物，亦考慮濕團塊技術(moist massing technique)，但不限於此。

【0129】 本發明進一步提供一種經口持續釋放醫藥調配物，其包含根據本發明之治療有效的醫藥調配物及釋放延緩劑。

【0130】 在本發明之一個態樣中，釋放延緩劑係水溶性、水溶脹性及/或水不溶性聚合物。具體而言，水溶性聚合物選自包含以下之群：乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、腸溶衣；及半透膜。在本發明之另一態樣中，釋放延緩劑係非聚合物釋放延緩劑。更具體地，非聚合物釋放延緩劑係氫化蓖麻油。根據此項技術中已知之習知程序，可以將本發明之調配物研磨或製粒且壓縮成錠劑或封裝成膠囊。

【0131】 為確保完全的抗胃液性，使用至少 pH 5.0 不可滲透之包衣。用作腸溶衣之更常見惰性成分的實例係乙酸偏苯三酸纖維素(CAT)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、HPMCP 50、HPMCP 55、聚乙酸鄰苯二甲酸乙烯酯(PVAP)、Eudragit L30D、Aquateric、乙酸鄰苯二甲酸纖維素(CAP)、Eudragit L、Eudragit S 及 Shellac。此等包衣可以用作混合膜。

【0132】 如本文所用，術語「持續釋放」意謂治療化合物在經口攝入後之含量在相對延長之時段內逐漸但連續或持續釋放。釋放可以在醫藥調配物自胃開始穿過胃後，直至醫藥調配物到達腸且在醫藥調配物到達腸後持續。片語「持續釋放」亦意謂延遲釋放，其中治療化合物之釋放並非在醫藥調配物到達胃時立即開始，而是延遲一段時間，例如直至醫藥調配物到達腸時開始。到達腸後，然後 pH 增加可能會引發治療化合物自醫藥調配物中釋放。

【0133】 如本文所用，術語「釋放延緩劑」意謂當經口攝入時降低治療化合物自醫藥調配物中釋放之速率的物質。釋放延緩劑可以係聚合物或非聚合物。可以根據若干持續釋放系統中之任一種使用釋放延緩劑，包括例如擴散系統、溶解系統及/或滲透系統。

【0134】 在某些態樣中，治療劑以約 1mm 粒徑之顆粒或丸粒形式之精細多顆粒包括於調配物中。在某些態樣中，用於膠囊投藥之材料的調配物係粉末、輕微壓縮之塞子或甚至為錠劑。在一個態樣中，可以藉由壓縮來製備治療劑。

【0135】 可視情況包括著色劑及調味劑。例如，可以調配化合物(諸如但不限於藉由脂質體或微球封裝)，然後進一步將其包含於可食用產品，諸如含有著色劑及調味劑之冷藏飲料中。

【0136】 在一個態樣中，治療劑之體積可以用惰性材料稀釋或增加。此等稀釋劑可包括碳水化合物，尤其甘露醇、 $\alpha$ -乳糖、無水乳糖、纖維素、蔗糖、改質葡聚糖及澱粉。某些無機鹽亦可視情況用作填料，包括三磷酸鈣、碳酸鎂及氯化鈉。一些市售稀釋劑係 Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、Emcompress 及 Avicell。

【0137】 在其他實施例中，在治療劑調配物中包括崩解劑以形成固體劑型。用作崩解劑之材料包括但不限於澱粉，包括基於澱粉之市售崩解劑 Explotab。亦考慮羧乙基澱粉鈉、安百來(Amberlite)、羧甲基纖維素鈉、超支鏈澱粉(ultramylopectin)、海藻酸鈉、明膠、橙皮、酸性羧甲基纖維素、天然海綿及膨潤土。另一種形式之崩解劑係不溶性陽離子交換樹脂。粉末膠亦可視情況用作崩解劑及黏合劑，且此等包括但不限於諸如瓊脂、刺梧桐樹膠或黃芪膠之粉末膠。海藻酸及其鈉鹽亦可用作崩解劑。

【0138】 考慮黏合劑將治療化合物結合在一起以形成硬錠劑且包括但不限於來自天然產物之材料諸如阿拉伯樹膠、黃芪膠、澱粉及明膠。其他黏合劑包括但不限於甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)及羧甲基纖維素(CMC)。考慮將聚乙烯

吡咯啉酮(PVP)及羥丙基甲基纖維素(HPMC)用於酒精溶液中以將治療劑製成顆粒。

【0139】 可以在治療劑之調配物中視情況包括抗摩擦劑以防止在調配過程中黏連。潤滑劑可視情況用作治療劑與模具壁之間的層，且此等可包括但不限於：硬脂酸(包括其鎂鹽及鈣鹽)、聚四氟乙烯(PTFE)、液體石蠟、植物油及蠟。亦可使用示範性可溶性潤滑劑，諸如包括月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、各種分子量之聚乙二醇以及 Carbowax 4000 及 6000。

【0140】 可以視情況添加助流劑，其可以在調配期間改善化合物之流動特性且有助於在壓縮期間重排。助流劑可包括但不限於澱粉、滑石、熱解二氧化矽及水合矽鋁酸鹽。

【0141】 為幫助治療劑溶解至水性環境中，在某些實施例中可以添加界面活性劑作為潤濕劑。界面活性劑可包括，例如但不限於陰離子清潔劑，諸如月桂基硫酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉及二辛基磺酸鈉。可以視情況使用陽離子清潔劑且可以包括但不限於苯紮氯銨(benzalkonium chloride)或苜索氯銨(benzethonium chloride)。可作為界面活性劑包括於調配物中之潛在非離子清潔劑清單係聚桂醇(lauromacrogol) 400、聚乙二醇 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、50 及 60、甘油單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 40、60、65 及 80、蔗糖脂肪酸酯、甲基纖維素及羧甲基纖維素。當使用時，此等界面活性劑可以單獨或作為不同比率之混合物存在於化合物之調配物中。

【0142】 可能增強化合物之吸收的添加劑可能係期望的。此類添加劑包括脂肪酸油酸、亞麻油酸及次亞麻油酸。

【0143】 控制釋放調配物可能係期望。在某些態樣中，可以將化合物摻入惰性基質中，該基質允許藉由擴散或浸出機制(亦即樹膠)釋放。在一些態樣，亦可將緩慢退化之基質摻入調配物中。此治療劑之另一種控制釋放形式係藉由基於

OROS™治療系統(Alza Corp)之方法，亦即藥物係封閉於半透膜中，該膜由於滲透作用而允許水進入且透過小開口將藥物推出。一些腸溶衣亦具有延遲釋放作用。

【0144】 在其他態樣中，可以使用材料之混合物來提供最佳膜包衣。膜包衣可以例如但不限於在鍋包衣機中或在流化床中或藉由壓縮包衣進行。

### 給藥時間表

【0145】 應當理解，在某些態樣中，本發明之調配物可以作為單次劑量時間表給予，或較佳地，以多次劑量時間表給予。多次劑量時間表係如下方案，其中主要遞送過程可以為 1 至 10 次分開劑量，視情況接著以維持或加強治療所需之後續時間間隔給予其他劑量。給藥方案亦將至少部分地由個體之需要及從業者之判斷來確定。

【0146】 因此，本發明提供包含本發明之醫藥調配物的錠劑、膠囊、液體、懸浮液或其他經口劑型。

【0147】 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕鍺或丙帕鍺可以在同一調配物中遞送，或者可以在分開調配物中遞送。

【0148】 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕鍺或丙帕鍺可以處於同一劑型中，或者可以處於分開劑型中。

【0149】 投與 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑及瑞帕鍺之個體可能已接受了一種活性劑且根據本發明可以投與本發明之其他治療組分。

### 用途

【0150】 本發明提供 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病之調配物的用途。

【0151】 本發明提供 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺用於治療、改善或預防個體之腎病的用途。

【0152】 本發明提供治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病之調配物的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0153】 本發明提供治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於治療、改善或預防個體之腎病的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0154】 本發明亦提供(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒及(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病之調配物的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0155】 本發明亦提供(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒及(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於治療、改善或預防個體之腎病的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0156】 本發明進一步提供一種用於在用以治療、改善或預防腎病之調配物中使用的治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒，其中該至少一種 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑與瑞帕緒或丙帕緒同時或依次向該個體投與。

【0157】 本發明進一步提供一種用於在用以治療、改善或預防腎病之調配物中使用的治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒，其中該瑞格緒與治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑同時或依次向該個體投與，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【0158】 上述瑞帕緒或丙帕緒之治療有效量較佳係 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒之每日劑量。

【0159】 對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以選自由以下組成之清單：坎地沙坦、依普沙坦、非

馬沙坦、厄貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、替米沙坦、巔沙坦及司帕生坦。較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑不係 EXP3174。

**【0160】** 上述 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之治療有效量較佳係 2 mg 至 800 mg 之每日劑量。

**【0161】** 瑞帕緒或丙帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以同一劑型或以分開劑型投與。

**【0162】** 瑞帕緒或丙帕緒及/或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係相應受體之抗體抑制劑或阻斷劑。瑞帕緒或丙帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係同一活性劑，例如雙特異性抗體。瑞格緒或丙帕緒及/或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以係瑞格緒、丙帕緒及/或 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之醫藥學上可接受之鹽。

**【0163】** 瑞帕緒或丙帕緒及 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以同時或依次投與。

### 套組

**【0164】** 本發明提供一種用於治療或預防腎病之套組，該套組包含：

- a) 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒；及
- b) 使用說明。

**【0165】** 本發明進一步提供一種用於治療或預防腎病之套組，該套組包含：

- a) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力；
- b) 使用說明。

**【0166】** 本發明提供一種用於治療或預防腎病之套組，該套組包含：

- a) 治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；
- b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力；及
- c) 使用說明。

**【0167】** 上述瑞帕緒或丙帕緒之治療有效量較佳係 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒之每日劑量。

【0168】 對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑可以選自由以下組成之清單：坎地沙坦、依普沙坦、非馬沙坦、厄貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、替米沙坦、巰沙坦及司帕生坦。較佳地，AT<sub>1</sub>R 阻斷劑不係 EXP3174。

【0169】 可以將套組之內容物冷凍乾燥，且套組可以另外含有適用於回溶冷凍乾燥組分之溶劑。套組之各個組分將包裝在分開容器中，且與此類容器相關聯的可以係政府機構所規定之形式的通知，該機構規定藥品或生物產品之製造、使用或銷售，該通知反映該機構批准製造、使用或銷售用於人類投藥。

【0170】 當套組之組分以一或多種液體溶液提供時，液體溶液可以係水溶液，例如無菌水溶液。對於活體內使用，可以將表現構築體調配成醫藥學上可接受之可注射調配物。在此情況下，容器構件本身可以係吸入器、注射器、移液管、滴眼器或其他類似裝置，可以將調配物自其中施用於動物之患病區域，諸如肺部，注射至動物體內，或甚至施加至套組中且與套組之其他組分混合。

【0171】 套組之組分亦可以乾燥或冷凍乾燥形式提供。當試劑或組分以乾燥形式提供時，通常藉由添加合適溶劑進行回溶。設想溶劑亦可在另一個容器構件中提供。無論容器之數量或類型如何，本發明之套組亦可包含或包裝有用於輔助將最終複合調配物注射/投與或置放於動物體內的儀器。此類儀器可以係吸入器、注射器、移液管、鑷子、量匙、滴眼器或任何此類醫學上認可之遞送工具。

### 通則

【0172】 熟習此項技術者將理解，本文所描述之本發明易於進行除具體描述的彼等變化和修改之外的變化和修改。本發明包括所有此等變化及修改。本發明亦包括說明書中個別或共同提及或指示之所有步驟、特徵、調配物及化合物，以及任何及所有組合或任何二或更多個步驟或特徵。

【0173】 本文中引用之各文件、參考文獻、專利申請案或專利均以引用方式



明確整體併入本文，這意謂讀者應將其閱讀且視為本文之一部分。本文中引用之文件、參考文獻、專利申請案或專利為簡明起見在本文中不再重複。

**【0174】** 本文或以引用方式併入本文之任何文件中提及的任何產品之任何製造商的說明、描述、產品規格及產品表均以引用方式併入本文，且可用於實施本發明。

**【0175】** 本發明之範疇不受限於本文描述之任何特定實施例。此等實施例僅旨在用於舉例說明之目的。功能等效之產品、調配物及方法顯然在如本文所述之本發明的範疇內。

**【0176】** 本文所述之發明可以包括一或多個值(例如尺寸、位移及場強等)的範圍。值的範圍應理解為包括該範圍內的所有值，包括定義該範圍之值，及鄰近該範圍之值，其導致與緊鄰定義範圍之邊界之彼值的值相同或實質上相同之結果。因此，除非有相反指示，否則說明書及申請專利範圍中給出之數值參數係近似值，其可以根據本發明尋求獲得的期望特性而變化。因此，「約 80%」意謂「約 80%」，亦謂「80%」。至少，各數值參數均應根據有效數字之數量及普通捨入方法來解釋。

**【0177】** 貫穿本說明書，除非上下文另有要求，否則詞語「包含(comprise)」或諸如「包含(comprises)」或「包含(comprising)」之變體應理解為暗示包括所述整數或整數群但不排除任何其他整數或整數群。還應注意，在本揭露中且尤其在申請專利範圍及/或段落中，諸如「包含(comprises)」、「包含(comprised)」、「包含(comprising)」及類似術語之術語可以具有美國專利法賦予它的含義；例如，它們可意謂「包括(includes)」、「包括(included)」、「包括(including)」及類似術語；且諸如「基本上由.....組成(consisting essentially of)」及「基本上由.....組成(consists essentially of)」之術語具有美國專利法賦予它們的含義，例如，它們允許未明確引用之要素，但排除可見於先前技術中或影響發明之基本或新穎特徵

的要素。

【0178】 本文所用之選定術語的其他定義可在本發明之實施方式中找到且適用全文。除非另有定義，否則本文所用之所有其他科學及技術術語之含義與一般熟習本發明所屬技術者通常理解的含義相同。術語「活性劑」可意謂一種活性劑，或者可以涵蓋二或更多種活性劑。

【0179】 以下實例用於更全面地描述使用上述發明之方式，以及闡述預期用於實施本發明之各個態樣的最佳模式。應當理解，此等方法絕不用於限制本發明之真實範疇，而是出於說明性目的而呈現。

## 實例

【0180】 在以下非限制性實例中更全面地描述了本發明之其他特徵。僅出於舉例說明本發明之目的包括此描述。不應將其理解為對如上所述之本發明之廣泛描述的限制。

### 實例 1

瑞帕鍺之藥物動力學模型

### 方法

【0181】 藥物動力學資料可自研究 DMX-200-101、DMX-200-201、DMX-200-202 及 DMX-200-203 中獲得。

表 2：藥物動力學資料

項目	研究 101	研究 202	研究 203
研究階段編號	DMX-200-101 階段 I	DMX-200-202 階段 II	DMX-200-203 階段 II
具有 PK 之個體	13	8	45
描述/患者群體	開放標籤、雙向交叉/健康志願者	一項雙盲、隨機化、安慰劑對照、2 路交叉研究，其評估 RPG 在接受厄貝沙坦之 FSGS 患者中的安全性及功效	一項 2 期、雙盲、隨機化、安慰劑對照、交叉研究，其評估 RPG 在接受厄貝沙坦之 DKD 患者中的安全性及功效
途徑劑量/調配物	經口單次劑量投與： - 不含食物之 IR 調配物	兩個 16 週之治療期 在第 1 期經口 120 mg 重	兩個 12 週之治療期 在第 1 期經口 120 mg 重

	1) - 不含食物之 ER 調配物 - 含食物之 ER 調配物	複劑量之 RPG bid IR 及 在第 2 期安慰劑，或在 第 1 期交叉經口重複劑 量之安慰劑及在第 2 期 120 mg RPG bid IR	複劑量之 RPG bid IR 及 在第 2 期安慰劑，或在 第 1 期交叉經口重複劑 量之安慰劑及在第 2 期 120 mg RPG bid IR
樣品數	每次治療每個個體±16 個 PK 血漿樣品；7 次尿液 取樣間隔	兩個時期給藥前，第 1、 8、15 及 16 週；±第 8、 15 及 16 週 24 小時尿液 收集樣品	兩個時期給藥前，第 1、 6、11 及 12 週；±第 8、 15 及 16 週 24 小時尿液 收集樣品

【0182】 在所有研究中，血液樣品均使用液相層析串聯質譜法(LC-MS/MS)進行分析。此方法包括添加氘代 PPG (d<sub>2</sub>-PPG)作為內標(IS)以及使用氯仿進行液-液萃取以進行樣品處理。在 LC-MS/MS 系統上分析樣品，該系統由 Shimadzu LC20AD 及 Thermo Fisher Hypercarb 管柱組成，使用梯度溶析及 API 4000 質譜儀。質譜儀以負電灑遊離(ESI)離子模式運行，且用於分別監測 PPG 及 d<sub>2</sub>-PPG 之前驅物至產物離子的轉變。定量下限(LLOQ)係 5 ng/mL。

【0183】 藥理學分析分若干個步驟進行，由臨床資料對 PK 模型開發之適用性驅動。1.使用來自健康志願者之資料開發初始結構群體 PK 模型(研究 101)。2.隨後使用來自研究 202 及 203 之患者之稀疏資料更新此模型，且探索了共變量的作用。3.進行模型鑑定。4.最後，將開發之模型用於模擬共變量對關鍵 PK 參數及潛在暴露之影響。

【0184】 將 SAS 軟體(版本 9.4)用於準備分析資料集。使用 NONMEM (版本 7.5.0)及具有交互作用之一階條件估計(FOCE)方法進行群體 PK 分析。將 PsN (版本≥5.0.0)用於執行 NONMEM 運行以及運行目視預測檢查(VPC)、取樣重要性重取樣(SIR)及自動化逐步共變量建模(SCM)。將 R 軟體(版本≥4.0.2)用於探索分析、擬合優度(GOF)圖之創建及摘要統計。將由 Calvagne 提供的基於 R 之應用軟體 Campsis (版本 1.1.0)用於模擬。

【0185】 將 NONMEM 版本 7.5.0 與 GNU Fortran (GCC)編譯器版本 9.3.0 一起使用，在 Ubuntu 20.04 LTS 系統上運行，該系統在 Intel Xeon E5-2640 v3 @ 8 HT

2.60GHz 上具有 Linux 內核版本 5.4.0-72-generic，使用具有故障容許度之 VMWare ESXi 7.0u1 平台，擁有 8 個 vCPU 的虛擬管理伺服器；及計算節點採用 Intel Xeon E5-2680 v4 14HT 2.40GHz。Fortran 編譯器優化選項係：`-static -w -O3 -ffast-math`。所有軟體均在經過驗證之環境中使用。

**【0186】** 在混合效應建模中，群體參數分類如下：固定效應參數  $\theta$  (theta) 用於結構群體參數(例如  $K_a$ 、 $CL$ 、 $V$ 、 $F$  等)，以及將群體參數與生理或人口統計變量(共變量)相關之某些參數包括於分析中。隨機效應參數  $\eta$  (eta) 用於描述固定效應參數中的個體間變異性(IIV)，且若適當地包括於模型中亦可用於描述場合間變異性(IOV)。假設  $\eta$  參數係均值為零且方差-協方差矩陣為  $\Omega$  (omega) 之常態分佈隨機變量。此矩陣之對角元素的平方根提供了 IIV 估值。非對角元素(若不固定為零)通常轉換為相關性。隨機效應參數  $\varepsilon$  (epsilon) 用於描述殘餘變異性。殘餘變異性包括個體內誤差、分析誤差、由於模型錯誤指定(model misspecification)引起之潛在誤差以及諸如  $\theta$  及  $\eta$  之結構元素未考慮到的任何其他誤差。假設殘餘變異性參數係均值為零且標準差為  $\sigma$  (sigma) 之常態分佈隨機變量。

**【0187】** 應用不同結構模型與不同殘差模型組合，且若需要，與不同估計方法組合，以識別最合適的混合效應模型。參數估計係使用一階條件估計(FOCE)及 INTERACTION 選項進行，以解釋個體間隨機效應之  $\eta$  與殘餘隨機效應之  $\varepsilon$  之間的交互作用。將指數模型用於描述模型參數之個體間變異性(IIV)，假設個體藥物動力學參數呈對數常態分佈：

$$PP\ mm = PP\ TTTT \times ff\ \eta\eta$$

其中  $PI$  係單個參數值， $PTV$  係彼參數之典型群體估值，且  $\eta$  係均值為 0 且方差為  $\omega^2$  之群體估值的個體偏差。藉由估計  $\omega$  矩陣之一些選定的非對角元素來研究隨機效應參數之間的相關性。對參數  $F$  及  $CL/F$  之場合間變異性(IOV)進行評估，以潛在地解釋與在研究期間在完全不同訪視時進行的穩態 PK 觀測相關之變異

性。使用對數變換雙側(LTBS)方法對資料建模，由此將殘餘誤差作為對數刻度上之附加誤差來併入。在健康個體與患者之間探索分開的殘餘誤差項。

[0188] 共變量模型構建係探索性的。若參數中的  $\eta$  收縮程度相當低( $<25\%$ )，則最初將以同形方式探索共變量與單個參數估值之間的潛在關係。由於該模型旨在用於兒童之暴露模擬，因此決定根據基礎模型中已有的異速理論解釋體重與 PK 參數之間的關聯性。對於清除率及隔室間流量(Q)使用 0.75 固定異速指數，而對於體積與體重之間的關係使用 1.0 指數。將 PsN [20] 中實施的使用前向添加/後向刪除程序的自動逐步共變量建模(SCM)應用於完整分析資料集之基礎模型。為了改進 SCM 之計算時間，PsN 應用泰勒變換(Taylor transformation)生成模型之線性化形式，然後在其上應用共變量函數。然後以其原始未轉換形式重新進行來自 SCM 程序的最終模型。在模型中測試以下共變量與 CL 及相對生物利用度(R)之關聯性：體重、BMI、年齡、種族(若超過 5% 非白人參與者)、性別、肝/腎功能(AST、ALT、白蛋白、CRCL、eGFR)、疾病(相當於研究)。原則上，考慮基線之共變量值，但是，若在共變量模型中亦需要考慮共變量隨時間之變化，則進行評定。共變量之間的相關性以同形方式評估。若二或更多個共變量高度相關，則在共變量分析中優先測試臨床/生物學及實踐上最相關的共變量，且僅在模型中包括更相關之共變量後才丟棄或測試另一個共變量。對於連續共變量，測試線性的數或幂函數，如以下等式所示：

$$P_i = P_{\eta} \times (1 + \theta \times (\text{COVAR}_i - \text{MEDCOVAR})) \quad \text{線性函數}$$

$$P_i = P_{\eta} \times \left( \frac{\text{COVAR}_i}{\text{MEDCOVAR}} \right)^{\theta} \quad \text{幂函數}$$

其中  $P_i$  係第  $i$  個患者之參數估值，其共變量(COVAR $_i$ )的值以共變量之典型中位數(MEDCOVAR)為中心或按比例縮放。 $\theta$  係參數共變量關係之斜率(指數)。包括二分分類共變量，如下所示：

$$P_i = P_{\eta} \times (1 + \theta \times \text{CATCOVAR})$$

其中  $\theta$  係參數共變量關係之係數。對於特定個體之共變量值狀態(不存在/存在)，CATCOVAR 取值為 0 或 1。在 SCM 期間，執行前向添加/後向刪除程序。通常，在前向選擇期間，將共變量一次性引入到模型中，且僅考慮被認為顯著的共變量模型關係用於下一步。將首先包括具有最高統計顯著性之共變量，然後將重新測試第一步中的其他顯著共變量。同樣，將保留當時最重要的共變量。將重複此過程，直至模型無進一步改進為止。在後向刪除期間，一次性移除一個共變量。最不顯著的參數將首先自模型中移除，然後重複該過程，直至無法在不顯著惡化模型調整的情況下刪除共變量。使用  $p < 0.05$  之  $p$  值( $\chi_p = 0.05$ ,  $v = 12 = 3.84$ )作為選擇標準執行前向共變量選擇。隨後，使用  $p < 0.01$  之  $p$  值( $\chi_p = 0.01$ ,  $v = 12 = 6.63$ )作為選擇標準進行後向刪除。對在共變量搜索完成後模型中所包括之共變量的臨床相關性及其在解釋個體間變異性方面之貢獻進行進一步評定。臨床相關性係根據在給定共變量之不同值下經預測之 AUC 之變化(例如，與具有中等體重之患者相比，具有高(低)體重之患者的 AUC 變化%)來判斷。微小的變化將指示共變量可能具有有限臨床相關性。

## 結果

【0189】 作為腎功能生物標記之蛋白質與肌酐比率降低的臨床效果係藉由投與 120mg BID 劑量之瑞帕鎳產生，該劑量產生如表 3 所示大約 15 ug.h/mL(範圍 5-25) AUC 之穩態。

表 3：在分析中評估之個體的 240 mg 總每日劑量之個體穩態暴露(AUC<sub>24h</sub>)摘要統計

成人 240mg 總每日劑量後之穩態暴露			
	101	202	203
<b>N (%)</b>	13 (20.3%)	8 (12.5%)	43 (67.2%)
<b>清除率(L/h)</b>			
中位數	40.2	18.0	20.7
範圍	24.6 - 60.1	4.6 - 36.5	5.8 - 47.6
<b>F(相對生物可用度)</b>			
中位數	1.6	1.1	1.0

範圍	0.7 – 3.7	0.9 - 1.7	0.4 - 1.9
<b>AUC24h (ug.h/mL)</b>			
中位數	9.8	16.7	11.8
範圍	5.5 – 24.9	7.8 – 45.2	3.9 – 47.7

【0190】 瑞帕緒之此具體劑量及暴露係峰值腎功效所必需的。

## 實例 2

抑制 G 蛋白活化之 ARB-CCR2 抑制劑組合用於治療疾病，其中 ARB 對 AT<sub>1</sub>R-CCR2 複合物之效力不低於 ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 之預期效力

【0191】 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物先前已經鑑別為用於治療腎病之目標。臨床有效性需要抑制 CCR2 途徑以及 AT<sub>1</sub>R 傳訊。

【0192】 本發明人先前已經證明用 ARB 一致地高度抑制 AT<sub>1</sub>R/CCR2 異聚體之磷酸肌醇傳訊。本發明亦已證明，CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物導致 G $\alpha$ i 蛋白之活化以及  $\beta$ -抑制蛋白之募集。

【0193】 然後，尚不知當與單獨 AT<sub>1</sub>R 相比作用於 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物時，ARB 是否保持其抑制 G $\alpha$ i 蛋白活化以及  $\beta$ -抑制蛋白募集的效力。瞭解 ARB 抑制 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物中之 AT<sub>1</sub>R 的能力很重要，因為預期它會影響臨床有效性。

【0194】 例如，本發明人證明，AngII 抑制 MCP-1 誘導之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物對 G $\alpha$ i1 偶聯的活化。預期使用 ARB 阻斷此 AngII 介導之反應，消除了此對 MCP-1 誘導之 G $\alpha$ i1 傳訊的抑制。

【0195】 本實驗在 G $\alpha$ i 蛋白解離檢定中評定 ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力，以及 ARB 對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力。

## 方法

【0196】 為了確立 ARB 是否保持其抑制 G $\alpha$ i 蛋白活化之效力，ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力與自 G $\alpha$ i 蛋白解離檢定中獲得的 ARB 對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力相關(圖 2)。

【0197】 ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力自公開來源，諸如 IUPHAR 藥理學資料庫指

南及/或 Michel 等人(2013)獲得。ARB 對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力係藉由實驗得出，如下所述。

【0198】 藉由編碼 Gαi1-Nluc 及 CCR2-YFP 血球凝集素(HA)標記之 AT<sub>1</sub>R 的質體瞬時轉染 HEK293FT 細胞。轉染後 48 h，將細胞與受質一起孵育 1 小時，然後將細胞與不同濃度之 ARB(坎地沙坦西來替昔酯、洛沙坦、替米沙坦、厄貝沙坦、依普沙坦、EXP3174、巔沙坦、奧美沙坦美索酯(olmesartan medoximil)、奧馬沙坦、阿齊沙坦卡美多米(azilsartan kamedoxomil)或坎地沙坦)一起預孵育 30 分鐘。然後用 100 nM AngII 及 100 nM MCP-1 或媒劑及配體誘導之 BRET 處理細胞，藉由量測 400-475 nm 及 520-540 nm 之連續光發射來量測。藉由自用配體處理之細胞之第二等分試樣(配體誘導之 BRET)的 520-540 nm 發射與 400-475 nm 發射的比率減去經媒劑處理之同一種細胞的相同比率來計算 BRET 訊號。

【0199】 然後使用 GraphPad Prism (v9.3.1)，繪製配體誘導之 BRET 與 ARB 濃度之曲線，且藉由使用 GraphPad Prism (v9.3.1)之非線性迴歸函數擬合 S 形濃度反應曲線獲得效力(pIC<sub>50</sub> 值)。

【0200】 為了計算司帕生坦之效力，藉由編碼 Gαi1-Rluc8、CCR2-YFP 及血球凝集素(HA)標記之 AT<sub>1</sub>R 的質體瞬時轉染 HEK293FT 細胞。轉染後 48 h，將細胞與受質一起孵育 2 小時，然後將細胞與司帕生坦(1 μM)一起預孵育，且在『供給者波長窗口』(410-490 nm)及『接收者波長窗口』(520-620 nm)之各者中依次量測過濾光發射 1 s 達 30 分鐘。然後用 10 nM MCP-1 (CCL2)及各種濃度之 AngII 刺激細胞，且再量測過濾光發射達 1 小時。

【0201】 然後使用 GraphPad Prism (v9.3.1)，在司帕生坦(1 μM)不存在及存在下繪製配體誘導之 BRET 與 AngII 濃度之曲線，使用 GraphPad Prism (v9.3.1)之非線性迴歸函數將 S 形濃度反應曲線與資料擬合且如 Furchgott ((1972) The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors)中所述將司帕生坦親和力估值



(pKB)計算為 pKB。自受體理論之角度，在 Catecholamines, Handbook of Experimental Pharmacology (Blaschko H 及 Muscholl E 編)第 33 卷，第 283-335 頁)中進行評估。

【0202】 然後使用 GraphPad Prism (v9.3.1)之線性迴歸函數將 ARB 對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力與 ARB 對 AT<sub>1</sub>R 之效力進行比較。然後使用設置為 Q=1 之穩健線性迴歸及離群值去除(ROUT)係數對圖 2 中之資料進行分析，以識別效力低於預期之離群值。

【0203】 與對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力相比，對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力比預期低 $\geq 3$  倍的 ARB 被認為具有藥理學相關性，且藉由單樣品 t 檢定進行分析以評定統計顯著性(圖 3)。

【0204】 圖 4 顯示 ARB 及 CCR2 途徑抑制劑之組合對 G $\alpha$ i1 與 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之偶聯的影響，如藉由配體誘導之 BRET 所量測。在血球凝集素(HA)標記之 AT<sub>1</sub>R 存在下，藉由編碼 G $\alpha$ i1-Rluc8 及 CCR2-YFP 之質體瞬時轉染 HEK293FT 細胞。轉染後 48 h，將細胞用於在厄貝沙坦、CCR2 途徑抑制劑或厄貝沙坦及 CCR2 途徑抑制劑存在下，在用 100 nM MCP-1 (CCL2)或 100 nM MCP-1 (CCL2)及 100 nM AngII 刺激之活細胞中生成促效劑誘導之 BRET 訊號資料。

【0205】 添加 BRET 受質後，藉由量測在促效劑添加前後 400-475 nm 及 520-540 nm 之連續光發射，從而在活細胞中進行 BRET 偵測。藉由自用配體處理之細胞之第二等分試樣(配體誘導之 BRET)的 520-540 nm 發射與 400-475 nm 發射的比率減去經媒劑處理之同一種細胞的相同比率來計算 BRET 訊號。CCR2 之活化導致 BRET 比率減小，這表明活化導致以 CCR2 預組裝之 G $\alpha$ i1 蛋白之構象發生變化。因此，資料已呈現為『配體誘導之 BRET 減少(對照之%)』，因此用 100 nM MCP-1 觀測到的 BRET 訊號變化係指定為 100%而 BRET 訊號無變化係指定為 0%。

## 結果

【0206】 僅 AT<sub>1</sub>R 之效力值自以下獲得：IUPHAR 藥理學指南 Alexander 等人, (2021) The Concise Guide to Pharmacology 2021/22 Br J Pharmacol. 2021. 178 Suppl 1:S1-S513 及/或 Michel 等人(2013) A Systematic Comparison of the Properties of Clinically Used Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists Pharmacol Rev 65:809–848。此等值代表 ARB 對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物的預期效力。實驗效力值經報告為 pIC<sub>50</sub> 或 pKB 值。pIC<sub>50</sub> 值係將共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物介導之 BRET 變化抑制 50%所需之 ARB 莫耳濃度的負對數。報告為 pKB 之實驗效力值係在促效劑不存在下在平衡時將佔據 50%受體之莫耳濃度的負對數。

【0207】 對僅 AT<sub>1</sub>R 及對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之 ARB 效力(圖 2)及表 4 的比較發現良好的線性迴歸  $R^2=0.97$ ，這表明 ARB 對共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力與對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力之間的良好相關性。

【0208】 此資料表明，大多數 ARB 當作用於 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物時之效力係 ARB 僅作用於 AT<sub>1</sub>R 受體之效力之 3.5 倍以內。這支持使用在靶向 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物時效力不會降低之 ARB 用於治療疾病。

【0209】 相比之下，離群值分析發現，與 EXP3147 對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力相比，EXP3174 抑制由共刺激之 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物介導的 G $\alpha$ i 蛋白活化之效力低於預期。

【0210】 發現 EX3147 對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力與對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力相比低 4.07 倍且具有統計學差異(圖 3； $p<0.01$ ，單樣品 t 檢定)。此資料表明，ARB 作用於 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之效力並不明顯，不能假設與作用於僅 AT<sub>1</sub>R 之效力相同。對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物具有降低效力的 ARB(諸如 EXP3174)並非較佳用於靶向 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物用於治療疾病，且預期會降低功效。

【0211】 圖 4 表明在用媒劑、CCL2 (100 nM)或 CCL2 (100 nM)及 AngII (100

nM)刺激表現 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之細胞後配體誘導之 BRET 的變化。用 CCL2 (100 nM)及 AngII (100 nM)共刺激之表現 CCR2-AT<sub>1</sub>R 之細胞中的 Gαi 蛋白活化受到 ARB 及 CCR2 途徑抑制劑之組合抑制。預期與對僅 AT<sub>1</sub>R 之效力相比，對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之 ARB 效力的損失將會影響抑制有效性。

【0212】 圖 5 及表 4 表明 ARB 與 CCR2 途徑抑制劑瑞帕鎊之組合用於抑制用 CCL2 (100 nM)及 AngII (100 nM)共刺激之表現 CCR2-AT<sub>1</sub>R 之細胞中的 Gαi 蛋白活化之預期效力。

表 4：ARB 對僅 AT<sub>1</sub>R 或對共刺激之 AT<sub>1</sub>R+CCR2 複合物之抑制效力或親和力 (pIC<sub>50</sub>/pKb)

ARB	僅 AT <sub>1</sub> R		AT <sub>1</sub> R-CCR2		AT <sub>1</sub> R+CCR2 +瑞帕鎊	
	效力減小 倍數	效力 <sup>1</sup> (pIC <sub>50</sub> /pKb)	效力減小 倍數	效力 <sup>2</sup> (pIC <sub>50</sub> /pKb)	效力減小 倍數	效力 <sup>3</sup> (pIC <sub>50</sub> /pKb)
阿齊沙坦	1.00	9.9	0.85	9.97	0.56	10.15
坎地沙坦	1.00	10	1.41	9.85	1.95	9.71
坎地沙坦西 來替昔酯	-	-	-	8.72	-	8.63
依普沙坦	1.00	8.8	0.44	9.16	0.66	8.98
EXP3174	1.00	9.62	4.07**	9.01	5.62**	8.87
厄貝沙坦	1.00	8.52	1.00	8.52	1.55	8.33
洛沙坦	1.00	8.05	2.45	7.66	1.91	7.77
奧美沙坦	1.00	9.9	2.34	9.53	2.57	9.49
奧美沙坦 M	-	-	-	9.73	-	9.56
司帕生坦	1.00	9.1	2.19	8.76#	1.51	8.92
替米沙坦	1.00	8.61	1.95	8.32	0.93	8.64
纈沙坦	1.00	9.26	0.56	9.51	0.76	9.38
非馬沙坦	1.00	8.82 <sup>\$</sup>	0.93	8.85	1.05	8.80

1. 來自 IUPHAR 藥理學指南及/或 Michel 等人(2013)。2. ARB 抑制 Gα-蛋白自用 AngII 及 CCL2 共刺激之 CCR2/Luc-AT<sub>1</sub>R 複合物解離之效力(pIC<sub>50</sub>)。3.預見性 ARB 抑制 Gα-蛋白在瑞帕鎊存在下自用 AngII 及 CCL2 共刺激之 CCR2/Luc-AT<sub>1</sub>R 複合物解離之效力。^；非馬沙坦資料具有預見性。\$，資料來自 Choung 等人, 2018 Discovery of the bifunctional modulator of angiotensin II type 1 receptor (AT<sub>1</sub>R) and PPAR<sub>γ</sub> derived from the AT<sub>1</sub>R antagonist, Fimasartan. Bioorganic & Medicinal

Chemistry Letters (28), 19:3155-3160 # 司帕生坦對 AT1R-CCR2 複合物之親和力 (pKb) 。\*\* ,  $p < 0.01$  單樣品 t 檢定, 與對僅 AT1R 之效力相比顯著減小。

【符號說明】

(無)

## 【發明申請專利範圍】

- 【請求項 1】 一種治療調配物，其適於遞送 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕鍺(repagermanium)或丙帕鍺(propagermanium)。
- 【請求項 2】 一種治療調配物，其適於遞送每日劑量之治療有效量的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。
- 【請求項 3】 一種治療調配物，其適於遞送每日劑量之以下物質：
- a) 治療有效量之瑞帕鍺或丙帕鍺；及
  - b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。
- 【請求項 4】 如請求項 3 之調配物，其中瑞帕鍺或丙帕鍺之每日劑量係 200 mg 至 280 mg。
- 【請求項 5】 如請求項 2 或 3 之調配物，其中該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑選自由以下組成之清單：坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(epsrosartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)、纈沙坦(valsartan)、非馬沙坦(fimasartan)及司帕生坦(sparsentan)。
- 【請求項 6】 如請求項 2 或 3 之調配物，其中該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑之每日劑量係 2mg 至 800mg。
- 【請求項 7】 一種給藥方案，其包含投與 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕鍺或丙帕鍺。
- 【請求項 8】 一種給藥方案，其包含投與每日劑量之治療有效量的 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。
- 【請求項 9】 一種給藥方案，其包含投與每日劑量之以下物質：

a) 治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；及

b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 10】 一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：

a) 適於每日遞送 200 mg 至 280 mg 瑞帕緒或丙帕緒之治療調配物。

【請求項 11】 一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：

a) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 12】 一種用於治療、改善或預防腎病之方法，該方法包含向個體投與以下物質的步驟：

a) 每日治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；及

b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 13】 一種 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物的用途。

【請求項 14】 一種 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒用於治療、改善或預防個體之腎病的用途。

【請求項 15】 一種治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 16】 一種治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於治療、改善或預防個體之腎病的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻

斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 17】 一種(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒及(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於製造用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 18】 一種(a)治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒及(b)治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑用於治療、改善或預防個體之腎病的用途，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 19】 一種用於在用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物中使用的治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒，其中該瑞帕緒與治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑同時或依次向該個體投與，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力。

【請求項 20】 一種用於在用以治療、改善或預防個體之腎病的調配物中使用的治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力，其中該至少一種 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑與瑞帕緒或丙帕緒同時或依次向該個體投與。

【請求項 21】 一種用於治療或預防個體之腎病的套組，該套組包含：

- a) 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒；及
- b) 使用說明。

【請求項 22】 一種用於治療或預防個體之腎病的套組，該套組包含：

- a) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力；
- b) 使用說明。

【請求項 23】 一種用於治療或預防個體之腎病的套組，該套組包含：

a) 治療有效量之瑞帕緒或丙帕緒；

b) 治療有效量之 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑，該阻斷劑對 CCR2-AT<sub>1</sub>R 複合物之親和力等於或大於該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑對僅 AT<sub>1</sub>R 之親和力；及

c) 使用說明。

【請求項 24】 如請求項 7 至 9 中任一項之給藥方案、如請求項 10 至 12 中任一項之方法、如請求項 13 至 20 中任一項之用途或如請求項 21 至 23 中任一項之套組，其中該瑞帕緒或丙帕緒以 200 mg 至 280 mg 每日劑量之瑞帕緒或丙帕緒提供。

【請求項 25】 如請求項 7 至 9 中任一項之給藥方案、如請求項 10 至 12 中任一項之方法、如請求項 13 至 20 中任一項之用途或如請求項 21 至 23 中任一項之套組，其中該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑選自由以下組成之清單：坎地沙坦、依普沙坦、非馬沙坦、厄貝沙坦、洛沙坦、奧美沙坦、替米沙坦、纈沙坦、非馬沙坦及司帕生坦。

【請求項 26】 如請求項 7 至 9 中任一項之給藥方案、如請求項 10 至 12 中任一項之方法、如請求項 13 至 20 中任一項之用途或如請求項 21 至 23 中任一項之套組，其中該欲治療之個體係人類哺乳動物。

【請求項 27】 如請求項 7 至 9 中任一項之給藥方案、如請求項 10 至 12 中任一項之方法、如請求項 13 至 20 中任一項之用途或如請求項 21 至 23 中任一項之套組，其中該腎病係與蛋白尿相關之腎病。

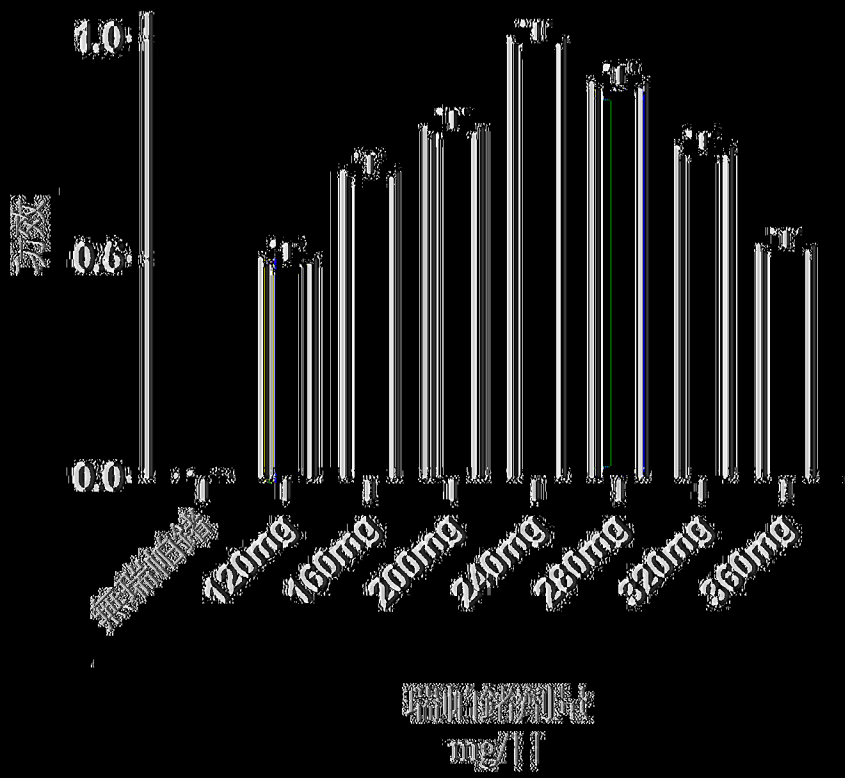
【請求項 28】 如請求項 7 至 9 中任一項之給藥方案、如請求項 10 至 12 中任一項之方法、如請求項 13 至 20 中任一項之用途或如請求項 21 至 23 中任一項之套組，其中該腎病選自包含以下之清單：局灶性節段性腎小球硬化(FSGS；包括特發性(原發性)FSGS、繼發性 FSGS、遺傳性 FSGS 及任何其他原因的 FSGS)、腎纖維化病症、免疫球蛋白 A 腎病變(IgAN)、Alport 氏症候群；慢



性腎病，包括由糖尿病腎病變、腎功能衰竭(糖尿病及非糖尿病)引起之慢性腎病；以及腎衰竭疾患，包括糖尿病腎病變、腎小球性腎炎、硬皮病、腎小球硬化、原發性腎病蛋白尿及腎血管性高血壓。

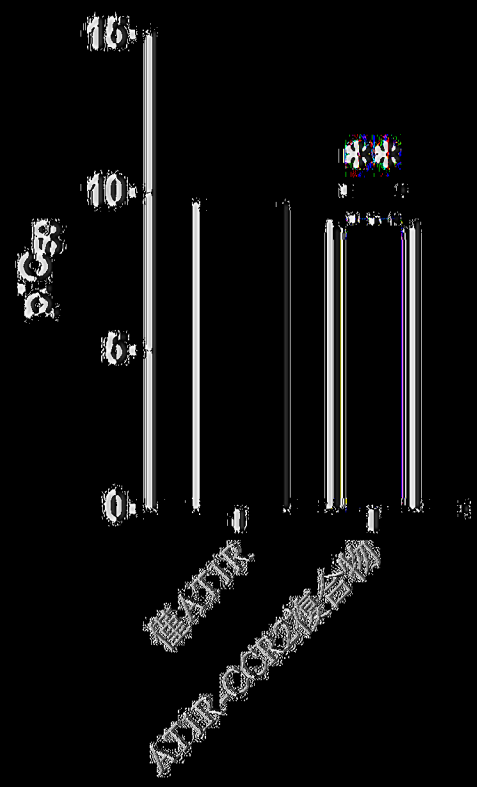
**【請求項 29】** 如請求項 7 至 9 中任一項之給藥方案、如請求項 10 至 12 中任一項之方法、如請求項 13 至 20 中任一項之用途或如請求項 21 至 23 中任一項之套組，其中該 AT<sub>1</sub>R 阻斷劑不係 EXP3174。

〔發明圖式〕

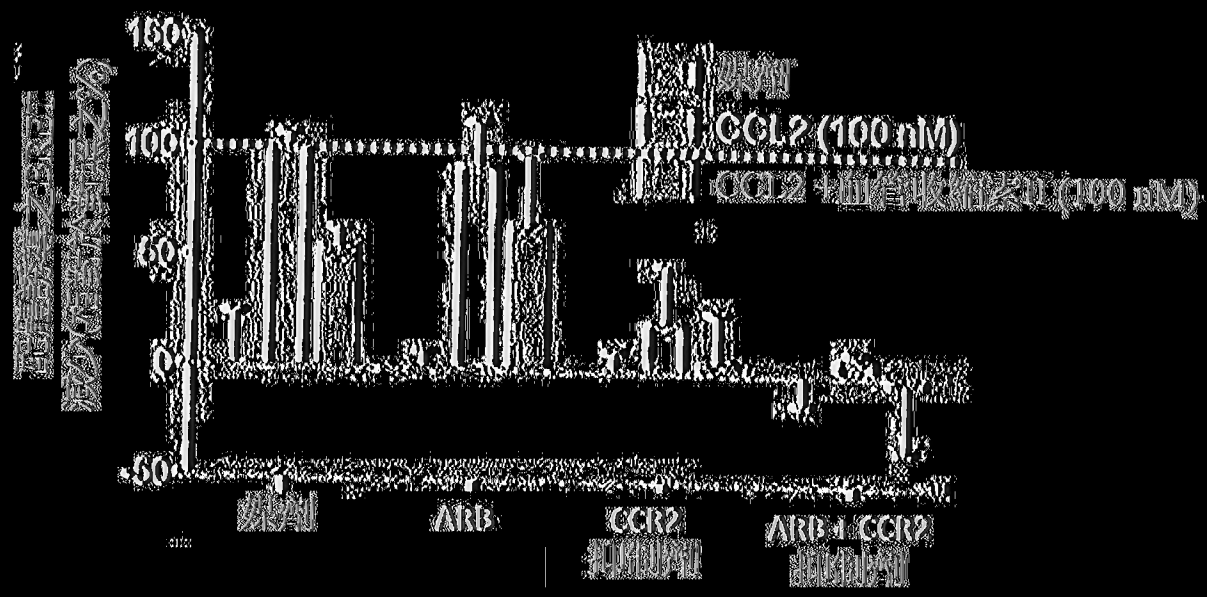


〔図 1〕





[(図) 3]



[圖 4]

表 5 各標本之 ATR 與 CCR 之關係

