含盐皮质激素受体拮抗剂的药物组合物及其用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及含盐皮质激素受体拮抗剂的药物组合物，其用于制备治疗和/或预防慢性肾病的药物中的用途，以及向慢性肾病患者使用该药物组合物的方法。

背景技术

慢性肾脏疾病（Chronic Kidney Disease，CKD）定义为：（1）肾脏损伤持续时间≥3 个月，不论是否伴有肾小球滤过率（GFR）下降，肾脏损伤是指肾脏结构或功能异常，表现为病理学异常或者肾脏损伤标志物（包括尿液或血液成分异常，或影像学检查异常）；或者（2）肾小球滤过率<60 mL/min/1.73m^2 持续时间≥3 个月，不论是否伴有肾脏损伤【美国肾脏基金会，NKF KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification】。常见临床症状：蛋白尿（泡沫尿）、血尿、浮肿、高血压、夜间尿量增多、贫血等。慢性肾病发展到后期，造成一系列临床症状，导致慢性肾功能衰竭，临床出现以代谢产物潴留，水、电解质、酸碱平衡失调，全身各系统受累为主要表现的临床综合征。

醛固酮是具有盐皮质激素活性的甾体类激素，主要由肾上腺皮质球状带细胞分泌【Kidney International (2012) 81, 955–968】。醛固酮已知的最主要的作用是调节远端肾单位的 Na^+重吸收和 K^+分泌，以维持电解质平衡和体液平衡。除了钠潴留外，醛固酮也可以引起多重病理进程导致炎症、重构和纤维化。醛固酮激活盐皮质激素受体（MR）后，对血管壁有直接的血管收缩作用。醛固酮也被证明能够直接引起肾组织损伤，导致蛋白尿升高。醛固酮水平过高时会导致高血压、心力衰竭（HF）和慢性肾病（CKD）【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13.】。

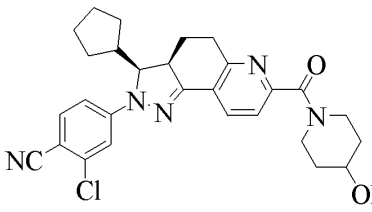
盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）通过结合到盐皮质激素受体上，阻断醛固酮与盐皮质激素受体结合，从而阻断醛固酮的作用【依普利酮片说明书，辉瑞，2002 年】。盐皮质激素受体拮抗剂在射血分数降低的心力衰竭、动脉高血压和慢性肾病患者中的临床效果已被证明

【Curr Opin Nephrol Hypertens 2015, 24:417–424】。

目前为止，只有 2 个甾体类盐皮质激素受体拮抗剂被开发用于临床治疗。螺内酯是第一代盐皮质激素受体拮抗剂，活性很高，但是与孕酮的结构相似，给药后经常伴有相关的不良反应例如男性乳房发育症、阳痿和月经紊乱。依普利酮是第二代盐皮质激素受体拮抗剂，改善了选择性，但是活性降低【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13.】。螺内酯和依普利酮可以降低低射血分数心力衰竭患者的住院风险和死亡率；降低慢性肾病患者的尿白蛋白或尿白蛋白肌酐比（UACR），减缓慢性肾病的进程。但是引起高血钾的风险限制了螺内酯和依普利酮的使用，尤其是在肾损伤患者中【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13. Kidney International 2012; 81: 955-968.】。螺内酯在中重度肾损伤患者中禁用【Lable of Aldactone® (spironolactone tablets, USP)】，依普利酮在患有高血压的中重度肾损伤患者和所有重度肾损伤患者中均禁用【Lable of INSPRA® (eplerenone) tablets, for oral use (USP)】。

Finerenone 是拜耳在研的非甾体类 MRA，与螺内酯相比对 MR 具有更好的选择性，与依普利酮相比对 MR 有更高的亲和力【Expert Opin. Investig. Drugs (2015) 24(8), 1-13.】。Finerenone 在糖尿病肾病患者中已完成的 ARTS-DN 临床试验结果表明，Finerenone 7.5、10、15 和 20 mg/天剂量组的 UACR 分别降低 21%、24%、33%和 38%，但因为高血钾症而导致停药的百分比分别为 2.1%、0%、3.2%和 1.7%【JAMA. 2015; 314(9):884-894.】，在药效不理想的剂量下，仍然存在明显的高血钾问题。

化合物 I，化学名称为 2-氯-4-[(3*S*,3a*R*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3a,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈，具有下式结构，已在专利申请 WO2012022121A1 和 WO2014094664A1 中公开。也是在研的非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂（MRA），对 MR 有较高的选择性和亲和力，可用于治疗慢性肾病。但是因为该靶点的药物容易产生高血钾，现有技术未公开能够使化合物 I 安全有效应用的产品或方法。



化合物 I

正常情况下，人体每天摄入的钾，其中 90%左右通过肾脏排泄，其余通过粪便和汗液排泄。慢性肾病患者，对钾离子的调节功能下降，容易出现高钾血症，特别是中重度肾病患者尤为严重。

长期高血钾给患者带来极大的危害，尤其是高血钾对心脏的危害很大，严重时可引发心律不齐，导致心脏骤停，甚至会造成死亡的严重副反应。其他方面，高血钾还会使神经肌肉兴奋性降低，出现迟缓性瘫痪，影响消化系统功能，出现腹痛、恶心、呕吐等。

高血钾症对慢性肾病患者的危害尤其大，对机体的主要危害是影响心肌细胞的除极和复极，造成传导阻滞和心律失常，若不及时处理，严重时可出现室颤和心脏停搏等，造成心源性猝死。

目前，临床尚无安全有效的治疗慢性肾病的药物，临床需求大。虽然盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）对慢性肾病的效果已被证明，但因其作用机制带来的高血钾副作用，限制了 MRA 类药物的临床应用。

因此，寻找能够避免产生高血钾副作用，可以安全有效治疗慢性肾病的药物或者方法，是本治疗领域长期以来面临的技术难题。

发明内容

本申请发明人发现现有技术很难安全有效地应用化合物 I 治疗慢性肾病，主要原因是:

（1）化合物 I 属于盐皮质激素受体拮抗剂，因靶点的作用机制，容易引发高血钾副作用;

（2）慢性肾病患者对常规技术手段制备的化合物 I 药物组合物的吸收个体差异大。

因此，化合物 I 在慢性肾病患者中的安全有效的窗口非常狭窄，常规技术手段无法满足临床用药需求。

基于上述原因，本申请发明人通过大量的试验，克服了本领域长期以来面临的技术困难，发现了高血钾副作用的发生与化合物 I 的血药

浓度-时间曲线下面积（AUC）范围（即，安全性窗口）之间的关联，找到了可以安全有效应用的窗口，在有效的同时能够避免高血钾副作用发生，慢性肾病患者给药后化合物I的有效且安全的AUC范围为188 ng*h/mL至3173 ng*h/mL。

为了达到上述安全窗口，找到了相应的安全有效的剂量范围及以此剂量给药的药物组合物。本发明请求保护的药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%，将本发明药物组合物以本发明请求保护的剂量范围给药于需要其治疗的慢性肾病患者后，化合物 I 的有效且安全的AUC范围为188 ng*h/mL至3173 ng*h/mL范围内。

本发明的技术方案

本发明提供了一种药物组合物，该药物组合物含有化合物I和药学上可接受的载体。

本发明药物组合物口服给药于慢性肾病患者，吸收后化合物I的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至3173 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物I的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至2893 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物I的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至2613 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物I的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至1117 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物I的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积AUC范围为188 ng*h/mL至885 ng*h/mL。

慢性肾病患者给药本发明药物组合物，吸收后为了达到上述安全有效的AUC范围，本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%，以化合物I为0.1 mg – 2.5 mg的日剂量给药。

本发明的一个技术方案，为了使患者服用药物后达到上述安全有效的AUC范围，通过给予患者该药物组合物，对患者给予日剂量为0.1 mg - 2.5 mg的化合物I，任选给予日剂量为0.1 mg - 2 mg的化合物I，任选给予日剂量为0.1 mg - 1.5 mg的化合物I，任选给予日剂量为0.1 mg - 1 mg的化合物I，任选给予日剂量为0.1 mg – 0.9 mg的化合物I，

任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 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。

化合物 I 不溶于水，膜通透性中等，常规技术手段制成的药物组合物生物利用度低，并且受试者存在较大的个体差异。为了达到临床药效，确保对所有的患者有效，常规解决办法是提高给药剂量，但因个体差异大导致个别患者吸收后化合物 I 的 AUC 过高，从而增大了高血钾的风险，尤其是慢性肾病患者，对钾离子的调节功能下降，血钾升高对其造成的安全性风险更大。

本发明药物组合物通过提高生物利用度，有效减小个体之间 AUC 的差异，满足了安全有效的临床用药要求。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物降低其中的化合物 I 的粒度。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 25$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 21.7$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 10$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 5$μm。

本发明药物组合物中不同粒度的化合物 I 可以采用但不限于研磨、挤压、碰撞、切割、机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超生粉碎、高压研磨、化学沉淀等方法制备。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物加入表面活性剂。

所述表面活性剂选自苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠、丙三醇、胆酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K_{30} 或聚乙二醇中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠。

本发明药物组合物中化合物 I 与表面活性剂的重量比选自 1: 0.1~1: 20，优选 1: 1~1: 20，更优选 1: 5~1: 20。

本发明提供了一种药物组合物，该药物组合物含有化合物 I 和药学上可接受的载体。

本发明的一个技术方案，通过给予患者本发明药物组合物，对患者给予日剂量为 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为

0.15 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 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。

本发明药物组合物通过上述给药剂量给药，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 h*ng/mL 至 3173 h*ng/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 h*ng/mL 至 2893 h*ng/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 2613 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 1117 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL

至 885 ng*h/mL。

化合物 I 不溶于水，膜通透性中等，常规技术手段制成的药物组合物生物利用度低，并且受试者存在较大的个体差异。为了达到临床药效，确保对所有的患者有效，常规解决办法是提高给药剂量，但因个体差异大导致个别患者吸收后化合物 I 的 AUC 过高，从而增大了高血钾的风险，尤其是慢性肾病患者，对钾离子的调节功能下降，血钾升高对其造成的安全性风险更大。

本发明药物组合物通过提高生物利用度，有效减小个体之间 AUC 的差异，满足了安全有效的临床用药要求。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物降低其中的化合物 I 的粒度。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 25$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 21.7$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 10$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 5$ μm。

本发明药物组合物中不同粒度的化合物 I 可以采用但不限于研磨、挤压、碰撞、切割、机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超生粉碎、高压研磨、化学沉淀等方法制备。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物加入表面活性剂。

所述表面活性剂选自苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠、丙三醇、胆酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K_{30} 或聚乙二醇中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠。

本发明药物组合物中化合物 I 与表面活性剂的重量比选自 1: 0.1~1: 20，优选 1: 1~1: 20，更优选 1: 5~1: 20。

本发明提供了一种药物组合物，该药物组合物含有化合物 I 和药学上可接受的载体。

通过给予患者本发明药物组合物，对患者给予日剂量为 0.1 mg – 2.5 mg 的化合物 I，其有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/ml 至 3173 ng*h/ml。

本发明药物组合物任选给予日剂量为 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 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。

根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 h*ng/mL 至 2893 h*ng/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 2613 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 1117 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 885 ng*h/mL。

化合物 I 不溶于水，膜通透性中等，常规技术手段制成的药物组合物生物利用度低，并且受试者存在较大的个体差异。为了达到临床药效，确保对所有的患者有效，常规解决办法是提高给药剂量，但因个体差异大导致个别患者吸收后化合物 I 的 AUC 过高，从而增大了高血钾的风险，尤其是慢性肾病患者，对钾离子的调节功能下降，血钾升高对其造成的安全性风险更大。

本发明药物组合物通过提高生物利用度，有效减小个体之间 AUC 的差异，满足了安全有效的临床用药要求。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物降低其中的化合物 I 的粒度。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 25$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 21.7$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 10$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 5$μm。

本发明药物组合物中不同粒度的化合物 I 可以采用但不限于研磨、挤压、碰撞、切割、机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超生粉碎、高压研磨、化学沉淀等方法制备。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物加入表面活性剂。

所述表面活性剂选自苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠、丙三醇、胆酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K_{30} 或聚乙二醇中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基

硫酸钠中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠。

本发明药物组合物中化合物 I 与表面活性剂的重量比选自 1:0.1~1:20，优选 1: 1~1: 20，更优选 1: 5~1: 20。

本发明提供了本发明药物组合物在制备用于治疗和/或预防慢性肾病的药物中的用途。

本发明药物组合物口服给药于需要其治疗的受试者，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 2893 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 2613 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 1117 ng*h/mL。根据本发明的一个技术方案，患者吸收后化合物 I 的有效且安全的血药浓度-时间曲线下面积 AUC 范围为 188 ng*h/mL 至 885 ng*h/mL。

本发明的一个技术方案，为了使患者服用药物后达到上述安全有效的 AUC 范围，通过给予患者该药物组合物，对患者给予日剂量为 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2 mg 的化合物

I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 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。

化合物 I 不溶于水，膜通透性中等，常规技术手段制成的药物组合物生物利用度低，并且受试者存在较大的个体差异。为了达到临床药效，确保对所有的患者有效，常规解决办法是提高给药剂量，但因个体差异大导致个别患者吸收后化合物 I 的 AUC 过高，从而增大了高血钾的风险，尤其是慢性肾病患者，对钾离子的调节功能下降，血钾升高对其造成的安全性风险更大。

本发明药物组合物通过提高生物利用度，有效减小个体之间 AUC 的差异，满足了安全有效的临床用药要求。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物降低其中的化合物 I 的粒度。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 25$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 21.7$ μm。根据

本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 10$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 5$μm。

本发明药物组合物中不同粒度的化合物 I 可以采用但不限于研磨、挤压、碰撞、切割、机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超生粉碎、高压研磨、化学沉淀等方法制备。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物加入表面活性剂。

所述表面活性剂选自苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠、丙三醇、胆酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K_{30} 或聚乙二醇中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠。

本发明药物组合物中化合物 I 与表面活性剂的重量比选自 1:0.1~1:20，优选 1：1~1：20，更优选 1：5~1：20。

本发明提供了一种药物组合物，该药物组合物含有化合物 I 和药学上可接受的载体。

本发明的一个技术方案，通过给予患者该药物组合物，对患者给予日剂量为 0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.1 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.15 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2

mg – 0.9 mg的化合物I,任选给予日剂量为0.2 mg – 0.8 mg的化合物I,任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.2 mg – 0.6 mg的化合物I,任选给予日剂量为0.2 mg – 0.5 mg的化合物I,任选给予日剂量为 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I,任选给予日剂量为 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I,任选给予日剂量为 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I,任选给予日剂量为 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选给予日剂量为 0.3 mg – 0.5 mg 的化合物 I,任选给予日剂量为 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。

化合物 I 不溶于水，膜通透性中等，常规技术手段制成的药物组合物生物利用度低，并且受试者存在较大的个体差异。为了达到临床药效，确保对所有的患者有效，常规解决办法是提高给药剂量，但因个体差异大导致个别患者吸收后化合物 I 的 AUC 过高，从而增大了高血钾的风险，尤其是慢性肾病患者，对钾离子的调节功能下降，血钾升高对其造成的安全性风险更大。

本发明药物组合物通过提高生物利用度，有效减小个体之间 AUC 的差异，满足了安全有效的临床用药要求。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案,本发明药物组合物降低其中的化合物 I 的粒度。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 25$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 21.7$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 5$μm。

本发明药物组合物中不同粒度的化合物 I 可以采用但不限于研磨、

挤压、碰撞、切割、机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超生粉碎、高压研磨、化学沉淀等方法制备。

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物加入表面活性剂。

所述表面活性剂选自苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠、丙三醇、胆酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K_{30} 或聚乙二醇中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠。

本发明药物组合物中化合物 I 与表面活性剂的重量比选自 1: 0.1~1: 20，优选 1: 1~1: 20，更优选 1: 5~1: 20。

本发明药物组合物可以制备成口服制剂，进一步优选制备片剂、缓释片、胶囊剂、颗粒剂、软胶囊、滴丸、微囊、微球、脂质体、自乳化药物传递系统、固体分散体、胶束、口融片、溶液剂、混悬剂或乳剂。

本发明药物组合物单位制剂中含有 0.01 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg - 1 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.01 mg – 0.5 mg 的化合物 I，0.025 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg - 1 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.025 mg – 0.5 mg 的化合物 I，0.05 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg - 1 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.05 mg – 0.5 mg 的化合物 I，0.1 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.1 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.1 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.1 mg - 1 mg 的化合物

I，任选含有 0.1 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.1 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.1 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.1 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.1 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg - 1 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.15 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg - 1 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.2 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg - 1 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.25 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg - 2.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg - 2 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg - 1.5 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg - 1 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg – 0.9 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg – 0.8 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg – 0.7 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg – 0.6 mg 的化合物 I，任选含有 0.3 mg – 0.5 mg 的化合物 I，任选含有 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。

本发明药物组合物能够有效地阻断盐皮质激素受体和醛固酮的结合，在药理作用中，可以特定地用于治疗和/或预防慢性肾病，选自高血压肾病、糖尿病肾病、肾小球肾炎、肾功能衰竭、蛋白尿、急性肾损伤、肾囊肿；慢性肾病伴随高血压、慢性肾病伴随心力衰竭、慢性肾病伴随高血压和心力衰竭、慢性肾病伴随肥胖、慢性肾病伴随高血脂症、慢性肾病伴随糖尿病、心肾综合征；心血管疾病，选自高血压、心力衰竭即充血性心力衰竭（选自射血分数降低的心力衰竭，射血分

数保留的心力衰竭，急性心力衰竭）、心肌梗塞、心绞痛、心脏肥大、心肌炎、心脏血管纤维化、压力感受器官能障碍、过多的体液和心律不齐、高血脂症、肥胖；内分泌疾病，选自原发/继发性醛固酮增多症、阿狄森氏病、库兴氏综合症和巴特式综合症。尤其是，可以用于治疗和/或预防慢性肾病，包括糖尿病肾病、高血压肾病；慢性肾病伴随高血压和/或心力衰竭；心力衰竭，高血压。

在一种实施方案中，本发明还包括本发明药物组合物用于制备治疗慢性肾病、心力衰竭和高血压的药物的用途。

在另一个实施方案中，本发明涉及慢性肾病、心力衰竭和高血压的治疗方法，所述方法包括向需要其治疗的受试者给予治疗量的本发明药物组合物。

本发明所述的受试者为哺乳动物，优选人，尤其是患有以下疾病的患者，所述疾病为慢性肾病，选自高血压肾病、糖尿病肾病、肾小球肾炎、肾功能衰竭、蛋白尿、肾囊肿、肾小球硬化；慢性肾病伴随高血压、慢性肾病伴随心力衰竭、慢性肾病伴随高血压和心力衰竭、慢性肾病伴随肥胖、慢性肾病伴随高血脂症、慢性肾病伴随糖尿病、心肾综合征；心血管疾病，选自高血压、心力衰竭即充血性心力衰竭（选自射血分数降低的心力衰竭，射血分数保留的心力衰竭，急性心力衰竭）、心肌梗塞、心绞痛、心脏肥大、心肌炎、心脏血管纤维化、心肌缺血、冠心病、冠状动脉疾病、压力感受器官能障碍、过多的体液和心律不齐、高血脂症、肥胖；内分泌疾病，选自原发/继发性醛固酮增多症、阿狄森氏病、库兴氏综合症和巴特式综合症。特别是患有以下疾病的患者，所述疾病为慢性肾病，选自高血压肾病、糖尿病肾病、肾小球肾炎、肾功能衰竭、蛋白尿、肾囊肿、肾小球硬化；慢性肾病伴随高血压、慢性肾病伴随心力衰竭、慢性肾病伴随高血压和心力衰竭、慢性肾病伴随肥胖、慢性肾病伴随高血脂症、慢性肾病伴随糖尿病、心肾综合征。

本发明的实施方案中，本发明药物组合物可以每日给药一次或者多次，优选每日以前述说明的剂量水平给药一次。本发明药物组合物可以在一天中的任何时间给药。

本发明药物组合物还可以与其他药物联合用药适用于上述所需患者，所述其他药物选自降压药、降脂药、降糖药中的一种或两种。

降压药，选自血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、肾素抑制剂、钙通道拮抗剂、利尿剂、β 受体阻滞剂、α 受体阻滞剂。具体的例如但不限于，血管紧张素转换酶抑制剂，选自卡托普利、依那普利、苯那普利、地拉普利、赖诺普利、培哚普利；血管紧张素 II 受体阻滞剂，选自氯沙坦、缬沙坦、伊贝沙坦、康得沙坦、替米沙坦、依普沙坦、厄贝沙坦；肾素抑制剂，选自阿利吉仑、阿利克仑；钙通道拮抗剂，选自硝苯地平、氨氯地平、乐卡地平、尼莫地平、尼卡地平、尼群地平、尼索地平、非洛地平、贝尼地平、拉西地平、地尔硫卓、维拉帕米、氟桂利嗪、桂利嗪、利多氟嗪；利尿剂，选自氯噻嗪、氯噻酮、呋塞米；β 受体阻滞剂，选自阿替洛尔、美托洛尔、盐酸索他洛尔、盐酸普萘洛尔、卡维地洛；α 受体阻滞剂，选自酚妥拉明、妥拉唑啉、酚苄明、哌唑嗪。

降脂药，选自阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、环丙贝特、苯扎贝特、非诺贝特、吉非贝齐。

降糖药，选自促胰岛素分泌剂、二甲双胍类、α-葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类衍生物促敏剂、苯茴酸类衍生物促泌剂、GLP-1 受体激动剂、DDP-4 酶抑制剂。具体的例如但不限于，胰岛素分泌剂又分为磺脲类和非磺脲类，磺脲类促泌剂选自格列吡嗪、格列齐特、格列本脲、格列波脲、格列美脲、格列喹酮，非磺脲类苯茴酸类衍生物促泌剂选自瑞格列奈、那格列奈；二甲双胍类选自二甲双胍；α-葡萄糖苷酶抑制剂选自糖-100、阿卡波糖、伏格列波糖；胰岛素增敏剂选自罗格列酮、吡格列酮；二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂选自西格列汀，沙格列汀，维格列汀；GLP-1 受体激动剂选自艾塞那肽，利拉鲁肽。

发明详述

化合物 I 是盐皮质激素受体拮抗剂，因为该靶点的作用机制原因，临床应用存在高血钾风险。又因为慢性肾病患者对钾离子的调节功能下降，容易出现高钾血症。高血钾症尤其对慢性肾病患者的危害非常大，会危及生命，大大限制了 MRA 药物的临床应用，目前为止，没有任何一种 MRA 药物被批准用于慢性肾病以及慢性肾病并发症的治疗。

为了能够安全有效的将化合物 I 应用于临床，治疗目前临床上缺乏治疗药物的慢性肾病，本发明通过大量的试验找到了化合物 I 可以安全

有效应用的窗口，并基于该窗口找到了化合物 I 可以安全有效应用的剂量范围及在哺乳动物中生物利用度≥50%的药物组合物。

一、本发明药物组合物的安全有效的窗口窄

本发明通过临床研究实验发现，化合物 I 在慢性肾病患者中的安全有效的窗口非常窄， AUC 为 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL 时安全有效。

（1）SD 大鼠动物实验显示有很好的安全窗口

SD 大鼠灌胃给药 13 周和 4 周恢复期的毒性及药代动力学实验，雄性 SD 大鼠给予高剂量 30 mg/kg/day 的化合物 I，稳态 AUC_{0-24h} 约为 49900 ng*h/mL，没有出现明显的副作用，也没有出现血钾升高。

（2）健康志愿者表现出较好的安全窗口

临床试验，健康志愿者以 0.5 - 30 mg/天的剂量单次给予化合物 I，AUC_{0-24h} 为 162.5 至 5016 ng*h/mL，均未出现血钾升高。

临床试验，健康志愿者以 5 mg/天的剂量多次给予化合物 I，平均稳态 AUC_{tau} 为 6373±1026 ng*h/mL，6 名受试者有 3 名受试者出现一过性的血钾升高现象。

临床试验，健康志愿者以 2.5 mg/天的剂量多次给予化合物 I，平均稳态 AUC_{tau} 为 2863±822 ng*h/mL，未出现血钾升高。

（3）慢性肾病患者表现出非常窄的安全窗口

慢性肾病患者表现出不一样的反应，慢性肾病患者以 2.5 mg/天的剂量多次给予化合物 I，安全的平均稳态 AUC_{tau} 为 2613 ± 280 ng*h/mL。1 人的受试者出现轻度血钾升高。

慢性肾病患者以 0.5 mg/天的剂量多次给予化合物 I 显示有效，平均稳态 AUC_{tau} 为 652.5±232.2 ng*h/mL，没有出现血钾升高。

综上说明，尽管化合物 I 在动物实验和在健康志愿者中显示的安全窗口比较大，但在患有慢性肾病等疾病的患者中其安全性窗口非常狭窄；从动物无法预测临床安全窗口，从健康志愿者也无法预测临床安全窗口。化合物 I 在慢性肾病患者中的安全有效的窗口是不可预料的。

根据统计学的原理，正态分布的 95%的可信区间为均数加减 2 倍标准差。通过上述 CKD 患者的临床实验结果，CKD 患者服用本发明药物组合物，药物吸收后化合物 I 的有效 AUC 低限为 0.5 mg 剂量吸收后的平均 AUC 减 2 倍标准差，即 188 ng*h/mL；化合物 I 的安全 AUC

高限为2.5 mg剂量吸收后的平均AUC加2倍标准差，即3173 ng*h/mL；即化合物I的安全有效的AUC为188 ng*h/mL至3173 ng*h/mL。优选，药物吸收后化合物I的有效AUC低限为0.5 mg剂量吸收后的平均AUC减2倍标准差，即188 ng*h/mL；化合物I的安全AUC高限为2.5 mg剂量吸收后的平均AUC加1倍标准差，即2893 ng*h/mL；即化合物I的安全有效的AUC为188 ng*h/mL至2893 ng*h/mL。优选，药物吸收后化合物I的有效AUC低限为0.5 mg剂量吸收后的平均AUC减2倍标准差，即188 ng*h/mL；化合物I的安全AUC高限为2.5 mg剂量吸收后的平均AUC，即2613 ng*h/mL；即化合物I的安全有效的AUC为188 ng*h/mL至2613 ng*h/mL。优选，药物吸收后化合物I的有效AUC低限为0.5 mg剂量吸收后的平均AUC减2倍标准差，即188 ng*h/mL；化合物I的安全AUC高限为0.5 mg剂量吸收后的平均AUC加2倍标准差，即1117 ng*h/mL；即化合物I的安全有效的AUC为188 ng*h/mL至1117 ng*h/mL。优选，药物吸收后化合物I的有效AUC低限为0.5 mg剂量吸收后的平均AUC减2倍标准差，即188 ng*h/mL；化合物I的安全AUC高限为0.5 mg剂量吸收后的平均AUC加1倍标准差，即885 ng*h/mL；即化合物I的安全有效的AUC为188 ng*h/mL至885 ng*h/mL。

通过高盐诱导盐敏感大鼠肾脏损伤模型药效实验，SBP和UACR相对于基线的变化百分比与AUC_{0-24}的量效关系(见图1和图2)可见，在AUC约100 h·ng/mL时可以看到曲线明显的拐点且之后趋于平稳，说明AUC为100 h·ng/mL时即已起效。

慢性肾病患者以0.5 mg日剂量给药第一天，受试者的稳态AUC_{tau}≥105.6 h·ng/mL，UACR相对于基线值的降低百分比≥30.5%，显示有药效。

根据多次给药0.5 mg/天剂量组的血浆药代动力学预测其他给药剂量的稳态AUC_{tau}结果看，用在犬中的生物利用度为50%的药物组合物给予慢性肾病患者，剂量为0.1 mg/天时，AUC_{tau}为130.5 h·ng/mL，高于起效AUC_{tau} 100 h·ng/mL，说明0.1 mg/天剂量给药能显示有药效作用，0.1 mg日剂量是有效剂量。

二、化合物I的吸收存在较大的个体差异

1、吸收个体差异大

每个人对同一药物的反应有明显的不同，称为药物作用的个体差异。如对同一药物，有的人敏感性很低，使用常规剂量，往往达不到治疗效果；而有的人又特别敏感，只需要很小的剂量就有明显的效果，如果使用常规剂量则可能出现强烈的药效反应，甚至发生中毒。

另外，饮食因素影响药物的吸收，如空腹、饱腹及不同质量的饮食都可能影响药物的吸收。饱腹饮食，药物吸收延迟，排除速率减慢；服药时饮水、饮茶、饮酒及高脂饮食对药物的吸收也有不同程度的影响。

化合物 I 不溶于水、膜通透性中等，不同患者的体质状况以及饮食影响等因素会影响药物吸收，化合物 I 的常规技术手段制备的药物组合物的生物利用度低，慢性肾病患者中 AUC 的个体差异大。并且研究发现生物利用度越小，个体差异越大。同时，化合物 I 在临床慢性肾病患者中的安全窗口窄，从而造成了在慢性肾病（CKD）患者中应用存在很大的安全隐患。尤其是饮酒和高脂饮食会增大化合物 I 的吸收，更加扩大了化合物 I 吸收的个体差异，增大了用药安全隐患。

因此，即使在临床使用剂量范围比较窄的条件下，也需通过提高生物利用度，降低个体差异，实现临床用药安全有效的目的。

因此，化合物 I 能够安全有效的应用，与本发明药物组合物的生物利用度和给药剂量密切相关。

2、不同粒度的化合物 I 对吸收的影响

（1）为了达到安全有效的临床用药需求，本发明通过大量的实验研究发现，化合物 I 的粒度越小，口服生物利用度越高。以下是不同粒度的化合物 I 在大鼠中的吸收结果，

化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 72.0 μm 时，生物利用度为 13.2%；

化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 41.5 μm 时，生物利用度为 34.8%；

化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 21.7 μm 时，生物利用度为 54.6%；

化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 3.8 μm 时，生物利用度为 66.9%；

化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 538 nm 时，生物利用度为 82.3%；

化合物 I 的固体分散体，口服给药，生物利用度为 76.9%；

化合物 I 的溶液剂，口服给药，生物利用度为 81.6%。

常规技术方法制备的化合物 I 粒度分布 D_{90} 为 72.0 μm，大鼠口服给药，生物利用度仅为 13.2%。化合物 I 粒度分布 D_{90} 降低至 21.7 μm

时，生物利用度达 54.6%。当化合物 I 制备成固体分散体和溶液剂时，化合物 I 呈分子状态分布时，大鼠口服给药，生物利用度分别为 76.9%和 81.6%。

当化合物 I 粒度分布 D_{90} ≤ 25μm 时，生物利用度 ≥ 50%，能够满足安全有效的临床用药需求。

（2）本发明药物组合物在犬中的吸收

采用实施例 2 制备的胶囊 5 在 Beagle 犬中进行药代动力学实验，化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 5 μm，生物利用度 ≥ 50%，满足安全有效的临床用药需求。

3、表面活性剂对吸收的影响

在大鼠中的药代动力学实验，

不加表面活性剂，化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 41.5 μm 时，生物利用度为 34.8%;

加表面活性剂十二烷基硫酸钠（SDS），化合物 I: SDS=1: 10，化合物 I 的粒度分布 D_{90} 为 52.5 μm 时，生物利用度为 64.7%。

在 Beagle 犬中的药代动力学实验，

采用实施例 2 制备的胶囊 5，未添加表面活性剂，在 Beagle 犬中进行药代动力学实验，生物利用度平均值为 56.5%;

采用实施例 2 制备的片剂 3，添加表面活性剂十二烷基硫酸钠（SDS），在 Beagle 犬中进行药代动力学实验，生物利用度为 77.4%。

说明，本发明药物组合物制备制剂加入表面活性剂后，生物利用度有了很大的提高，能够有效降低个体差异。

4、本发明药物组合物在临床试验人体中的吸收

采用优选的技术方案，实施例 2 制备的胶囊（胶囊 5，D_{90} 为 5 μm，在犬中的生物利用度平均值为 56.5%）进行临床试验。

临床试验，2.5 mg/天多次给药化合物 I 的胶囊剂，在健康志愿者 AUC 有 2.37 倍的个体差异；在慢性肾病患者 AUC 有 2.27 倍的个体差异。

临床试验，0.5 mg/天多次给药化合物 I 的胶囊剂，在 CKD 患者 AUC 有 2.14 倍的个体差异。

化合物 I 采用本发明优选的技术方案，在犬中的生物利用度为 56.5%时，在健康志愿者和慢性肾病患者 AUC 仍有超过 2 倍多的个体

差异。

根据上述不同技术方案的在哺乳动物中的生物利用度，本发明优选的技术方案实施例 2 胶囊剂在犬中的生物利用度≥50%，以此优选技术方案在慢性肾病患者中以 0.5 mg/天或 2.5 mg/天多次给药，AUC 仍有 2 倍多的个体差异，结合化合物 I 在慢性肾病患者中容易产生高血钾，因此限定本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%是满足本发明用药要求的最低标准，本发明药物组合物在 Beagle 犬中的生物利用度≥50%是满足本发明用药要求的最低标准，结合本发明所述剂量可以达到临床安全有效的用药目的。

本发明通过大量的实验发现，提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%，可以有效消除因个体差异导致的个别患者 AUC 过高的问题，从而可以更有效的控制高血钾风险。为了实现有效、安全的临床目的，提高本发明药物组合物在慢性肾病患者中的生物利用度，降低个体差异，保证用药的安全性。

降低粒度提高口服生物利用度

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 25$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 21.7$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 10$ μm。根据本发明的一个技术方案，化合物 I 的粒度分布 $D_{90} \leq 5$μm。

不同粒度的化合物 I 可以采用但不限于研磨、挤压、碰撞、切割、机械粉碎、振动粉碎、气流粉碎、超生粉碎、高压研磨、化学沉淀等方法制备。

加入表面活性剂提高口服生物利用度

为了提高本发明药物组合物在哺乳动物中的生物利用度≥50%。根据本发明的一个技术方案，本发明药物组合物含有表面活性剂。

所述表面活性剂选自苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠、丙三醇、胆酸、泊洛沙姆、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、PVP K_{30} 或聚乙二醇中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠中的一种或多种，优选苯扎氯铵、十二烷基磺酸钠或十二烷基硫酸钠。

本发明药物组合物中化合物 I 与表面活性剂的重量比选自 1: 0.1~1:

20，优选 1：1~1：20，更优选 1：5~1：20。

本发明所涉及的化合物 I 可以为任何形态，如无定形、晶型或者混晶的形式。

三、本发明药物组合物具有特殊的剂量范围

本发明药物组合物给药后，化合物 I 在人体的 AUC 特别大，表现出较好的药效活性，临床采用很低的剂量即可达到药效。

盐皮质激素受体拮抗剂现有药物螺内酯片的临床剂量为 40-400 mg/天，依普利酮片的临床剂量为 25-50 mg/天，用药剂量都非常大。

本发明药物组合物，健康志愿者以 0.5-30 mg 的单次剂量试验，以 2.5 mg/天的多次剂量试验，表现出很好的耐受性。以 5 mg/天的多次剂量试验，虽然有一过性的血钾升高，但还有较好的耐受性。

本发明药物组合物，慢性肾病患者，以 0.5 mg/天的剂量多次给药，表现出良好的药效活性，没有出现高血钾。以 2.5 mg/天的剂量多次给药，1 人出现了血钾波动，2.5 mg/天的剂量对慢性肾病患者有安全风险。

另外，从高盐诱导盐敏感大鼠肾脏损伤模型药效实验及慢性肾病的临床试验结果，可见慢性肾病患者以 0.1 mg/天的剂量给药有效。

本发明药物组合物给药后，化合物 I 在人体内的 AUC 特别大，表现出较好的药效活性。临床应用很小的剂量 0.1 mg/天即可表现出药效，有效剂量特别小。且在日剂量 0.1 mg -0.5 mg 范围内没有出现高血钾现象，找到了本发明药物组合物可以安全有效应用的剂量范围。本发明药物组合物的临床应用剂量，无论是从现有上市药物，还是从临床健康志愿者的实验结果都是无法预料的。

综上说明，化合物 I 因为盐皮质激素受体拮抗剂靶点的作用机制的原因，存在高血钾症风险。MRA 上市药物的临床剂量非常大，化合物 I 在动物实验和健康志愿者临床实验中的安全窗口很大，推测化合物 I 的在慢性肾病患者的临床剂量可以很大。但化合物 I 在以慢性肾病患者为受试者的临床试验中，2.5 mg 日剂量就出现了高血钾，说明在慢性肾病患者中的使用剂量范围非常窄。

本发明通过大量的试验找到了化合物 I 安全有效的窗口，并且基于本窗口找到了本发明药物组合物应用的安全有效的剂量范围，以及在哺乳动物中生物利用度≥50%的药物组合物。慢性肾病患者以本发明剂量范围内的本发明药物组合物给药，化合物 I 的 AUC 控制在安全、有

效的范围内，保证临床用药的安全性和有效性。

生物利用度是指药物经血管外给药后，药物被吸收进入血液循环的速度和程度的一种量度，它是评价药物吸收程度的重要指标。生物利用度可以分为绝对生物利用度和相对生物利用度，前者主要用于比较血管外和血管内两种给药途径的吸收差异，而后者主要用于比较两种制剂的吸收差异。本发明所述生物利用度是指绝对生物利用度。

本发明所述粒度又称粒径，是指本发明药物组合物中化合物 I 的粒径≤100μm，包括微米级、纳米级和以分子状态存在的形式。

本发明所述粒度分布 D_{90} 是粒径分布曲线中累积分布为 90%时的最大的等效直径。

本发明药物组合物能够有效地阻断盐皮质激素受体和醛固酮的结合，在药理作用中，可以特定地用于治疗和/或预防慢性肾病，选自高血压肾病、糖尿病肾病、肾小球肾炎、肾功能衰竭、蛋白尿、肾囊肿、肾小球硬化；慢性肾病伴随高血压、慢性肾病伴随心力衰竭、慢性肾病伴随高血压和心力衰竭、慢性肾病伴随肥胖、慢性肾病伴随高血脂症、慢性肾病伴随糖尿病、心肾综合征；心血管疾病，选自高血压、心力衰竭即充血性心力衰竭（选自射血分数降低的心力衰竭，射血分数保留的心力衰竭，急性心力衰竭）、心肌梗塞、心绞痛、心脏肥大、心肌炎、心脏血管纤维化、心肌缺血、冠心病、冠状动脉疾病、压力感受器官能障碍、过多的体液和心律不齐、高血脂症、肥胖；内分泌疾病，选自原发/继发性醛固酮增多症、阿狄森氏病、库兴氏综合症和巴特式综合症。在一种实施方案中，本发明还包括本发明药物组合物用于制备治疗慢性肾病、心力衰竭和高血压的药物的用途。

在另一个实施方案中，本发明涉及慢性肾病、心力衰竭和高血压的治疗方法，所述方法包括向需要其治疗的受试者给予治疗量的本发明药物组合物。

本发明的实施方案中，本发明药物组合物可以每日给药一次或者多次，优选每日以前述说明的剂量水平给药一次。本发明药物组合物可以在一天中的任何时间给药。

本发明药物组合物还可以与其他药物联合用药适用于上述所需患者，所述其他药物选自降压药、降脂药、降糖药中的一种或两种。

降压药，选自血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞

剂、肾素抑制剂、钙通道拮抗剂、利尿剂、β受体阻滞剂、α受体阻滞剂。具体的例如但不限于，血管紧张素转换酶抑制剂，选自卡托普利、依那普利、苯那普利、地拉普利、赖诺普利、培哚普利；血管紧张素II受体阻滞剂，选自氯沙坦、缬沙坦、伊贝沙坦、康得沙坦、替米沙坦、依普沙坦、厄贝沙坦；肾素抑制剂，选自阿利吉仑、阿利克仑；钙通道拮抗剂，选自硝苯地平、氨氯地平、乐卡地平、尼莫地平、尼卡地平、尼群地平、尼索地平、非洛地平、贝尼地平、拉西地平、地尔硫卓、维拉帕米、氟桂利嗪、桂利嗪、利多氟嗪；利尿剂，选自氯噻嗪、氯噻酮、呋塞米；β受体阻滞剂，选自阿替洛尔、美托洛尔、盐酸索他洛尔、盐酸普萘洛尔、卡维地洛；α受体阻滞剂，选自酚妥拉明、妥拉唑啉、酚苄明、哌唑嗪；降脂药，选自阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、环丙贝特、苯扎贝特、非诺贝特、吉非贝齐。

降脂药，选自阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、环丙贝特、苯扎贝特、非诺贝特、吉非贝齐。

降糖药，选自促胰岛素分泌剂、二甲双胍类、α-葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类衍生物促敏剂、苯茴酸类衍生物促泌剂、GLP-1受体激动剂、DDP-4酶抑制剂。具体的例如但不限于，胰岛素分泌剂又分为磺脲类和非磺脲类，磺脲类促泌剂选自格列吡嗪、格列齐特、格列本脲、格列波脲、格列美脲、格列喹酮，非磺脲类苯茴酸类衍生物促泌剂选自瑞格列奈、那格列奈；二甲双胍类选自二甲双胍；α-葡萄糖苷酶抑制剂选自糖-100、阿卡波糖、伏格列波糖；胰岛素增敏剂选自罗格列酮、吡格列酮；二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂选自西格列汀，沙格列汀，维格列汀；GLP-1受体激动剂选自艾塞那肽，利拉鲁肽。

本发明药物组合物含有化合物I和药学上可接受的载体，可以通过适宜的给药途径给药，给药途径包括但不限于：口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、透皮、舌下、肌肉、直肠、鼻内、皮下等。

本发明药物组合物优选为口服制剂，更进一步优选为片剂、缓释片剂、胶囊剂或颗粒剂。本发明药物组合物还可以为软胶囊、滴丸、微囊、微球、脂质体、自乳化药物传递系统、固体分散体、胶束、口融片、口服溶液剂、混悬剂或乳剂。

本发明药物组合物中的药学上可接受的载体为一种或多种无毒的

可药用载体材料。这些载体材料可与药物组合物中其他成分相容，并且对药物组合物接受者无害。

载体材料

本发明药物组合物制备口服制剂，含有一种或多种载体材料，包括稀释剂、填充剂、润滑剂、助流剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂或其他载体材料。对本发明药物组合物所用的载体材料进行选择和组合，使本发明组合物提供良好的性能，施用于受试者可以产生安全、有效、可控的药代动力学参数，满足用药要求。

稀释剂或填充剂，增加单个剂量的重量适于制剂，包括但不限于磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、山梨醇、淀粉等。

润滑剂，降低在压缩或排出期间颗粒和模具壁之间的摩擦力，防止颗粒粘附于片剂冲压机，促进其从片剂冲压机中排出等，包括但不限于滑石、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁、植物油等。

助流剂，可以改善颗粒的流动特性，包括但不限于滑石、二氧化硅和玉米淀粉等。

粘合剂，包括但不限于吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、纤维素胶如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶、淀粉等。

崩解剂，能使片剂在胃肠液中迅速裂碎成细小颗粒，从而使活性成分迅速溶解吸收发挥作用，包括但不限于淀粉、粘土、纤维素类、藻酸盐、预胶化淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、树胶等。

表面活性剂，能够改变体系界面状态，产生润湿和增溶作用，包括泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠、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。

其他载体材料，包括但不限于防腐剂、抗氧化剂或任何通常用于制药工业的其他载体材料。

缓释片，可以含有一种或多种选自以下的载体材料：纤维素醚类衍生物，包括羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素等；丙烯酸类高分子，包括卡波姆、丙烯酸树脂等；甲壳素及其衍生物、聚乳酸等。还可加入其它辅料，常用的有润湿剂（如乙醇、水等）、着色剂（如氧化铁类）、防腐剂、抗氧剂、防塌陷剂

（如甘氨酸）、表面活性剂（如十二烷基硫酸钠），pH 值调节剂（如柠檬酸或氢氧化钠）、填充剂（微晶纤维素等）、崩解剂（交联羧甲基纤维素钠）等。

溶液剂，本发明所述溶液剂为口服溶液剂，常用的辅料包括提高口感的辅料、改善澄清的辅料、增强稳定的辅料；提高口感的辅料一般包括甜味素、芳香剂、胶浆剂和泡腾剂四类；甜味素包括天然和合成两大类，天然的有蔗糖、单糖浆及芳香糖浆，合成的有糖精钠、阿斯巴甜等；芳香剂包括柠檬、薄荷油以及苹果香精、橡胶香精等；胶浆剂常用的有海藻酸钠、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等；泡腾剂，如枸橼酸、酒石酸等。改善澄清的辅料，如壳聚糖、101 果汁澄清剂、ZTC1+1 天然澄清剂、明胶、鞣酸、蛋清等。增强稳定的辅料，常用的有对羟基苯甲酸酯类、有机酸类及其盐类、其他类如醋酸洗必泰、杜灭芬等。

软胶囊，常用的辅料有植物油、芳香烃酯类、有机酸、甘油、异丙醇、聚乙二醇、丙二醇以及表面活性剂等。

滴丸，可以含有一种或多种选自以下的基质材料：水溶性基质、非水溶性基质、混合基质；水溶性基质，主要有：聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、S-40（聚氧乙烯单硬脂酸脂）、硬脂酸钠、甘油、明胶、尿素、泊洛沙姆（poloxamer）、PEG 加表面活性剂、聚醚等。非水溶性基质，主要有：硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、虫蜡、氢化植物油、硬脂醇、鲸蜡醇、半合成脂肪酸酯等。混合基质，如聚乙二醇与 S-40 或伯洛沙姆，使用混合基质的目的在于增大药物溶化时的溶解量，调节溶出时限或溶散时限，有利于滴丸成型。

混悬剂，可以含有一种或多种选自以下的载体材料：助悬剂、润湿剂、絮凝剂及反絮凝剂。

常用的助悬剂包括但不限于 1、低分子助悬剂，如甘油、糖浆剂等。2、高分子助悬剂，如（1）天然的高分子助悬剂：主要是胶树类，如阿拉伯胶、西黄蓍胶、桃胶等，还有植物多糖类，如海藻酸钠、琼脂、淀粉浆等；（2）合成或半合成高分子助悬剂：纤维素类，如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素，其他如卡波普、聚维酮、葡聚糖等；（3）硅皂土；（4）触变胶。

润湿剂包括但不限于聚山梨酯类、聚氧乙烯蓖麻油类、泊洛沙姆

等。

絮凝剂包括但不限于无机絮凝剂，如硫酸铝、氯化铝、硫酸铁、氯化铁等，改性的单阳离子无机絮凝剂，如聚硅铝(铁)、聚磷铝(铁)，改性的多阳离子无机絮凝剂，如聚合硫酸氯化铁铝、聚合聚铁硅絮凝剂、铝铁共聚复合絮凝剂等，有机高分子絮凝剂，如聚丙烯酰胺，复合絮凝剂，如聚合氯化铝和聚合硫酸铁，微生物絮凝剂，如红平红球菌及由此制成的 NOC-1 等。

反絮凝剂包括但不限于枸橼酸钠、酒石酸盐、磷酸盐、碳酸盐、甘氨酸盐、琥珀酸镁、去氢胆酸钠等。

微囊，可以含有一种或多种选自以下的载体材料，包括但不限于明胶、阿拉伯胶、白蛋白、淀粉、壳聚糖、海藻酸盐等，甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素盐、羟丙甲纤维素等，聚乳酸、乳酸-羟基乙酸共聚物、聚氰基丙烯酸烷酯等，聚酰胺、聚乙烯醇、聚丙烯酸树脂等。

微球，可以含有一种或多种选自以下的载体材料，包括但不限于天然高分子微球，如淀粉微球、白蛋白微球、明胶微球、壳聚糖等；合成聚合物微球，如聚乳酸微球等。

脂质体，可以含有一种或多种选自以下的载体材料，包括但不限于磷脂类和胆固醇。磷脂类，包括天然磷脂和合成磷脂二类。天然磷脂以卵磷脂（磷脂酰胆碱，PC）为主，合成磷脂主要有 DPPC（二棕榈酰磷脂酰胆碱）、DPPE（二棕榈酰磷脂酰乙醇胺）、DSPC（二硬脂酰磷脂酰胆碱）等。

自乳化药物传递系统，可以含有一种或多种选自以下的载体材料：油相、表面活性剂和助表面活性剂。

油相，分为天然植物油类，如大豆油、花生油等，中链脂肪酸甘油酯和半合成中链衍生物，如椰子油 C8/C10 甘油三酯、椰子油 C8/C10 甘油单酯或双酯、油酸山梨醇酯、油酸甘油酯-丙二醇、油酸甘油酯、丙二醇单辛酸酯、三丁酸甘油酯和纯化乙酰化单甘油酯等。

表面活性剂主要有聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、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/葵酸酯、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。

助表面活性剂包括但不限于乙醇、丙二醇、甘油、异丙醇、聚乙二醇和丙烯基乙二醇月桂酸酯等。

固体分散体，常用载体材料可分为三大类：水溶性载体材料，包括聚乙二醇(PEG)、聚维酮(PVP)、表面活性剂、有机酸、糖与醇等；难溶性载体材料，包括纤维素、聚丙烯酸树脂等；肠溶性载体材料，包括纤维素类和聚丙烯酸树脂类等。

胶束，含有表面活性剂，包括但不限于氯化十六烷基三甲基铵、溴化十六烷基三甲基铵、溴化十二烷基三甲基铵、溴化十二烷基代吡啶、辛烷基磺酸钠、辛烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、十四烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、硬脂酸钾、油酸钾、月桂酸钾、十二烷基磺酸钠、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、丁二酸二辛基磺酸钠、氯化十二烷基胺、对十二烷基苯磺酸钠、月桂酸蔗糖酯、棕榈酸蔗糖酯、硬脂酸蔗糖酯、吐温 20、吐温 40、吐温 60、吐温 65、吐温 80、吐温 85 等。

口融片，可以含有一种或多种选自以下的载体材料：表面活性剂，如月桂醇硫酸钠、卵磷脂、吐温和司盘等；长链高分子物质，如多肽类（如明胶或脱水明胶）；多糖类及其衍生物，如右旋糖酐、葡聚糖、山梨醇、甘露醇和淀粉；胶类，如阿拉伯胶、黄原胶、树胶；纤维素类；海藻酸盐类；PVP；聚乙烯醇等，还可加入其它辅料，常用的有润湿剂（如乙醇）、着色剂（如氧化铁类）、防腐剂、抗氧剂、防塌陷剂（如甘氨酸）、渗透促进剂（如十二烷基硫酸钠），pH 值调节剂（如柠檬酸或氢氧化钠）及芳香剂与甜味剂等。

附图说明：

图 1，高盐诱导的 DSS 大鼠高血压和肾损害模型，SBP 相对于基线的变化百分比与 AUC_{0-24} 的量效关系。

图 2，高盐诱导的 DSS 大鼠高血压和肾损害模型， UACR 相对于基线的变化百分比与 AUC_{0-24} 的量效关系。

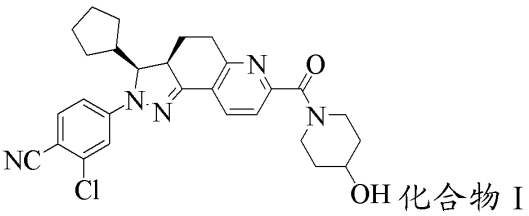
具体实施方式

本发明包括但不限于以下提供的实施例，其他能够达到本发明的

技术方案都属于本发明的保护范围。

实施例 1、化合物 I 的制备

2-氯-4-[(3*S*,3a*R*)-3-环戊基-7-(4-羟基哌啶-1-羰基)-3,3a,4,5-四氢-2*H*-吡唑并[3,4-*f*]喹啉-2-基]苯甲腈（本文将其称为“化合物 I”），其结构如下。



化合物 I

化合物 I 可以通过 WO2012022121A1 或 WO2014094664A1 中描述的方法制备，也可以使用其他合成方法制备。

实施例 2、本发明药物组合物的示范制剂

本发明实施例提供了本发明药物组合物部分制剂的实例，该制剂用于给予本发明药物组合物。应该注意的是，本发明所指制剂并不仅限于以下制剂，其他生物利用度≥50%的制剂手段都属于本发明请求保护的范围。

示范的片剂制剂如下：

处方 1：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的片剂

化合物 I（D_{90} 为 538 nm）	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	30 g
甘露醇	70 g
交联羧甲基纤维素钠	6 g
聚维酮 K30	2.15g
硬脂酸镁	2 g
二氧化硅	2 g
共制成	1000 片

处方工艺：

（1）将聚维酮 K30 配制成浓度为 5%的水溶液（w/w）作为粘合剂，备用。

（2）按处方量称取微晶纤维素 PH101、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠充分混匀，混合 15 分钟得混合物 1。

（3）量取相当于 0.5 g 的化合物 I 的纳米混悬液，加入上述混合物 1 中混匀，再加入聚维酮 K30 水溶液作为粘合剂制软材，过 24 目筛制湿颗粒。

（4）将湿颗粒于 55±5℃干燥 2~3 小时，控制颗粒水分<2.5%。

（5）将干燥后的颗粒过 24 目筛整粒。

（6）按处方量加入硬脂酸镁和二氧化硅，混合 15 分钟。

（7）压片，控制硬度 6~10 kg。

（8）包衣。

（9）包装，入库。

处方 2：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的片剂

化合物 I（D_{90} 为 4.0 μm）	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
十二烷基硫酸钠	5 g
微晶纤维素 PH101	40 g
乳糖一水合物	60 g
交联羧甲基纤维素钠	3.5 g
羟丙基纤维素	5 g
硬脂酸镁	2.0 g
二氧化硅	1.0 g
共制成	1000 片

处方 3：每片含有 2.5 mg 化合物 I 的片剂

化合物 I（D_{90} 为 4.0 μm）	2.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
十二烷基硫酸钠	25 g
微晶纤维素 PH101	40 g
乳糖一水合物	60 g
交联羧甲基纤维素钠	3.5 g
羟丙基纤维素	5 g
硬脂酸镁	2.0 g
二氧化硅	1.0 g
共制成	1000 片

处方工艺：

（1）原辅料分别过 30 目筛，备用。

（2)按处方量称取化合物 I、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素 PH101、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素充分混匀，混合 15 分钟，混匀。

（3）加入水制软材，过 24 目筛制湿颗粒。

（4）将湿颗粒于 55±5℃干燥 2~3 小时，控制颗粒水分<2.5%。

（5）将干燥后的颗粒过 24 目筛整粒。

（6）按处方量加入硬脂酸镁和二氧化硅，混合 15 分钟。

（7）压片，控制硬度 6~10 kg。

（8）包衣。

（9）包装，入库。

示范的胶囊剂制剂如下：

处方 1：每粒含有 0.1 mg 化合物 I 的胶囊

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.1 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交联羧甲基纤维素钠	6.0 g
聚维酮 K30	2.15 g
硬脂酸镁	2.0 g
二氧化硅	2.0 g
共制成	1000 粒

处方 2：每粒含有 0.25 mg 化合物 I 的胶囊

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交联羧甲基纤维素钠	6.0 g
聚维酮 K30	2.15 g
硬脂酸镁	2.0 g
二氧化硅	2.0 g
共制成	1000 粒

处方工艺：

（1）配制 5%聚维酮 K30 水溶液（w/w）作为粘合剂，备用。

（2）按处方量称取化合物 I、微晶纤维素 PH101、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠充分混匀，混合 15 分钟；测定水分。

（3）以 5%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材，过 24 目筛制湿颗粒。

（4）将湿颗粒于 55±5℃干燥 2~3 小时，控制颗粒水分＜2.5%。

（5）将干燥后的颗粒过 24 目筛整粒。

（6）按处方量加入硬脂酸镁和二氧化硅，混合 15 分钟。

（7）计算装量，称量，装入胶囊壳内。

（8）口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装，密封。

（9）入库。

处方 3：每粒含有 0.5 mg 化合物 I 的胶囊

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交联羧甲基纤维素钠	6.0 g
聚维酮 K30	2.15 g
硬脂酸镁	2.0 g
二氧化硅	2.0 g
共制成	1000 粒

处方 4：每粒含有 2.5 mg 化合物 I 的胶囊

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	2.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交联羧甲基纤维素钠	6.0 g
聚维酮 K30	2.15 g
硬脂酸镁	2.0 g
二氧化硅	2.0 g
共制成	1000 粒

处方 5：每粒含有 10 mg 化合物 I 的胶囊

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	10 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	30.0 g
甘露醇	70.0 g
交联羧甲基纤维素钠	6.0 g
聚维酮 K30	2.15 g
硬脂酸镁	2.0 g
二氧化硅	2.0 g
共制成	1000 粒

处方工艺：

（1）粘合剂溶液：配制 3-5%聚维酮 K30 水溶液（w/w）作为粘合剂，备用。

（2）混合：将微晶纤维素 PH101、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠过 30 目筛，将过筛好的辅料与化合物 I 转移到高剪切造粒机中，在 180-220 转/分的搅拌转速和 475-525 转/分的切割速度下干法混合 2-3 分钟。

（3）制粒：将粘合剂溶液在 5-7 分钟内加入步骤（2）的混合物料中，在 180-220 转/分的搅拌转速和 475-525 转/分的切割速度下制粒，再在 180-220 转/分的搅拌转速和 1800-2200 转/分的切割速度下制粒 0.5-1.5 分钟。

（4）干燥：将湿颗粒于 55±5℃条件下干燥，控制颗粒水分＜2.5%。

（5）整粒：将干燥好的的颗粒，加入 Fitz Mill 中，在转速 840-960 转/分条件下通过# 0033 筛。或采用其他能达同等效果的方法或设备进行整粒。

（6）总混：将硬脂酸镁和二氧化硅过 30 目筛，或其它相当于 30 目筛设备过筛。然后将二氧化硅加入到 V-混合器中，在 20 转/分的条件下混合 12 分钟。再加入硬脂酸镁，在 20 转/分的条件下混合 3 分钟。

（7）胶囊填充：用 MF-30 胶囊填充机将混合好的粉末进行填充。

（8）抛光：用胶囊抛光机将制备好胶囊进行抛光。

（9）包装和贴签：将制备好的胶囊装入 HDPE 瓶中，拧紧瓶盖，用电磁感应封口机进行封口。然后贴上标签。

处方 6：每粒含有 2.5mg 化合物 I 的胶囊

化合物 I（D_{90} 为 21.7 μm）	2.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	40.0 g
乳糖一水合物	60.0 g
交联羧甲基纤维素钠	3.0 g
硬脂酸镁	1.0 g
二氧化硅	1.0 g
共制成	1000 粒

处方工艺：

（1）原辅料均过 30 目筛，备用。

（2）混合：将化合物 I、微晶纤维素 PH101、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和二氧化硅混合 15 分钟，混匀。

（3）计算装量，装入胶囊壳内。

（4）口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装，密封。

（5）入库。

示范的自乳化药物传递系统(SEDDS)如下：

处方：

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

处方工艺：

将化合物 I 溶于乙醇中，之后加入 Kolliphor EL、Miglyol 812N 搅拌乳化形成混合物。

示范的软胶囊剂如下：

处方 1：每粒含有 0.25 mg 化合物 I 的软胶囊剂

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

处方 2：每粒含有 0.5 mg 化合物 I 的软胶囊剂

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

处方 3：每粒含有 1.0 mg 化合物 I 的软胶囊剂

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

处方工艺：

（1）将化合物 I、聚乙二醇 400、丙二醇搅拌，使溶解；

（2）压制成软胶囊。

（3）包装，入库。

示范的混悬剂剂如下：

处方 1：每 1mL 含有 0.25 mg 化合物 I 的混悬剂

化合物 I	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
甲基纤维素	5 g
加水至	1000mL
共制成	1000mL

处方工艺：

（1）将甲基纤维素溶解于约 80%处方量水中，备用；

（2）称取化合物 I，加入到上述溶液中，充分搅拌，使混悬。

（3）加水至 1000mL，充分搅拌，即可。

处方 2：每 1mL 含有 0.5 mg 化合物 I 的混悬剂

化合物 I	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
甲基纤维素	5 g
加水至	1000mL
共制成	1000mL

处方 3：每 1mL 含有 1.0 mg 化合物 I 的混悬剂

化合物 I	1.0 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
甲基纤维素	5 g
加水至	1000mL
共制成	1000mL

示范的乳剂如下：

处方 1：每 1mL 含有 0.25 mg 化合物 I 的乳剂

化合物 I	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
聚乙二醇 400	50 g
司盘 80	3 g
吐温 80	6 g
大豆油	50 g
单甘脂	10 g
加水至	1000 mL
共制成	1000 mL

处方工艺：

（1）水相制备：称取化合物 I、聚乙二醇 400 加热至 60℃，溶解，保温备用；

（2）油相制备：称取单甘脂、大豆油加热至 60℃，溶解，保温备用；

（3）将水相加入到油相中，60℃条件下搅拌，加入司盘 80 和吐温 80 乳化，60℃条件下搅拌，加水至 1000 mL，胶体磨研磨至均匀，即可。

处方 2：每 1mL 含有 0.5 mg 化合物 I 的乳剂

化合物 I	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
聚乙二醇 400	50 g
司盘 80	3 g
吐温 80	6 g
大豆油	50 g
单甘脂	10 g
加水至	1000 mL
共制成	1000 mL

处方 3：每 1mL 含有 1.0 mg 化合物 I 的乳剂

化合物 I	1.0 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
聚乙二醇 400	50 g
司盘 80	3 g
吐温 80	6 g
大豆油	50 g
单甘脂	10 g
加水至	1000 mL
共制成	1000 mL

示范的滴丸剂如下：

处方 1：每粒含有 0.1 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.1 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共制成	1000 粒

处方 2：每粒含有 0.25 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共制成	1000 粒

处方 3：每粒含有 0.5 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共制成	1000 粒

处方 4：每粒含有 1.0 mg 化合物 I 的滴丸

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	1.0 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
聚乙二醇 4000	60.0 g
聚乙二醇 6000	30.0 g
共制成	1000 粒

处方工艺：

（1）按处方称取化合物 I、聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000，备用。

（2）将聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000，在 80℃水浴熔融；加入化合物 I，保温并搅拌使溶解，保温，备用。

（3）在 80℃保温条件下，将熔化的药液滴入到冷凝的二甲基硅油中，使之冷凝固化成丸。

（4）取出，沥干，采用聚乙烯瓶密封包装。

示范的口溶片如下：

处方 1：每片含有 0.25 mg 化合物 I 的口溶片

化合物 I	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	10g
甘露醇	80g
交联羧甲基纤维素钠	10g
水	适量
硬脂酸镁	1.0g
二氧化硅	1.0g
共制成	1000 片

处方工艺：

（1）称取化合物 I、微晶纤维素 PH101、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠，混合均匀，备用；

（2）加水制粒，干燥。

（3）加入硬脂酸镁和二氧化硅，混合均匀。

（4）压片。

（5）包衣，包装。

处方 2：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的口溶片

化合物 I	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	10g
甘露醇	80g
交联羧甲基纤维素钠	10g
水	适量
硬脂酸镁	1.0g
二氧化硅	1.0g
共制成	1000 片

处方 3：每片含有 1.0 mg 化合物 I 的口溶片

化合物 I	1.0 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	10g
甘露醇	80g
交联羧甲基纤维素钠	10g
水	适量
硬脂酸镁	1.0g
二氧化硅	1.0g
共制成	1000 片

示范的缓释片如下：

处方 1：每片含有 0.25 mg 化合物 I 的缓释片

化合物 I	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	20g
乳糖	70g
羟丙甲纤维素	40g
聚维酮 K30	6g
硬脂酸镁	1.0g
二氧化硅	1.0g
共制成	1000 片

处方工艺：

（1）称取化合物 I 及辅料，备用；

（2）混合 15 分钟，使之混合均匀。

（3）压片。

（4）包衣，包装。

处方 2：每片含有 0.5 mg 化合物 I 的缓释片

化合物 I	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	20g
乳糖	70g
羟丙甲纤维素	40g
聚维酮 K30	6g
硬脂酸镁	1.0g
二氧化硅	1.0g
共制成	1000 片

处方 3：每片含有 1.0 mg 化合物 I 的缓释片

化合物 I	1.0 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
微晶纤维素 PH101	20g
乳糖	70g
羟丙甲纤维素	40g
聚维酮 K30	6g
硬脂酸镁	1.0g
二氧化硅	1.0g
共制成	1000 片

示范的微囊如下：

处方 1：每 1g 含有 0.25mg 化合物 I 的微囊

化合物 I	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
硬脂酸	900g
10%乙基纤维素乙醇溶液	1000mL
95%乙醇	适量
共制成	1000g

处方工艺：

（1）称取硬脂酸，水浴熔化，备用；

（2）称取化合物 I、10%乙基纤维素乙醇溶液，搅拌溶解。

（3）加入适量乙醇后，再加入到已经熔化的硬脂酸中，水浴继续加热，成均匀液体。

（4）喷雾，冷却，沉降。

（5）收集。

处方 2：每 1g 含有 0. 5mg 化合物 I 的微囊

化合物 I	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
硬脂酸	900g
10%乙基纤维素乙醇溶液	1000mL
95%乙醇	适量
共制成	1000g

处方 3：每 1g 含有 1.0mg 化合物 I 的微囊

化合物 I	1.0 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
硬脂酸	900g
10%乙基纤维素乙醇溶液	1000mL
95%乙醇	适量
共制成	1000g

示范的脂质体如下：

处方 1：每 1mL 含有 0.25mg 化合物 I 的脂质体

化合物 I	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
大豆卵磷脂	20g
胆固醇	5g
聚乙二醇 400	100mL
乙醇	适量
共制成	1000mL

处方工艺：

（1）称取大豆卵磷脂和胆固醇，用乙醇适量溶解；

（2）称取化合物 I、聚乙二醇 400，超生溶解，加水至 800mL。

（3）将磷脂乙醇溶液缓慢注入含药溶液中，于 55℃恒温搅拌，乙醇除尽，加水至 1000mL，即可。

示范的胶束如下：

处方 1：每 1mL 含有 0.25mg 化合物 I 的胶束

化合物 I	0.25g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
大豆卵磷脂	10g
乙醇	100g
聚乙二醇 400	50g
加水至	1000mL
共制成	1000mL

处方工艺：

（1）称取化合物 I、大豆卵磷脂，聚乙二醇 400，加乙醇溶解。

（2）加水稀释至 1000mL，即可。

示范的溶液剂如下：

处方 1：每 5 mL 含有 0.1 mg 化合物 I 的溶液剂

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.1 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
十二烷基硫酸钠	1.0 g
依地酸二钠	1.0 g
柠檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共制成	1000 支

处方 2：每 5 mL 含有 0.25 mg 化合物 I 的溶液剂

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.25 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
十二烷基硫酸钠	2.5 g
依地酸二钠	1.0 g
柠檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共制成	1000 支

处方 3：每 5 mL 含有 0.5 mg 化合物 I 的溶液剂

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	0.5 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
十二烷基硫酸钠	5.0 g
依地酸二钠	1.0 g
柠檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共制成	1000 支

处方 4：每 5mL 含有 1.0 mg 化合物 I 的溶液剂

化合物 I（D_{90} 为 5 μm）	1.0 g（按 $C_{28}H_{30}ClN_5O_2$ 计）
十二烷基硫酸钠	10.0 g
依地酸二钠	1.0 g
柠檬酸	2.0 g
阿司帕坦	5.0 g
注射用水	加至 5000 mL
共制成	1000 支

处方工艺：

（1）按处方称取化合物 I、辅料，备用。

（2）将十二烷基硫酸钠溶解于适量注射用水中，加入化合物 I，搅拌，使溶解，加入依地酸二钠、柠檬酸和阿司帕坦，溶解，备用。

（3）滤过，灭菌。

（4）灌装，每支 5 mL。

（5）包装。

实施例 3、粒度对吸收的影响考察

实施例 3-1、粒度对吸收的影响考察

比较不同粒度分布 D_{90} 的化合物 I 和化合物 I 的制剂在 SD 雄性大鼠体内的吸收情况。

供试品：化合物 I 采用 WO2014094664A1 中实施例 1 描述的方法制备，通过粉碎得到不同粒度分布 D_{90} 的化合物 I，粒度分布 D_{90} 分别为 538 nm、3.8 μm、21.7 μm、41.5 μm、71.6 μm，实验前分别用 0.5%MC 混悬，配制 1 mg/mL 的混悬液。

溶液剂：5%DMSO+95%（6% HP-ß-CD 溶液）。

固体分散体：化合物 I:聚维酮 K30=1:8（w/w）。

SD 大鼠以 1.0 mg/kg 的剂量单次灌胃给药各供试品，采血时间点为：给药前和给药后 30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

静推给药化合物 I 用 5%DMSO+95%（6%HP-ß-CD 溶液）溶解制备溶液剂，SD 大鼠以 2 mg/kg 的剂量静推给药，采血时间点为：给药前和给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h。

大鼠血液采集：固定动物，每个时间点前 10 min 用水浴锅加热尾部，通过尾静脉采集 100 μL 左右的血液，血液采集后放置到含有肝素钠抗凝管中。血液样品在 4 ℃条件下 8000 rpm 离心 6 min 得到血浆样品，血浆必需在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在-80 ℃冰箱内。

样品分析方法：从冰箱中取 50 μL 血浆样品至离心管中；加入 100 μL 水和 400 μL MTBE 内标溶液（50 ng/mL），混匀；涡旋 10 分钟后，离心 10 分钟（4000 转/分钟）；移取 300 μL 上清到另一离心管，氮气吹干；用 200 μL 甲醇:水（1:1）复溶，20 μL 进样，进行 LC-MS/MS 测定；

数据处理方法：受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算），PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.3 软件 NCA 计算。

实验结果与结论:

表 1 不同粒度的化合物 I 在 SD 雄性大鼠体内的吸收

供试品	AUC_{INF}（ng*h/mL）	BA%
溶液剂	1276	81.6
固体分散体	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

备注:溶液剂,静脉推注给药 2.0 mg/kg,AUC_{INF} 为 3126 ng*h/mL。

结论:由上表可见,化合物 I 的粒度越小,生物利用度越高。化合物 I 的粒度为 21.7 μm 时,生物利用度达到 54.6%,能够满足临床需要。

实施例 3-2、粒度对吸收的影响考察

供试品:粒度分布 D_{90} 为 5 μm 的化合物 I,实验前用 0.5%MC 混悬,配制 0.25 mg/mL 的混悬液。

动物:Beagle 犬,3 条。

实验方法:

给药及血样采集:

(1)所有动物给药前禁食 12 h 以上,药后 4 h 给食,给药前后实验过程中自由饮水。单次灌胃给药(0.5 mg/kg):于给药前(t=0)及给药后 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,由小隐静脉采血 200 μL,置于烘干的肝素化试管中(0.1%肝素钠生理盐水)。

(2)血浆制备:上述全血样品低速离心(8000 转/分,6 min,4 ℃)分离血浆(全血采集后置于移动冰箱内,0-4℃左右,在 30 分钟内完成血浆的分离),分离后的血浆避光保存于-70℃(或以下)冰箱内等待分析。

样品分析方法:

从冰箱中取 50 μL 血浆样品至离心管中;加入 100 μL H_2O 和 400 μL

MTBE 内标溶液（50 ng/mL），混匀；涡旋 10 分钟后，离心 5 分钟（12000 转/分钟）；移取 300 μL 上清到另一离心管，氮气吹干；用 200 μL 甲醇:水（1:1）复溶，20 μL 进样，进行 LC-MS/MS 测定。

数据处理方法：

受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算），PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.3 软件 NCA 计算。

实验结果：

表 2 犬的吸收

供试品	剂量（mg/kg）	$AUC_{0-\infty}$（ng*h/mL）	BA%
D_{90}=5 μm 化合物 I	0.5	506	57.4

备注：溶液剂，静脉推注给药 1.0 mg/kg，AUC_{INF} 为 1762 ng*h/mL。

实施例 3-3、辅料对吸收无影响

参考实施例 3-1 实验方法，将实施例 2 制备的胶囊处方 6，加入水制备混悬液，浓度 0.1 mg/ml，SD 大鼠以 10 ml/kg 的给药体积单次灌胃给药，实际给药剂量是 0.95 mg/kg。

AUC_{INF} 为 821 ng*h/mL（溶液剂，静脉推注给药 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 为 3126 ng*h/mL），生物利用度为 52.5%。

实施例 3-4、粒度对吸收的影响考察

供试品：

实施例 2 制备的胶囊处方 5，10 mg/粒。

溶液剂：5%DMSO+95%（6% HP-ß-CD 溶液）。

动物：Beagle 犬，4 条。

实验方法：

给药及血样采集：

（1）胶囊给药：所有动物给药前禁食 12 h 以上，药后 4 h 给食，给药前后实验过程中自由饮水。Beagle 犬单次口服给予实施例 2 胶囊剂处方 5（每只 2 粒，规格 10 mg/粒），于给药前 0 h 和给药后 0.17、0.50、0.75、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12 和 24 h 经小隐静脉取血 200 μL，将全血样品置于烘干的肝素化试管中（0.1%肝素钠生理盐水）。

（2）血浆制备：上述全血样品低速离心（8000 转/分，6 min，4 ℃）分离血浆（全血采集后置于移动冰箱内，0-4 ℃左右，需要在 30 min 内完成血浆的分离），分离后的血浆避光保存于-70 °C（或以下）冰箱内等待分析。

样品分析方法：

从冰箱中取 50 μL 血浆样品至离心管中；加入 100 μL H_2O 和 400 μL MTBE 内标溶液（50 ng/mL），混匀；涡旋 10 分钟后，离心 5 分钟（12000 转/分钟）；移取 300 μL 上清到另一离心管，氮气吹干；用 200 μL 甲醇:水（1:1）复溶，20 μL 进样，进行 LC-MS/MS 测定。

数据处理方法：

受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算），PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.3 软件 NCA 计算。

实验结果：

表 3 胶囊在犬体内的吸收

供试品	剂量（mg/kg）	$AUC_{0-\infty}$（ng*h/mL）	BA%
胶囊 5	2.67	2361	50.2
胶囊 5	2.63	2611	56.3
胶囊 5	2.63	2314	49.9
胶囊 5	2.78	3349	68.4
平均	2.67	2659	56.5

备注：溶液剂，静脉推注给药 1.0 mg/kg，AUC_{INF} 为 1762 ng*h/mL。

实施例 3-5、粒度对吸收的影响考察

供试品：实施例 2 制备的胶囊处方 6，2.5 mg/粒。

动物：Beagle 犬，4 条。

Beagle 犬口服给予实施例 2 胶囊剂处方 6（每只 1 粒，规格 2.5 mg/粒），参照实施例 3-3 试验方法进行实验。

表 4 胶囊在犬体内的吸收

供试品	剂量（mg/kg）	$AUC_{0-\infty}$（ng*h/mL）	BA%
胶囊 6	0.23	239	59.0

备注：溶液剂，静脉推注给药 1.0 mg/kg，AUC_{INF} 为 1762 ng*h/mL。

实施例 4、表面活性剂对吸收的影响考察

实施例 4-1、表面活性剂对吸收的影响考察

供试品：化合物 I 与表面活性剂以 1：5、1：10、1：20 的比例配制浓度为 1 mg/mL 混悬液。

SD 大鼠以 1.0 mg/kg 的剂量单次灌胃给药各供试品，采血时间点为：给药前和给药后 30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

大鼠血液采集：固定动物，每个时间点前 10 min 用水浴锅加热尾部，通过尾静脉采集 100 μL 左右的血液，血液采集后放置到含有肝素钠抗凝管中。血液样品在 4 ℃条件下 8000 rpm 离心 6 min 得到血浆样品，血浆必需在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在-80 ℃冰箱内。

样品分析方法：从冰箱中取 50 μL 血浆样品至离心管中；加入 100 μL 水和 400 μL MTBE 内标溶液（50 ng/mL），混匀；涡旋 10 分钟后，离心 5 分钟（12000 转/分钟）；移取 300 μL 上清到另一离心管，氮气吹干；用 200 μL 甲醇:水（1:1）复溶，20 μL 进样，进行 LC-MS/MS 测定；

数据处理方法：受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算），PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.3 软件 NCA 计算。

实验结果：

表 5 表面活性剂对吸收的影响考察（化合物 I 与表面活性剂的比例 1：10）

表面活性剂	剂量（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
十二烷基磺酸钠	0.99	831	53.7
十二烷基硫酸钠	1.01	964	61.1
硬脂酸聚羟氧（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
羟丙纤维素	0.92	535	37.2
羟丙甲纤维素	0.91	483	33.6
Kolliphor HS15	0.99	536	34.6
胆酸	0.96	701	46.7
苯扎氯铵	0.83	768	59.2
羟丙基-β-环糊精	0.91	350	24.6

备注：溶液剂，静脉推注给药 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 为 3126 ng*h/mL。

表 6 表面活性剂对吸收的影响考察（化合物 I 与表面活性剂的比例 1：20）

表面活性剂	剂量（mg/kg）	AUC_{INF}（ng*h/mL）	BA%
苯扎氯铵	0.93	1402	96.5
十二烷基磺酸钠	0.98	953	62.2
十二烷基硫酸钠	0.93	1297	89.2

备注：溶液剂，静脉推注给药 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 为 3126 ng*h/mL。

表 7 表面活性剂对吸收的影响考察（化合物 I 与表面活性剂的比例 1：5）

比例	表面活性剂	剂量（mg/kg）	AUC_{INF}（ng*h/mL）	BA%
1：5	苯扎氯铵	0.80	855	68.4
1：5	十二烷基磺酸钠	0.96	968	64.5

备注：溶液剂，静脉推注给药 2.0 mg/kg，AUC_{INF} 为 3126 ng*h/mL。

实施例 4-2、表面活性剂对吸收的影响考察

供试品：实施例 2 制备的片剂处方 3，2.5 mg/片。

溶液剂：5%DMSO+95%（6% HP-ß-CD 溶液），IV 给药。

动物：Beagle 犬，8 条，每组各 4 条。

实验方法：

给药及血样采集：

（1）胶囊给药：所有动物给药前禁食 12 h 以上，药后 4 h 给食，给药前后实验过程中自由饮水。Beagle 犬口服给予实施例 2 片剂（每只 2 片，规格 2.5 mg/片），于给药后 30 min、45min，1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h 经小隐静脉取血 200 μL，置于烘干的 K2EDTA 化试管。

IV 组：于给药后 5 min、15min，30 min，1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h 取血。

（2）血浆制备：上述全血样品低速离心（8000 转/分，6 min，4 ℃）分离血浆（全血采集后置于移动冰箱内，0-4 ℃左右，需要在 30 min 内完成血浆的分离），分离后的血浆避光保存于-70 °C（或以下）冰箱内等待分析。

样品分析方法：

从冰箱中取 50 μL 血浆样品至离心管中；加入 100 μL H_2O 和 400 μL MTBE 内标溶液（50 ng/mL），混匀；涡旋 10 分钟后，离心 5 分钟（12000 转/分钟）；移取 300 μL 上清到另一离心管，氮气吹干；用 200 μL 甲醇:水（1:1）复溶，10 μL 进样，进行 LC-MS/MS 测定。

数据处理方法：

受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel

计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算），PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.3 软件 NCA 计算。

实验结果：

表 8 犬的体内吸收

制剂	剂量（mg/kg）	AUC_{INF}（ng*h/mL）	F%
片剂 3	0.59	1100	77.4
IV 组	0.6	1445	NA

实施例 4-3、表面活性剂对吸收的影响考察

供试品：

自乳化药物传递系统(SEDDS):化合物 I:乙醇:Kolliphor EL:Miglyol 812N =10mg:1g:5g:4g。

溶液剂：5%DMSO+95%（6% HP-ß-CD 溶液）。

SD 大鼠以 1.0 mg/kg 的剂量单次灌胃给药供试品，采血时间点为：给药前和给药后 30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h。

静推给药化合物 I 用 5%DMSO+95%（6%HP-ß-CD 溶液）溶解制备溶液剂，SD 大鼠以 2 mg/kg 的剂量静推给药，采血时间点为：给药前和给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h。

大鼠血液采集：固定动物，每个时间点前 10 min 用水浴锅加热尾部，通过尾静脉采集 100 μL 左右的血液，血液采集后放置到含有肝素钠抗凝管中。血液样品在 4 ℃条件下 8000 rpm 离心 6 min 得到血浆样品，血浆必需在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在-80 ℃冰箱内。

样品分析方法：从冰箱中取 50 μL 血浆样品至离心管中；加入 100 μL 水和 400 μL MTBE 内标溶液（50 ng/mL），混匀；涡旋 10 分钟后，离心 5 分钟（12000 转/分钟）；移取 300 μL 上清到另一离心管，氮气吹干；用 200 μL 甲醇:水（1:1）复溶，20 μL 进样，进行 LC-MS/MS 测定；

数据处理方法：受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算），PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.3 软件 NCA 计

算。

实验结果与结论:

大鼠口服本发明自乳化药物传递系统药物，AUC_{INF} 为 1297 ng*h/mL(溶液剂,静脉推注给药 2.0 mg/kg,AUC_{INF} 为 3126 ng*h/mL),生物利用度为 83.0%。

实施例 5、SD 大鼠灌胃给药 13 周和 4 周恢复期的毒性及药代动力学实验

供试品: 化合物 I 固体分散体(化合物 I 和 PVPK30=1:8(w/w))

实验动物: SD 大鼠，SPF 级

实验方法:

220 只 SD 大鼠用于本实验。化合物 I 组分高、中、低 3 个剂量组，给药剂量分别为: 雄性动物给予剂量为 3、9 和 30 mg/kg/day 的供试品溶液，雌性动物给予剂量为 1、3 和 10 mg/kg/day 的供试品溶液，每组每性别各 20 只大鼠。空白对照组给予纯化水，雌雄各 20 只。临床检验血样采集前及计划剖检前，动物过夜禁食。

另外，化合物 I 组每组雌雄各 9 只，空白对照组雌雄各 3 只用于评估化合物 I 的毒代动力学特征。

实验结果和结论:

表 9 SD 大鼠灌胃给药 13 周血钾(K^+)及 AUC_{0-24h}

性别	剂量 (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。

由上述实验结果可见，雄性动物无可见有害作用水平（NOAEL）为 30 mg/kg/day，雌性动物 NOAEL 为 10 mg/kg/day，相应的 AUC_{0-24h} 分别为 49900 ng*h/mL 和 43600 ng*h/mL，此 AUC 下大鼠血钾水平未见明显异常。

实施例 6、高盐诱导盐敏感大鼠肾脏损伤模型药效实验

实验动物：雄性 Dahl/ss 大鼠。

供试品及配制：

化合物 I 的固体分散体（化合物 I:PVPK30 =1:8 (w/w)）：化合物 I 的固体分散体用适量的灭菌注射用水配制浓度为 0.03、0.10、0.30、1.00 mg/mL 的混悬液，每天临用前配制。

Dahl/ss 大鼠根据给药前检测血压随机分为 6 组：正常对照组（n=10），模型组（4%NaCl，n=12），化合物 I 治疗组，4 组：0.3 mg/kg/day 剂量组（n=11）、1 mg/kg/day 剂量组（n=11）、3 mg/kg/day 剂量组（n=11）、10 mg/kg/day 剂量组（n=11），n 为大鼠只数。

实验方法：

采用含 4%NaCl 的 AIN-93G 试验动物饲料诱导 Dahl/ss 大鼠高血压肾病模型评价化合物 I 的体内药效活性。

在实验开始前 1 周，采用夹尾法血压检测方法进行两次血压监测，使大鼠适应血压监测操作。实验开始前监测血压一次，作为实验给药前的基础血压值。大鼠根据给药前检测血压随机分组。第二天开始造模，将含 4%NaCl 的 AIN-93G 试验动物饲料用做饲料，动物自由进食和饮水，持续 42 天。

正常对照组给予 AIN-93G 饲料，模型组及化合物 I 治疗组的各剂量组给予含 4%NaCl 的 AIN-93G 饲料。

化合物 I 治疗组分别给予本发明化合物 I 0.3、1、3、10 mg/kg/day，每天灌胃给药两次，每次灌胃体积为 5 mL/kg。模型组与正常对照组给予等量的灭菌注射用水。

血压（收缩压 systolic blood pressure，简称 SBP）检测：每周测量 1 次血压，连续 6 周，分析各组血压变化情况。

肾脏、心脏病理检测：试验结束后，无痛方式处死大鼠，摘取双侧肾脏、心脏。肾脏用苏木精-伊红（HE）染色，评价肾脏损伤；心脏测量心脏左心室壁厚度，评价心脏损伤。

试验结束前，尾静脉采血收集各组大鼠单次给药前（0 h）及给药后 1、2、4、6、8、10、24 h 血样，将血样置于低温高速离心机中，4℃，8000 rpm，离心 6 min，取血浆保存于-80℃直到检测血浆中药物浓度。

实验结果与结论:

根据药效模型实验结果，以血压（SBP）或尿白蛋白肌酐比（UACR）与 AUC_{0-24} 作曲线，如图 1、图 2。

从 SBP 或 UACR 与 AUC_{0-24} 曲线可见，AUC_{0-24} 约 100 ng*h/mL 时曲线出现拐点且趋于平稳，SBP 和 UACR 均显著下降，显示有药效，可认为 AUC_{0-24} 约 100 ng*h/mL 时已起效。

实施例 7、健康志愿者中单剂量给药的安全性、耐受性和药代动力学研究

健康志愿者，剂量分别为 0.5 mg（1 个 0.5 mg 胶囊）、1.0 mg（2 个 0.5 mg 胶囊）、2.5 mg（1 个 2.5 mg 胶囊）、10 mg（1 个 10 mg 胶囊）、30 mg（3 个 10 mg 胶囊），共 5 组，每组 8 人，给药一次。

本实验所用胶囊均为实施例 2 制备的胶囊，0.5 mg 胶囊为胶囊 3，2.5 mg 胶囊为胶囊 4，10 mg 胶囊为胶囊 5。

收集血浆样本，测定血药浓度，采用非房室模型分析药代动力学的参数；收集血清样本，测定血钾浓度。

实验结果:

健康志愿者 0.5-30 mg/天剂量组，化合物 I 的 AUC_{0-24h} 为 162.5-5016 ng*h/mL，$T_{1/2}$ 约 60 h，均未出现血钾升高。

表 10 血浆药物动力学结果

药物动力学参数	给药剂量				
	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

实施例 8、健康志愿者中多剂量给药的安全性、耐受性和药代动力学研究

健康志愿者，剂量分别为 2.5 mg/天（每次 1 个 2.5 mg 胶囊）、5.0

mg/天（每次 2 个 2.5 mg 胶囊），共 2 组，每组 6 人，每天给药一次，连续 14 天。本实验所用胶囊均为实施例 2 制备的胶囊 4。

收集血浆样本，测定血药浓度，采用非房室模型分析药代动力学的参数；收集血清样本，测定血钾浓度。

实验结果：

健康受试者，以 2.5 mg/天的剂量多次给药，平均稳态 AUC_{tau} 为 2865±821 ng*h/mL，均未出现血钾升高。

健康受试者，以 5.0 mg/天的剂量多次给药，平均稳态 AUC_{tau} 为 6376±1028 ng*h/mL，有 3 名受试者出现一过性血钾升高现象。

实施例 9、慢性肾病患者中的安全性、药代动力学和有效性研究

入选本实验例的患者为慢性肾病患者，主要表现为肾功能衰竭、蛋白尿、急性肾损伤、肾小球肾炎、肾囊肿、尿频、肾结石、尿路梗塞等，入组患者还患有其他疾病或并发症，如糖尿病、高血脂症、高胆固醇血症、高血压、外周血管疾病、冠状动脉疾病等。

入组患者在服用本临床试验药物前，服用其他治疗药物的继续服用，如血管紧张素转换酶抑制剂，赖诺普利、苯那普利、依那普利、马来酸依那普利；血管紧张素 II 受体阻滞剂，如缬沙坦、氯沙坦；钙通道拮抗剂，如氨氯地平、硝苯地平；利尿剂，如呋塞米；β 受体阻滞剂，如琥珀酸美托洛尔、酒石酸美托洛尔、卡维地洛、阿替洛尔；降脂药，如辛伐他汀、阿托伐他汀、非诺贝特、普伐他汀、瑞舒伐他汀。

本实验例，给药本发明药物组合物的剂量以化合物 I 的量计，剂量分别为 0.5 mg/天（每次 1 个 0.5 mg 胶囊）、2.5 mg/天（每次 1 个 2.5 mg 胶囊），共 2 组，0.5 mg/天组 6 人，2.5 mg/天组 6 人，每天给药一次，连续 56 天。本实验所用胶囊均为实施例 2 制备的胶囊，0.5 mg 胶囊为胶囊 3，2.5 mg 胶囊为胶囊 4。

收集血浆样本，测定血药浓度，采用非房室模型分析药代动力学的参数；收集血清样本，测定血钾浓度。

实验结果：

慢性肾病患者以 0.5 mg/天的剂量多次给药，平均稳态 AUC_{tau} 为 652.5±232.2 ng*h/mL，受试者没有出现血钾升高。

慢性肾病患者以 2.5 mg/天的剂量多次给药，有 1 名受试者出现轻度血钾升高，患者安全的平均稳态 AUC_{tau} 为 2613 ± 280 ng*h/mL。

慢性肾病患者，以 0.5 mg/天或 2.5 mg/天的剂量多次给药，表现出明显的降低血压和降低尿白蛋白肌酐比（UACR）的作用，在第 8 周，UACR 分别降低了 58.9%和 50.7%，本发明药物组合物表现出明显的肾脏保护作用。

慢性肾病患者，以 0.5 mg/天剂量给药一天，受试者的稳态 AUC_{tau} ≥ 105.6 ng*h/mL。UACR 相对于基线值降低≥30.5%，显示有效。

表 11 血浆药代动力学结果

药物动力学参数	给药剂量（mg）								
AUC_{tau}（ng*h/mL）	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.5	1.0	2.0	2.5
AUC_{tau} 测量值	/	/	/	/	/	652.5	/	/	2613
AUC_{tau} 预测值	130.5	195.8	261	326.3	391.5	/	1305	2610	3262.5

慢性肾病患者服用本发明药物组合物，化合物 I 的 AUC_{tau} 为 188 ng*h/mL 至 3173 ng*h/mL，表现出很好的药效活性，而且没有出现血钾升高，满足了安全有效的临床需求。