

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(10) 国际公布号

WO 2021/052441 A1

(43) 国际公布日

2021 年 3 月 25 日 (25.03.2021)

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/216 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2020/116023

(22) 国际申请日:

2020 年 9 月 18 日 (18.09.2020)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201910890853.X 2019年9月20日 (20.09.2019) CN

202010901984.6 2020年9月1日 (01.09.2020) CN

(71) 申请人: 深圳信立泰药业股份有限公司  
(SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO.  
LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区  
深南大道6009号车公庙绿景广场主楼37  
层, Guangdong 518040 (CN)。

(72) 发明人: 孙晶超(SUN, Jingchao); 中国广东省深圳  
市福田区深南大道6009号车公庙绿景广  
场主楼37层, Guangdong 518040 (CN)。 景小  
龙(JING, Xiaolong); 中国广东省深圳市福田

区深南大道6009号车公庙绿景广场主楼  
37层, Guangdong 518040 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家  
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,  
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,  
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,  
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区  
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,  
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: USES OF COMPLEX OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST METABOLITE AND NEP INHIBITOR IN  
TREATING HEART FAILURE

(54) 发明名称: 血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物治疗心衰的用途

| CC                         |          | AA 表1 心力衰竭的分类和诊断标准 |                                              | BB    |                                              |
|----------------------------|----------|--------------------|----------------------------------------------|-------|----------------------------------------------|
| 诊断标准                       |          | HFrEF              |                                              | HFpEF |                                              |
| 1                          | 症状和/或体征  | DD                 | 症状和/或体征                                      | DD    | 症状和/或体征                                      |
| 2                          | LVEF<40% | EE                 | LVEF 40%~49%                                 | EE    | LVEF≥50%                                     |
| 3                          |          | EE                 | 利尿剂升高,并符合以下至少1条:(1)左心室肥厚和/或左心室扩大,(2)心脏舒张功能异常 | EE    | 利尿剂升高,并符合以下至少1条:(1)左心室肥厚和/或左心室扩大,(2)心脏舒张功能异常 |
| 备注:随机临床试验主要纳入此类型患者,有效的治疗已得 |          |                    |                                              |       |                                              |
| FF                         | 确诊       | GG                 | 临床特征、病理生理学、治疗和预后尚不清楚,单列此组有利于对其开展相关研究         | HH    | 需要排除患者症状是由非心脏疾病引起的,有效的治疗尚未明确                 |

注:1.HFrEF为射血分数降低的心力衰竭,HFmrEF为射血分数中间值的心力衰竭,HSpEF为射血分数保留的心力衰竭,LVEF为左心室射血分数;利尿剂升高为血浆利钠肽(BNP)>35 ng/L和/或N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)>125 ng/L;心脏舒张功能异常指经超声心动图诊断和评估中的舒张期心动图部分

图 1

AA Table 1  
BB Categories of heart failure and diagnostic criteria  
CC Diagnostic criteria  
DD Symptoms and/or signs  
EE Natriuretic peptide elevated and at least one of the following is satisfied: (1) left ventricular hypertrophy and/or left atrium enlargement, and (2) diastolic dysfunction  
FF Remarks  
GG Randomized clinical trials, this type of patients is included primarily, and an effective treatment has been proven  
HH Clinical features, pathophysiology, treatment and prognosis for this type of patients, and the separated listing of this group facilitates relevant research to be carried out  
II Patients whose symptoms are induced by non-heart diseases, and an effective treatment remains unclear  
JJ Note: HFrEF is heart failure with reduced ejection fraction, HFmrEF is heart failure with medium ejection fraction, HFpEF is heart failure with preserved ejection fraction, LVEF is left ventricular ejection fraction; natriuretic peptide elevated is natriuretic peptide type B (BNP) > 35 ng/L and/or N-terminal pro-natriuretic peptide type B (NT-proBNP) > 125 ng/L, and, see transthoracic echocardiograph part in diagnosis and assessment of heart failure for diastolic dysfunction indicators

(57) Abstract: Uses of a complex of an angiotensin II receptor antagonist metabolite and a NEP inhibitor in treating heart failure, specifically related are uses of the complex in preparing a medicament for use in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

(57) 摘要: 血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物治疗心衰的用途, 具体涉及所述复合物在制备用于射血分数降低的心衰(HFrEF)的药物用途。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物治疗心衰的用途

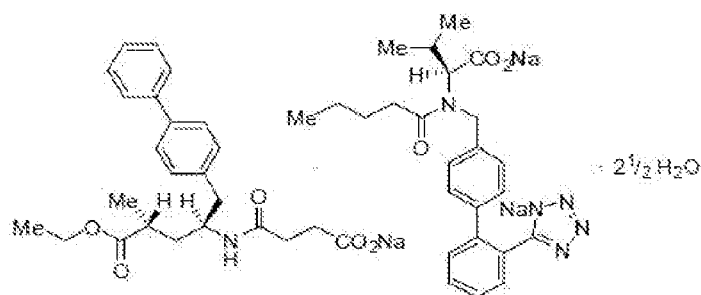
## 技术领域

本发明属于药物应用技术领域，涉及血管紧张素 II 受体拮抗剂代谢产物与 NEP 抑制剂的复合物的新心衰用途，具体涉及所述复合物在制备用于射血分数降低的心衰的药物用途。

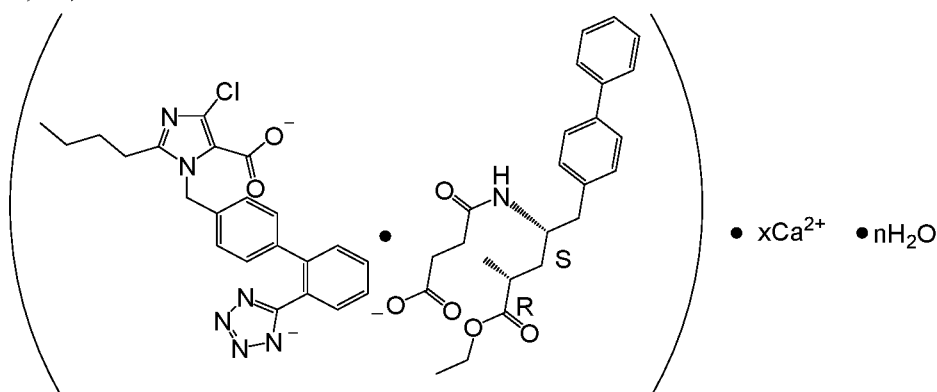
## 背景技术

心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段，死亡率和再住院率居高不下。发达国家的心衰患病率为 1.5%~2.0%，≥70 岁人群患病率≥10%。2003 年的流行病学调查显示，我国 35~74 岁成人心衰患病率为 0.9%。我国人口老龄化加剧，冠心病、高血压、糖尿病、肥胖等慢性病的发病呈上升趋势，医疗水平的提高使心脏疾病患者生存期延长，导致我国心衰患病率呈持续升高趋势。对国内 10714 例住院心衰患者的调查显示：1980、1990、2000 年心衰患者住院期间病死率分别为 15.4%、12.3%和 6.2%，主要死亡原因依次为左心衰竭(59%)、心律失常(13%)和心脏性猝死(13%)。China-HF 研究显示，住院心衰患者的病死率为 4.1%。

WO2007056546A1 公开了一种缬沙坦（Valsartan）-沙库匹曲（Sacubitril）的钠盐复合物（LCZ696）及其制备方法，于 2017 年在中国获批上市，商品名：诺欣妥<sup>®</sup>，用于心力衰竭。其分子结构单元如下：



另外，WO2017125031A1 公开了一系列由血管紧张素受体拮抗剂代谢产物（EXP3174）与 NEP 抑制剂（Sacubitril）的复合物，且对射血分数保留的心力衰竭 HFpEF 表现一定效果，其分子结构单元如下：



可知，寻找一种针对射血分数降低的心衰具有好的治疗效果的针对性药物至关重要。

## 发明内容

鉴于现有技术存在的技术问题，本发明提供了血管紧张素 II 受体拮抗剂代谢产物与 NEP 抑制剂的复合物（或者称之为“超分子络合物”）在制备用于射血分数降低的心衰的药物用途，所述复合物的结构单元如下：

(aEXP3174·bAHU377) ·xCa·nA。

具体地，所述射血分数降低的心衰是指《中国心力衰竭诊断和治疗指南》2018-心力衰竭的分类和诊断标准表 1 所定义的 HF<sub>r</sub>EF。

作为本发明的一种优选技术方案，所述药物是指应用于患有所述射血分数降低的心衰的患者；根据本发明的实验结果及前体药物的应用量推算，所述药物的单剂量形式是指以 (aEXP3174·bAHU377) 的总质量计约含有 60 毫克和 500 毫克之间的所述复合物，包括但不限于 60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、500mg。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述药物的单剂量形式含有 60、120、180、240、300、360、420、480 毫克的所述复合物。

在一种实施方案中，单剂量形式是指日剂量形式，给予患者含有 60 毫克/天至 500 毫克/天的所述复合物，所述给药次数包括但不限于 1 天 1 次，1 天 2 次，1 天 3 次，1 天 4 次等。所述剂量是指药物应用的起始剂量或者维持剂量，在高血压的应用中，通常起始剂量低于维持剂量。所述剂量针对特殊情况的难治高血压患者，可能适当提高使用剂量。

具体的，所述推算方法包括按照前体药物日用量计算，EXP3174 为阿利沙坦酯的体内代谢物，已上市药物通用名称：阿利沙坦酯片，英文名称：Allisartan Isoproxil Tablets，商品名称：信立坦，使用剂量为每天 240mg。

其中，阿利沙坦酯的分子式为  $C_{27}H_{29}ClN_6O_5$ ，分子量为 553.0；而 EXP3174 的分子式为  $C_{22}H_{21}ClN_6O_2$ ，分子量约为 436.9；AHU377 的分子式为  $C_{24}H_{29}NO_5$ ，分子量约为 411.5，复合物的日用量应相当于使用阿利沙坦酯的日用量，所以，推算得到前述的复合物的单剂量形式。

由射血分数下降的犬心衰模型数据，推测人体起效剂量在 100 mg/天，剂量使用范围在 60 mg/天~500 mg/天。

所述药物是适于口服的固体制剂，优选口服的片剂或胶囊，可以是多个片及多个胶囊的药物总量为 60 毫克至 500 毫克。

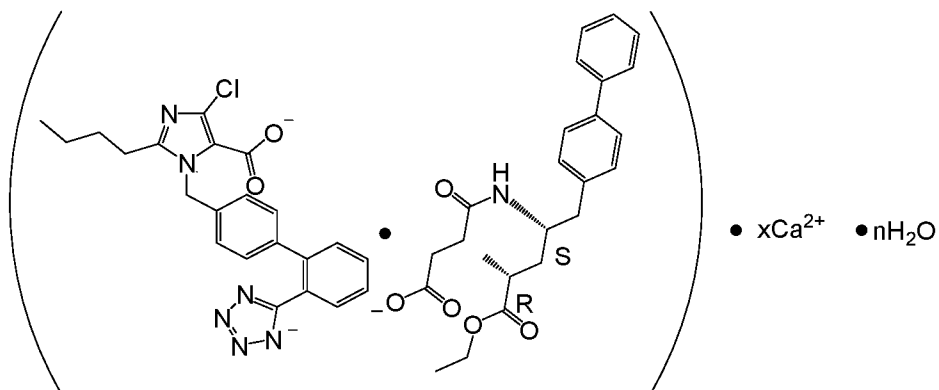
所述药物的所述复合物可以通过现有技术已知的方法获得，其中，WO2017125031A1 公开的复合物及其制备方法引入本发明。

作为本发明的一种更为优选技术方案，a:b 的值选自 1:0.25，1:0.5，1:1，1:1.5，1:2，1:2.5，1:3，1:3.5，1:4。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述复合物的结构单元如下：

(EXP3174·AHU377) ·xCa·nH<sub>2</sub>O

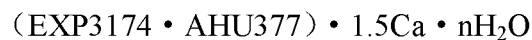
或者



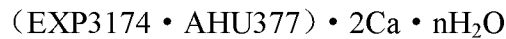
其中  $x$  为 0.5~2 之间的数值； $n$  为 0~3 之间的数值。

作为本发明的一种更为优选技术方案， $x$  选自 0.5、1、1.5、2。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述复合物的结构单元如下：



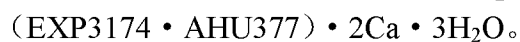
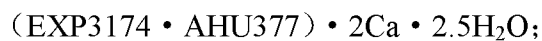
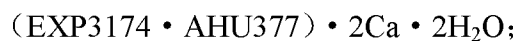
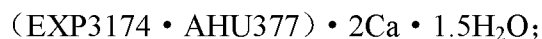
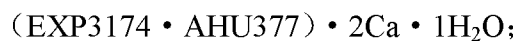
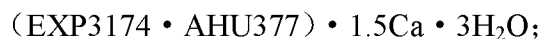
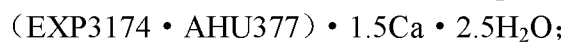
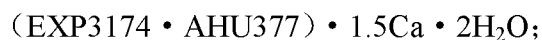
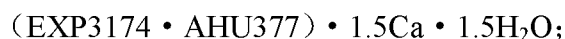
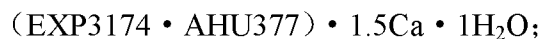
或者



其中  $n$  为 1~3 之间的任意数值。

作为本发明的一种更为优选技术方案， $n$  选自 0.5、1、1.5、2、2.5、3。

作为本发明的一种更为优选技术方案，所述复合物选自：



本领域的技术人员可以理解，在超分子络合物（复合物）的单位晶胞中，所述阿利沙坦酯代谢产物（EXP3174）、AHU377、钙离子（ $\text{Ca}^{2+}$ ）和溶剂分子会以数个结构单元的形式填充于其中。

本发明所述超分子络合物（复合物）区别于两种活性成分通过简单的物理混合得到的混合物。所得超分子络合物（复合物）的 XRD 谱图明显区别于 EXP3174 和 AHU377 钙盐的 XRD 谱图，其在各溶剂（诸如水、乙醇、乙醇-水等）中的溶解性能也存在明显区别，在其他各项理化性质诸如吸湿性、熔点、红外谱图等均存在明显差异。

本发明相对于现有技术具有如下的优点及有益效果：

1、本发明提供了一系列由阿利沙坦酯代谢产物（EXP3174）与脑啡肽酶抑制剂（AHU377）具有双重作用的超分子络合物（复合物）用于射血分数降低的心衰的药物用途，同等剂量下相对于使用 LCZ696 具有明显更好的效果；

2、本发明复合物在射血分数下降犬模型的效果优于射血分数保留犬模型中的效果，由此可见，本发明药物组合物针对射血分数降低的心衰具有特异的选择性，是根据现有技术难以预计的。

3、本发明复合物相对于 EXP3174+AHU377 物理混合物更好的效果，充分说明复合物的使用相对于药物物理组合使用具有明显的优势。

## 附图说明

图 1. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南》2018-心力衰竭的分类和诊断标准表。

## 具体实施方式

下面结合实施例和附图对本发明作进一步详细的描述，但发明的实施方式不限于此。

以下实施例中：

X-射线粉末衍射采用锐影（Empyrean）X 射线衍射仪设备检测，检测条件：Cu 靶  $\text{K}\alpha$  射线，电压 40KV，电流 40mA，发射狭缝  $1/32^\circ$ ，防散射狭缝  $1/16^\circ$ ，防散射狭缝 7.5mm，2 $\theta$

范围：3° -60°，步长 0.02°，每步停留时间 40 s。

差示扫描量热法谱图采用德国 NETZSCH 公司 DSC204F1 差示扫描量热仪设备检测，检测条件：气氛：N<sub>2</sub>，20mL/min；扫描程序：从室温以 10℃/min 升温至 250℃，记录升温曲线。

水份含量采用德国 NETZSCH 公司 TG209 热重分析仪设备检测，检测条件：气氛：N<sub>2</sub>，20mL/min；扫描程序：室温-700℃，升温速率：10℃/min。

实施例所使用 EXP3174 通过公司自制，纯度 98.3%。

实施例所使用 AHU377 钙盐通过公司自制，纯度 99.4%。

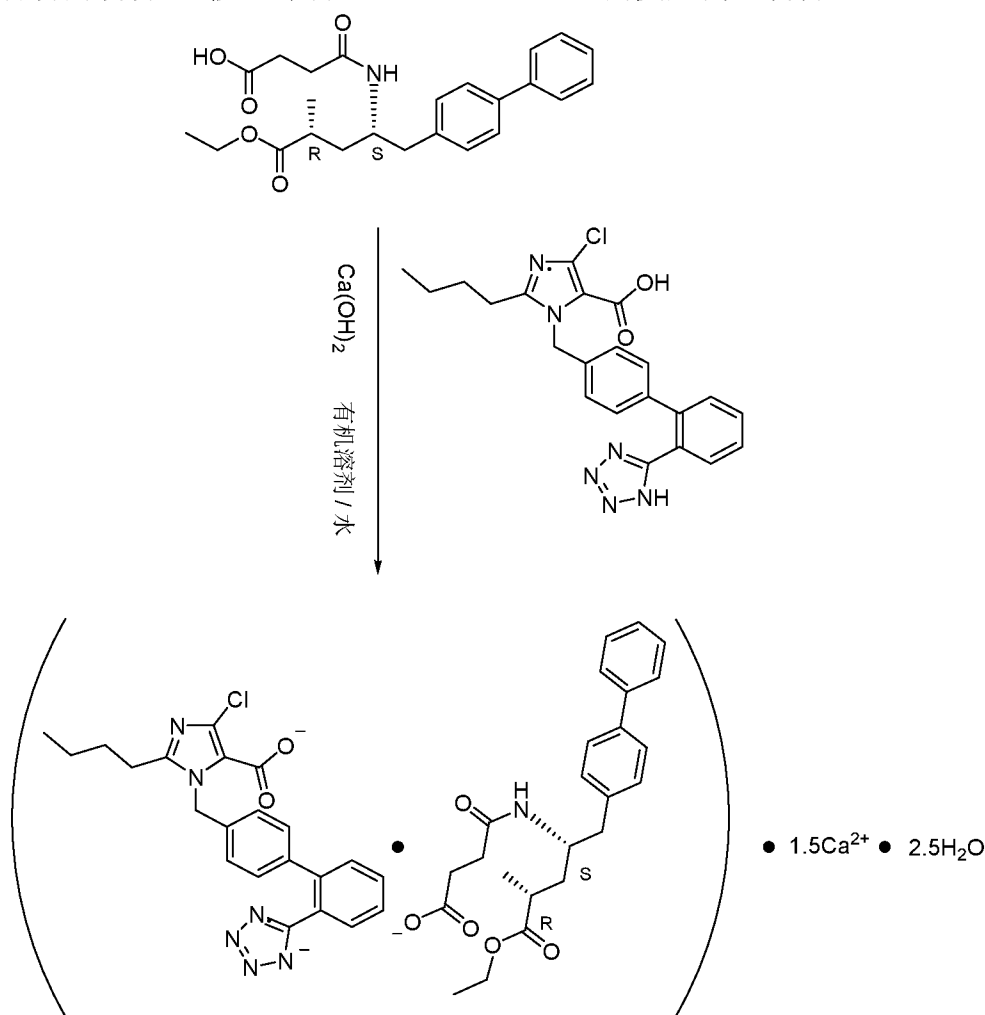
## 实施例 1

AHU377 游离酸的制备：

将 2.1 g AHU377 钙盐、40 mL 醋酸异丙酯加入 250mL 的单口瓶中，室温下加入 2 mol/L 盐酸 4.5 mL 搅拌溶清。分液，收集有机层，使用 20 mL 水洗涤有机层两次；35℃下减压脱溶，得 AHU377 游离酸。

## 实施例 2

复合物的制备：（按照专利 WO2017125031A1 的实施例 2 制备）

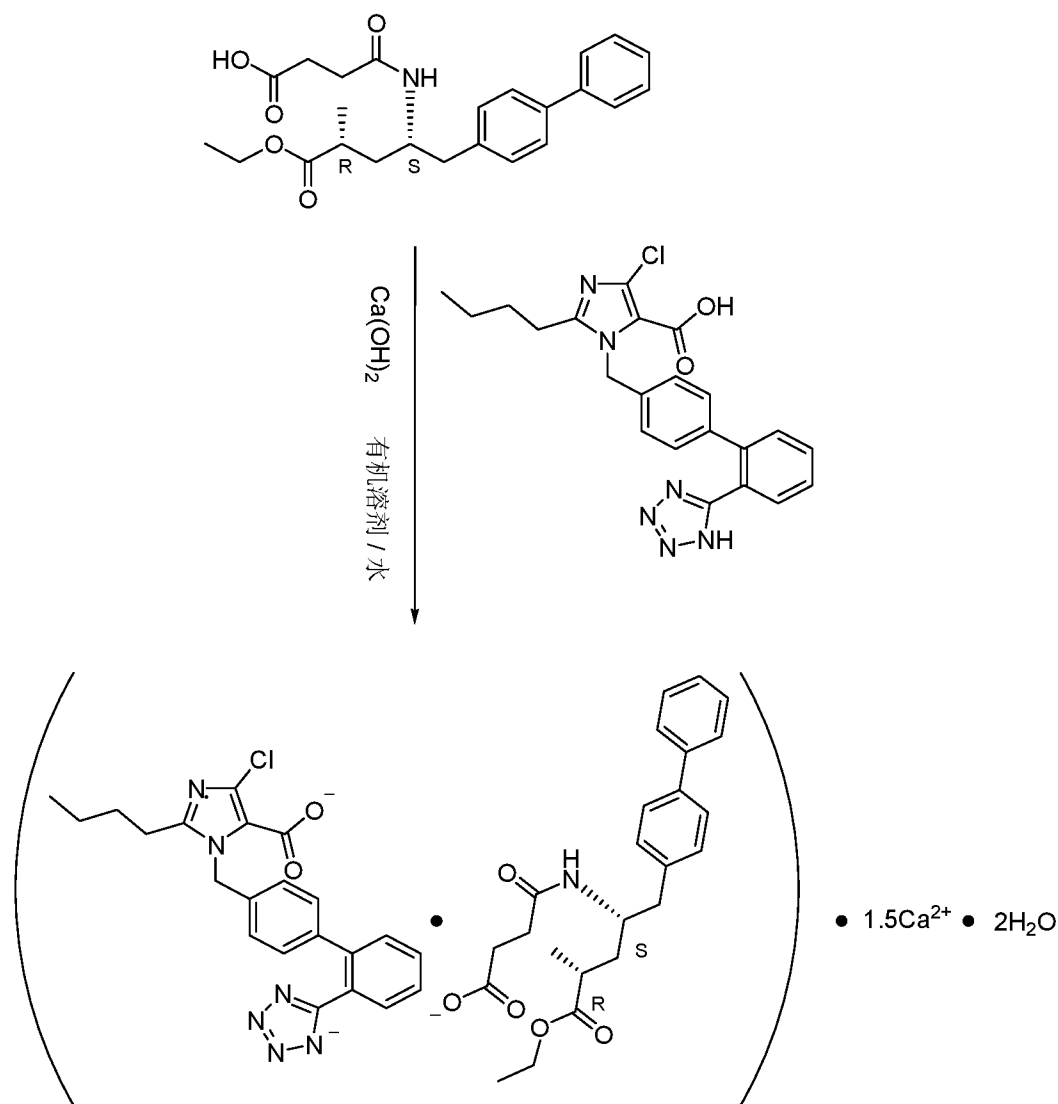


室温下，将依据实施例 1 方法所得的 AHU377 游离酸 2.36 g、EXP3174 2g 与 40 mL 丙酮加入至 250mL 三口瓶，溶清；室温下加入相对于 AHU377 1.3 当量的氢氧化钙固体和 1 mL 水，室温搅拌 10h，补加 40 mL 丙酮，再反应 8h，氮气保护下经布氏漏斗抽滤，固体用丙酮淋洗，得白色固体，35℃下真空烘 8h，烘干得到固体 3.5g (EXP3174 • AHU377)

$3^- \cdot 1.5\text{Ca}^{2+} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ , HPLC 检测纯度为 99%。重复试验, 以获得足够的药效实验用量。

### 实施例 3

复合物的制备: (按照专利 WO2017125031A1 的实施例 3 制备)



室温下, 将依据实施例 1 方法所得的 AHU377 游离酸 2.36g、EXP3174 2g 与 40 mL 丙酮加入至 250mL 三口瓶, 溶清; 室温下加入相对于 AHU377 1.6 当量的氢氧化钙固体和 0.6 mL 水, 35℃ 搅拌 6h, 补加 40 mL 丙酮, 再反应 8h, 氮气保护下经布氏漏斗抽滤, 固体用丙酮淋洗, 得白色固体, 50℃ 下真空烘 8h, 烘干得到固体 3.1g (EXP3174 • AHU377)  $3^- \cdot 1.5\text{Ca}^{2+} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。重复试验, 以获得足够的药效实验用量。

### 实施例 4

复合物对犬慢性心衰模型中的药效研究-射血分数降低

**4.1 方法:** 动物到达设施后经适应性饲养, 超声心动图检查和心电检查后随机分组, 再开始试验。手术当天, 肌肉注射舒泰 (5mg/kg) 麻醉动物, 麻醉犬气管接呼吸机, 仰位固定, 在第三和第四肋骨间开胸, 结扎冠状动脉左前降支关闭胸腔, 缝合皮肤。动物术后恢复 3 天后, 灌胃给予治疗药物, 每天一次, 连续四周。实验期间, 每日观察动物生活状态, 对异常状况进行记录。给药 42 天后, 进行超声心动图检查。

**4.2 造模：**手术前一天，动物将禁食过夜。手术当天，动物肌肉舒泰（剂量：5mg/kg）肌肉注射诱导麻醉；同时肌肉注射硫酸阿托品注射液（剂量：0.5mg/犬）。动物麻醉后剃净左侧胸部毛；迅速进行气管插管，接通呼吸机提供人工呼吸并且提供 1.5%异氟烷气体维持麻醉状态，同时使用监护仪监测血氧饱和度，心率，心电图，体温及呼吸频率等。在前肢皮肤使用 70%酒精消毒后，找到头静脉，做静脉插管并留置静脉给药通路。使用碘伏及 70%酒精对左侧胸部皮肤进行消毒无菌处理；铺无菌手术洞巾；使用无菌手术刀沿第四与第五肋间切开皮肤，止血后使用电刀逐层切开皮下组织，肌肉层，并及时止血。小心打开胸腔膜，暴露肺组织，要避免损伤肺组织；沿第四肋骨下缘逐步扩大手术视野至 20-25cm，使用扩胸器将手术窗口撑大。使用温生理盐水浸透的无菌纱布推移并保护肺组织。使用温生理盐水浸湿的无菌纱布推移左侧心耳，在左侧心室与左侧心房之间小心暴露并使用钝性直角镊游离冠状动脉左前降支，用 4 号丝线穿过该动脉，在游离和穿线过程中避免提拉动脉。使用丝线结扎冠状动脉左前降支，结扎过程中密切观察动物血氧饱和度，心率，心电图，体温及呼吸；如果动物出现室颤等异常情况，立即停止手术操作并通过头静脉快速给与利多卡因注射治疗（10mg/kg）。确定胸腔内无出血后，取出保护用纱布，使用 7 号缝合线穿过第四和第五肋骨缝合胸腔；使用人工按压方法复张肺。逐层缝合组织及皮肤。术后保持动物保温，适当补充生理盐水；密切观察血氧饱和度，心率，心电图，体温及呼吸变化；关闭气体麻醉机，直至动物完全恢复自主呼吸后拔除气管插管。术后肌肉注射痛啡（美洛昔康，0.67mg/kg）止痛，肌肉注射氨苄西林钠 20mg/kg 抗感染。

**4.3 分组和给药：**分组前各犬进行超声心动图检查和心电监测，根据射血分数随机分为 5 组（每组 4-6 只动物），动物造模后 3d 以后，各组犬灌胃给予相应药物，每天一次，连续给药 6 周。所有手术分为 6 批进行实验，每批 4-5 只动物，每组 0-1 只。各组情况如下表 1：

| 表 1, 组号 | 分组                  | 动物数 | 给药剂量                      | 给药方式   | 给药时间           |
|---------|---------------------|-----|---------------------------|--------|----------------|
| 1       | 假手术组 (Sham)         | 4   | -                         | p.o qd | 造模后 3d 开始，持续六周 |
| 2       | 模型组 (Model)         | 5   | -                         | p.o qd | 造模后 3d 开始，持续六周 |
| 3       | 阳性药组 (LCZ696)       | 6   | 100 mg/kg                 | p.o qd | 造模后 3d 开始，持续六周 |
| 4       | EXP3174+沙库巴曲钙盐物理混合组 | 6   | EXP3174 52mpk+ 沙库巴曲 48mpk | p.o qd | 造模后 3d 开始，持续六周 |
| 5       | 本发明复合物              | 6   | 100 mg/kg                 | p.o qd | 造模后 3d 开始，持续六周 |

注：所有给药剂量以无水游离酸计，本发明复合物采用实施例 3 获得的化合物。

**4.4 实验结果：**慢性心衰的重要表现即为左心室收缩功能降低，是慢性心衰的临床主要检测终点。经超声心动图检查可见模型组犬左室射血分数（LVEF）在造模后显著降低（<40%），与假手术组相比  $P < 0.001$ ，能够较好模拟人体临床射血分数下降的慢性心衰。从表 2 可以看出，LCZ696 组犬终点 LVEF 为 46.45%，显著高于模型组（ $P < 0.001$ ）。本发明复合物及物理混合组均能够升高 LVEF，与模型组比较均具有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。同时，100 mpk (mg/kg) 本发明复合物与 LCZ696 等摩尔剂量组对 LVEF 影响相比药效更优。具体如下表所示：

表 2 化合物对心衰犬终点左心室射血分数的影响 (Mean±SD)

| Group                   | Number | LVEF (%)         |
|-------------------------|--------|------------------|
| Sham                    | 4      | 66.20±2.83       |
| Model                   | 5      | 35.82±2.02###    |
| LCZ696 100 mpk          | 6      | 46.45±3.39***    |
| EXP3174+沙库巴曲钙盐物<br>理混合组 | 6      | 46.34±2.59***    |
| 本发明复合物 100mpk           | 6      | 51.87±1.01***@\$ |

其中, Model LVEF 为 35.82%, <40%, 说明射血分数降低造模成功, 参见图 1 所示。

###P<0.001, 与 Sham 组相比; \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, 与 Model 组相比; @ P<0.05, 与物理混合相比; \$P<0.05, 与 LCZ696 组相比

注: 本发明复合物采用实施例 3 获得的化合物。

从上述结果可见, 本发明提供的双重作用的超分子络合物(复合物)用于射血分数降低的心衰的药物用途, 同等剂量下相对于使用 LCZ696 100mpk 具有明显更好的效果;

本发明复合物相对于 EXP3174+AHU377 物理混合物更好的效果, 充分说明复合物的使用相对于药物物理组合使用具有明显的优势。

## 实施例 5

复合物对犬慢性心衰模型中的药效研究-射血分数保留

**5.1 方法:** 动物到达设施后经适应性饲养, 超声心动图检查和心电检查后随机分组, 再开始试验。手术当天, 肌肉注射舒泰 (5mg/kg) 麻醉动物, 麻醉犬气管接呼吸机, 仰位固定, 在第三和第四肋骨间开胸, 结扎冠状动脉左前降支关闭胸腔, 缝合皮肤。动物术后恢复 3 天后, 灌胃给予治疗药物, 每天一次, 连续 2 周。实验期间, 每日观察动物生活状态, 对异常状况进行记录。给药 14 天后, 进行超声心动图检查。

**5.2 造模:** 手术前一天, 动物将禁食过夜。手术当天, 动物肌肉舒泰 (剂量: 5mg/kg) 肌肉注射诱导麻醉; 同时肌肉注射硫酸阿托品注射液 (剂量: 0.5mg/犬)。动物麻醉后剃净左侧胸部毛; 迅速进行气管插管, 接通呼吸机提供人工呼吸并且提供 1.5%异氟烷气体维持麻醉状态, 同时使用监护仪监测血氧饱和度, 心率, 心电图, 体温及呼吸频率等。在前肢皮肤使用 70%酒精消毒后, 找到头静脉, 做静脉插管并留置静脉给药通路。使用碘伏及 70%酒精对左侧胸部皮肤进行消毒无菌处理; 铺无菌手术洞巾; 使用无菌手术刀沿第四与第五肋间切开皮肤, 止血后使用电刀逐层切开皮下组织, 肌肉层, 并及时止血。小心打开胸腔膜, 暴露肺组织, 要避免损伤肺组织; 沿第四肋骨下缘逐步扩大手术视野至 20-25cm, 使用扩胸器将手术窗口撑大。使用温生理盐水浸透的无菌纱布推移并保护肺组织。使用温生理盐水浸湿的无菌纱布推移左侧心耳, 在左侧心室与左侧心房之间小心暴露并使用钝性直角镊游离冠状动脉左前降支, 用 4 号丝线穿过该动脉, 在游离和穿线过程中避免提拉动脉。使用丝线结扎冠状动脉左前降支, 结扎过程中密切观察动物血氧饱和度, 心率, 心电图, 体温及呼吸; 如果动物出现室颤等异常情况, 立即停止手术操作并通过头静脉快速给与利多卡因注射治疗 (10mg/kg)。确定胸腔内无出血后, 取出保护用纱布, 使用 7 号缝合线穿过第四和第五肋骨缝合胸腔; 使用人工按压方法复张肺。逐层缝合组织及皮肤。术后保持动物保温, 适当补充生理盐水; 密切观察血氧饱和度, 心率, 心电图, 体温及呼吸变化; 关闭气体麻醉机, 直至动物完全恢复自主呼吸后拔除气管插管。术后肌肉注射痛啡 (美洛昔康, 0.67mg/kg) 止痛, 肌肉注射氨苄西林钠 20mg/kg 抗感染。

**5.3 分组和给药:** 分组前各犬进行超声心动图检查和心电监测, 根据射血分数随机分为 5 组 (每组 5-6 只动物), 动物造模后 3d 以后, 各组犬灌胃给予相应药物, 每天一次, 连续给药 2 周。所有手术分为 6 批进行实验, 每批 4-5 只动物, 每组 0-1 只。各组情况如下表 3:

| 表 3, 组号 | 分组                  | 动物数 | 给药剂量                     | 给药方式   | 给药时间              |
|---------|---------------------|-----|--------------------------|--------|-------------------|
| 1       | 假手术组 (Sham)         | 5   | -                        | p.o qd | 造模后 3d 开始, 持续 2 周 |
| 2       | 模型组 (Model)         | 5   | -                        | p.o qd | 造模后 3d 开始, 持续 2 周 |
| 3       | 阳性药组 (LCZ696)       | 6   | 100 mpk                  | p.o qd | 造模后 3d 开始, 持续 2 周 |
| 4       | EXP3174+沙库巴曲钙盐物理混合组 | 6   | EXP3174 52mpk+沙库巴曲 48mpk | p.o qd | 造模后 3d 开始, 持续 2 周 |
| 5       | 本发明复合物              | 6   | 100 mpk                  | p.o qd | 造模后 3d 开始, 持续 2 周 |

注: 所有给药剂量以无水游离酸计, 本发明复合物采用实施例 3 获得的化合物。

**5.4 实验结果:** 慢性心衰的重要表现即为左心室收缩功能降低, 是慢性心衰的临床主要检测终点。经超声心动图检查可见模型组犬左室射血分数 (LVEF) 在造模后显著降低但仍大于 50%, 与假手术组相比  $P<0.001$ , 能够较好模拟人体临床射血分数保留的慢性心衰。从表 4 可以看出, LCZ696 组犬终点 LVEF 为 57.98%, 显著高于模型组 ( $P<0.001$ )。本发明复合物及物理混合组均能够升高 LVEF, 与模型组比较均具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。同时, 100 mg/kg 本发明复合物与 LCZ696 等摩尔剂量组对 LVEF 影响相比药效相当, 并显著优于物理混合组。实验结果如表 4 所示:

表 4 化合物对心衰犬终点左心室射血分数的影响 (Mean $\pm$ SD)

| Group               | Number | LVEF (%)             |
|---------------------|--------|----------------------|
| Sham                | 4      | 68.15 $\pm$ 1.89     |
| Model               | 5      | 51.80 $\pm$ 0.80###  |
| LCZ696 100 mpk      | 6      | 57.98 $\pm$ 2.64***  |
| EXP3174+沙库巴曲钙盐物理混合组 | 6      | 55.18 $\pm$ 2.96*    |
| 本发明复合物 100mpk       | 6      | 58.04 $\pm$ 1.29***@ |

其中, Model LVEF 为 51.80%,  $\geq 50\%$ , 说明射血分数保留造模成功, 参见图 1 所示。

### $P<0.001$ , 与 Sham 组相比; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ , 与 Model 组相比; @ $P<0.05$ , 与物理混合组相比

注: 本发明复合物采用实施例 3 获得的化合物。

从上述结果可见, 本发明复合物在射血分数下降犬模型的效果优于射血分数保留犬模型中的效果, 由此可见, 本发明药物组合物针对射血分数降低的心衰具有特异的选择性, 是根据

现有技术难以预计的。

上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

## 权利要求书

1. 血管紧张素 II 受体拮抗剂代谢产物与 NEP 抑制剂的复合物在制备用于射血分数降低的心衰的药物用途, 所述复合物的结构单元如下:



其中  $a:b=1:0.25\sim 4$ ;  $x$  为  $0.5\sim 3$  之间的数值; A 指代水、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲基-叔-丁基醚、乙腈、甲苯、二氯甲烷;  $n$  为  $0\sim 3$  之间的数值。

2. 根据权利要求 1 所述药物用途, 其特征在于: 所述药物的单剂量形式含有 60 毫克和 500 毫克之间的所述复合物。

3. 根据权利要求 1 所述药物用途, 其特征在于: 所述药物的单剂量形式含有 60、120、180、240、300、360、420、480 毫克的所述复合物。

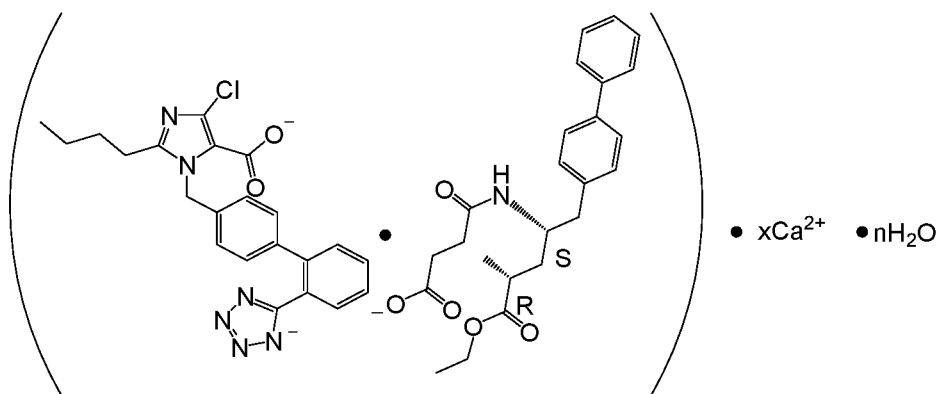
4. 根据权利要求 1 所述药物用途, 其特征在于: 所述药物是适于口服的固体制剂, 优选口服的片剂或胶囊。

5. 根据权利要求 1-4 任一项权利要求所述的药物用途, 其特征在于:  $a:b$  的值选自  $1:0.25$ ,  $1:0.5$ ,  $1:1$ ,  $1:1.5$ ,  $1:2$ ,  $1:2.5$ ,  $1:3$ ,  $1:3.5$ ,  $1:4$ 。

6. 根据权利要求 1-5 任一项权利要求所述的药物用途, 其特征在于: 所述复合物的结构单元如下:



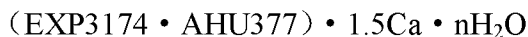
或者



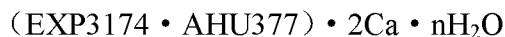
其中  $x$  为  $0.5\sim 2$  之间的数值;  $n$  为  $0\sim 3$  之间的数值。

7. 根据权利要求 1-6 任一项权利要求所述的药物用途, 其特征在于:  $x$  选自  $0.5$ 、 $1$ 、 $1.5$ 、 $2$ 。

8. 根据权利要求 1-7 任一项权利要求所述的药物用途, 其特征在于: 所述复合物的结构单元如下:



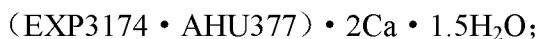
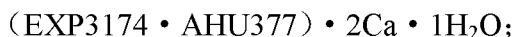
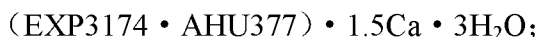
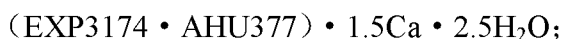
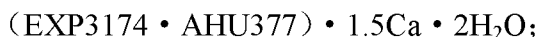
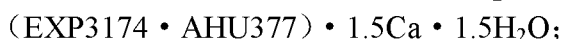
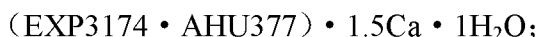
或者



其中  $n$  为  $1\sim 3$  之间的任意数值。

9. 根据权利要求 1-8 任一项权利要求所述的药物用途, 其特征在于:  $n$  选自  $0.5$ 、 $1$ 、 $1.5$ 、 $2$ 、 $2.5$ 、 $3$ 。

10. 根据权利要求 1-9 任一项权利要求所述的药物用途, 其特征在于, 所述复合物选自:



(EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 2H<sub>2</sub>O;  
(EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 2.5H<sub>2</sub>O;  
(EXP3174 • AHU377) • 2Ca • 3H<sub>2</sub>O。

表1 心力衰竭的分类和诊断标准

| 诊断标准 | HFrEF                     | HFmrEF                                       | HFpEF                                        |
|------|---------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1    | 症状和/或体征                   | 症状和/或体征                                      | 症状和/或体征                                      |
| 2    | LVEF<40%                  | LVEF 40% ~ 49%                               | LVEF≥50%                                     |
| 3    |                           | 利钠肽升高,并符合以下至少1条:(1)左心室肥厚和/或左心房扩大,(2)心脏舒张功能异常 | 利钠肽升高,并符合以下至少1条:(1)左心室肥厚和/或左心房扩大,(2)心脏舒张功能异常 |
| 备注   | 随机临床试验主要纳入此类患者,有效的治疗已得到证实 | 此类患者临床特征、病理生理、治疗和预后尚不清楚,单列此组有利于对其开展相关研究      | 需要排除患者的症状是由非心脏疾病引起的,有效的治疗尚未明确                |

注:HFrEF为射血分数降低的心力衰竭,HFmrEF为射血分数中间值的心力衰竭,HFpEF为射血分数保留的心力衰竭,LVEF为左心室射血分数;利钠肽升高为B型利钠肽(BNP)>35 ng/L和/或N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)>125 ng/L;心脏舒张功能异常指标见心力衰竭的诊断和评估中的经胸超声心动图部分

图 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/116023

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, VEN, DWPI, CNTXT, WOTXT, USTXT, TWTXT, CNKI, STN, NCBI, PubMed, ISI, Web of science, 百度学术, 读秀知识, 沙库巴曲, 沙库四曲, 沙库必曲, 沙库比曲, 5-羧酸氯沙坦, 氯沙坦, 缬沙坦, 阿利沙坦, 沙库比曲缬沙坦, AHU377 缬沙坦三钠半水合物, 沙库巴曲缬沙坦, 心衰, 心力衰竭, 射血分数, 信立泰, 孙晶超, 景小龙, exp3174, E3174, AHU377, Sacubitril, LCZ696, S086, S-086, SALUBRIS, heart failure, HFrEF, LVEF

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 2017125031 A1 (SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO. LTD.) 27 July 2017 (2017-07-27)<br>claims 1-9, 17                      | 1-10                  |
| Y         | WO 2007056546 A1 (NOVARTIS AG) 18 May 2007 (2007-05-18)<br>1-85                                                                | 1-10                  |
| Y         | CN 106146472 A (SUZHOU LANXITE BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 23 November 2016 (2016-11-23)<br>description, paragraphs [0008]-[0012] | 1-10                  |
| Y         | CN 106138041 A (SUZHOU LANXITE BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 23 November 2016 (2016-11-23)<br>description, paragraphs [0008]-[0012] | 1-10                  |
| Y         | CN 105669581 A (CHENGDU EASTON BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 15 June 2016 (2016-06-15)<br>claims 1-17                          | 1-10                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 2020

Date of mailing of the international search report

16 December 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing  
100088  
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/116023

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | CN 105503760 A (SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 20 April 2016 (2016-04-20)<br>claims 1-27                                                                                                                                                                      | 1-10                  |
| PX        | SUN Jingchao et al., "Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of S086, a novel angiotensin receptor neprilysin inhibitor"<br><i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i> , Vol. 129, 20 June 2020 (2020-06-20),<br>p. 110410                                               | 1-10                  |
| Y         | 马岚 等 (MA, Lan et al.). "血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的应用 (Application of Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor in the Treatment of Heart Failure)"<br><i>世界临床药物 (World Clinical Drugs)</i> , Vol. 39, No. 9, 31 December 2018 (2018-12-31),<br>pages S37-S40                | 1-10                  |
| Y         | ZHANG Jianqi et al., "Effects of allisartan isoproxil on blood pressure and target organ injury in patients with mild to moderate essential hypertension,"<br><i>Medicine</i> , Vol. 98, No. 12., 31 March 2019 (2019-03-31),<br>pp. 1-10                                   | 1-10                  |
| Y         | AMBROSY Andrew P. et al., "The role of angiotensin receptor–neprilysin inhibitors in cardiovascular disease—existing evidence, knowledge gaps, and future directions,"<br><i>European Journal of Heart Failure</i> , Vol. 20, 31 December 2018 (2018-12-31),<br>pp. 963-972 | 1-10                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/116023**

| Patent document<br>cited in search report |            |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |               |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|------------|----|--------------------------------------|-------------------------|---------------|----|--------------------------------------|
| WO                                        | 2017125031 | A1 | 27 July 2017                         | AU                      | 2017209250    | A1 | 06 September 2018                    |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2020061025    | A1 | 27 February 2020                     |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 201726177     | A  | 01 August 2017                       |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 3016258       | A1 | 27 July 2017                         |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20180128393   | A  | 03 December 2018                     |
|                                           |            |    |                                      | ZA                      | 201805376     | B  | 26 June 2019                         |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3406610       | A1 | 28 November 2018                     |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 2018008531    | A  | 15 May 2019                          |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3406610       | A4 | 04 September 2019                    |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 1657826       | B  | 01 May 2019                          |
|                                           |            |    |                                      | CN                      | 108473474     | A  | 31 August 2018                       |
|                                           |            |    |                                      | RU                      | 2723642       | C1 | 17 June 2020                         |
| WO                                        | 2007056546 | A1 | 18 May 2007                          | DK                      | 1948158       | T3 | 10 March 2014                        |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 1948158       | B1 | 29 January 2014                      |
|                                           |            |    |                                      | TN                      | SN07264       | A1 | 31 December 2008                     |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 2016008       | I1 | 18 May 2016                          |
|                                           |            |    |                                      | HU                      | S1600025      | I1 | 28 June 2016                         |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 20151656      | A  | 10 September 2007                    |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 2007008075    | A  | 13 July 2007                         |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2020016110    | A1 | 16 January 2020                      |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 20073396      | L  | 10 September 2007                    |
|                                           |            |    |                                      | SI                      | 1948158       | T1 | 30 April 2014                        |
|                                           |            |    |                                      | NZ                      | 600626        | A  | 29 November 2013                     |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2006311481    | B2 | 25 February 2010                     |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 4824754       | B2 | 30 November 2011                     |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 101549318     | B1 | 01 September 2015                    |
|                                           |            |    |                                      | RU                      | 2503668       | C2 | 10 January 2014                      |
|                                           |            |    |                                      | SG                      | 10201402055 Y | A  | 26 September 2014                    |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 20073396      | A  | 10 September 2007                    |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2020016109    | A1 | 16 January 2020                      |
|                                           |            |    |                                      | MA                      | 30128         | B1 | 02 January 2009                      |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 1554504       | B  | 21 October 2016                      |
|                                           |            |    |                                      | MY                      | 145462        | A  | 15 February 2012                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2016324821    | A1 | 10 November 2016                     |
|                                           |            |    |                                      | HK                      | 1121371       | A1 | 25 April 2014                        |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20080075055   | A  | 14 August 2008                       |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 200803834     | A  | 16 January 2008                      |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 2340828       | B1 | 15 July 2020                         |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 2008542447    | A  | 27 November 2008                     |
|                                           |            |    |                                      | BR                      | PI0605921     | A2 | 26 May 2009                          |
|                                           |            |    |                                      | HR                      | P20140274     | T1 | 25 April 2014                        |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2015057322    | A1 | 26 February 2015                     |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 1948158       | A1 | 30 July 2008                         |
|                                           |            |    |                                      | PE                      | 20070803      | A1 | 10 September 2007                    |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 337288        | B1 | 29 February 2016                     |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 2590511       | C  | 08 January 2013                      |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2006311481    | A1 | 18 May 2007                          |
|                                           |            |    |                                      | HK                      | 1175465       | A1 | 30 September 2016                    |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 201402111     | A  | 16 January 2014                      |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 2015098485    | A  | 28 May 2015                          |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/116023**

| Patent document<br>cited in search report |           |   | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-----------|---|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |           |   |                                      | NO 20151656 A1          | 10 September 2007                    |
|                                           |           |   |                                      | PE 20190374 A1          | 08 March 2019                        |
|                                           |           |   |                                      | NO 340315 B1            | 27 March 2017                        |
|                                           |           |   |                                      | ES 2449765 T3           | 21 March 2014                        |
|                                           |           |   |                                      | US 2018344679 A1        | 06 December 2018                     |
|                                           |           |   |                                      | TW I418348 B            | 11 December 2013                     |
|                                           |           |   |                                      | US 8877938 B2           | 04 November 2014                     |
|                                           |           |   |                                      | SI EP1948158 T1         | 30 April 2014                        |
|                                           |           |   |                                      | GT 200700055 A          | 24 September 2008                    |
|                                           |           |   |                                      | US 2019374498 A1        | 12 December 2019                     |
|                                           |           |   |                                      | AR 057882 A1            | 26 December 2007                     |
| CN                                        | 106146472 | A | 23 November 2016                     | None                    |                                      |
| CN                                        | 106138041 | A | 23 November 2016                     | None                    |                                      |
| CN                                        | 105669581 | A | 15 June 2016                         | KR 20180073661 A        | 02 July 2018                         |
|                                           |           |   |                                      | CA 2999589 A1           | 18 May 2017                          |
|                                           |           |   |                                      | JP 2018534302 A         | 22 November 2018                     |
|                                           |           |   |                                      | PT 3380456 T            | 24 October 2019                      |
|                                           |           |   |                                      | CN 105669581 B          | 22 March 2017                        |
|                                           |           |   |                                      | EP 3380456 A1           | 03 October 2018                      |
|                                           |           |   |                                      | ES 2749979 T3           | 24 March 2020                        |
|                                           |           |   |                                      | US 2018318259 A1        | 08 November 2018                     |
|                                           |           |   |                                      | AU 2016353765 A1        | 26 April 2018                        |
|                                           |           |   |                                      | US 10537555 B2          | 21 January 2020                      |
|                                           |           |   |                                      | WO 2017080290 A1        | 18 May 2017                          |
|                                           |           |   |                                      | EP 3380456 B1           | 17 July 2019                         |
|                                           |           |   |                                      | AU 2016353765 B2        | 21 May 2020                          |
|                                           |           |   |                                      | DK 3380456 T3           | 07 October 2019                      |
|                                           |           |   |                                      | EP 3380456 A4           | 03 October 2018                      |
| CN                                        | 105503760 | A | 20 April 2016                        | None                    |                                      |

# 专利合作条约

## PCT

### 国际检索报告

(PCT第18条和细则43和44)

|                            |                               |                                   |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 申请人或代理人的档案号<br>xltpct020   | 关于后续行为                        | 见PCT/ISA/220表和<br>适用时，见下面第5项      |
| 国际申请号<br>PCT/CN2020/116023 | 国际申请日<br>(年/月/日) 2020年 9月 18日 | (最早的)优先权日<br>(年/月/日) 2019年 9月 20日 |
| 申请人<br>深圳信立泰药业股份有限公司       |                               |                                   |

按照条约第18条，本国际检索报告由本国际检索单位做出并送交申请人。报告副本送交国际局。

本国际检索报告总计 6 页。

☐ 它还附有本报告所引用的各现有技术文件的副本。

#### 1. 报告的基础

a. 关于语言，进行国际检索基于：

☒ 国际申请提交时使用的语言。

☐ 该国际申请的\_\_\_\_语言译文，为了国际检索的目的提供该种语言的译文(细则12.3(a)和23.1(b))。

b. ☐ 本国际检索报告考虑了本单位许可或被通知的根据细则91所做出的**明显错误更正**(细则43.6之二(a))。

c. ☐ 关于国际申请中公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列，见第I栏。

2. ☐ 某些权利要求被认为是不能检索的(见第II栏)。

3. ☐ 缺乏发明的单一性(见第III栏)。

4. 关于发明名称，

☐ 同意申请人提出的发明名称。

☒ 发明名称由本单位确定如下：

血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物治疗心衰的用途

5. 关于摘要，

☐ 同意申请人提出的摘要。

☒ 根据细则38.2(b)，摘要由本单位制定，如第IV栏中所示。自本国际检索报告发文日起一个月内，申请人可以向本单位提出意见。

6. 关于附图，

a. 随摘要一起公布的附图是： 1

☒ 按照申请人建议的。

☐ 由本单位选择的，因为申请人没有建议一幅图。

☐ 由本单位选择的，因为该图能更好地表示发明的特征。

b. ☐ 没有与摘要一起公布的附图

第IV栏

摘要正文(续第1页第5项)

血管紧张素II受体拮抗剂代谢产物与NEP抑制剂的复合物治疗心衰的用途，具体涉及所述复合物在制备用于射血分数降低的心衰(HFrEF)的药物用途。

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/116023

## A. 主题的分类

A61K 31/216(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, VEN, DWPI, CNTXT, WOTXT, USTXT, TWTXT, CNKI, STN, NCBI, PubMed, ISI Web of science, 百度学术, 读秀知识:沙库巴曲, 沙库匹曲, 沙库必曲, 沙库比曲, 5-羧酸氯沙坦, 氯沙坦, 缬沙坦, 阿利沙坦, 沙库比曲缬沙坦, AHU377缬沙坦三钠半水合物, 沙库巴曲缬沙坦, 心衰, 心力衰竭, 射血分数, 信立泰, 孙晶超, 景小龙, exp3174, E3174, AHU377, Sacubitril, LCZ696, S086, S-086, SALUBRIS, heart failure, HFrEF, LVEF

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                              | 相关的权利要求 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Y    | WO 2017125031 A1 (深圳信立泰药业股份有限公司) 2017年 7月 27日 (2017 - 07 - 27)<br>权利要求1-9、17   | 1-10    |
| Y    | WO 2007056546 A1 (NOVARTIS AG.) 2007年 5月 18日 (2007 - 05 - 18)<br>1-85          | 1-10    |
| Y    | CN 106146472 A (苏州朗科生物技术有限公司) 2016年 11月 23日 (2016 - 11 - 23)<br>说明书第0008-0012段 | 1-10    |
| Y    | CN 106138041 A (苏州朗科生物技术有限公司) 2016年 11月 23日 (2016 - 11 - 23)<br>说明书第0008-0012段 | 1-10    |
| Y    | CN 105669581 A (成都苑东生物制药股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15)<br>权利要求1-17      | 1-10    |
| Y    | CN 105503760 A (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2016年 4月 20日 (2016 - 04 - 20)<br>权利要求1-27     | 1-10    |

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 11月 28日

国际检索报告邮寄日期

2020年 12月 16日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

曹寅秋

电话号码 5396 1893

| C. 相关文件 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 类 型*    | 引用文件，必要时，指明相关段落                                                                                                                                                                                                                                                    | 相关的权利要求 |
| PX      | SUN Jingchao 等, . "Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of S086, a novel angiotensin receptor neprilysin inhibitor"<br>Biomedicine & Pharmacotherapy, 第129卷, 2020年 6月 20日 (2020 - 06 - 20),<br>第110410页                                                     | 1-10    |
| Y       | 马岚等, . "血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的应用, "<br>世界临床药物, , 第39卷, 第9期, 2018年 12月 31日 (2018 - 12 - 31),<br>第S37-S40页                                                                                                                                                           | 1-10    |
| Y       | ZHANG Jianqi 等, . "Effects of allisartan isoproxil on blood pressure and target organ injury in patients with mild to moderate essential hypertension, "<br>Medicine, , 第98卷, 第12期, 2019年 3月 31日 (2019 - 03 - 31),<br>第1-10页                                       | 1-10    |
| Y       | AMBROSY Andrew P. 等, . "The role of angiotensin receptor -neprilysin inhibitors in cardiovascular disease—existing evidence, knowledge gaps, and future directions, "<br>European Journal of Heart Failure, , 第20卷, 2018年 12月 31日 (2018 - 12 - 31),<br>第963 - 972页 | 1-10    |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/116023

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              | 公布日<br>(年/月/日)   |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|------------------|
| WO          | 2017125031 | A1 | 2017年 7月 27日   | AU   | 2017209250   | A1 2018年 9月 6日   |
|             |            |    |                | US   | 2020061025   | A1 2020年 2月 27日  |
|             |            |    |                | TW   | 201726177    | A 2017年 8月 1日    |
|             |            |    |                | CA   | 3016258      | A1 2017年 7月 27日  |
|             |            |    |                | KR   | 20180128393  | A 2018年 12月 3日   |
|             |            |    |                | ZA   | 201805376    | B 2019年 6月 26日   |
|             |            |    |                | EP   | 3406610      | A1 2018年 11月 28日 |
|             |            |    |                | MX   | 2018008531   | A 2019年 5月 15日   |
|             |            |    |                | EP   | 3406610      | A4 2019年 9月 4日   |
|             |            |    |                | TW   | 1657826      | B 2019年 5月 1日    |
|             |            |    |                | CN   | 108473474    | A 2018年 8月 31日   |
|             |            |    |                | RU   | 2723642      | C1 2020年 6月 17日  |
| WO          | 2007056546 | A1 | 2007年 5月 18日   | DK   | 1948158      | T3 2014年 3月 10日  |
|             |            |    |                | EP   | 1948158      | B1 2014年 1月 29日  |
|             |            |    |                | TN   | SN07264      | A1 2008年 12月 31日 |
|             |            |    |                | NO   | 2016008      | I1 2016年 5月 18日  |
|             |            |    |                | HU   | S1600025     | I1 2016年 6月 28日  |
|             |            |    |                | NO   | 20151656     | A 2007年 9月 10日   |
|             |            |    |                | MX   | 2007008075   | A 2007年 7月 13日   |
|             |            |    |                | US   | 2020016110   | A1 2020年 1月 16日  |
|             |            |    |                | NO   | 20073396     | L 2007年 9月 10日   |
|             |            |    |                | SI   | 1948158      | T1 2014年 4月 30日  |
|             |            |    |                | NZ   | 600626       | A 2013年 11月 29日  |
|             |            |    |                | AU   | 2006311481   | B2 2010年 2月 25日  |
|             |            |    |                | JP   | 4824754      | B2 2011年 11月 30日 |
|             |            |    |                | KR   | 101549318    | B1 2015年 9月 1日   |
|             |            |    |                | RU   | 2503668      | C2 2014年 1月 10日  |
|             |            |    |                | SG   | 10201402055Y | A 2014年 9月 26日   |
|             |            |    |                | NO   | 20073396     | A 2007年 9月 10日   |
|             |            |    |                | US   | 2020016109   | A1 2020年 1月 16日  |
|             |            |    |                | MA   | 30128        | B1 2009年 1月 2日   |
|             |            |    |                | TW   | 1554504      | B 2016年 10月 21日  |
|             |            |    |                | MY   | 145462       | A 2012年 2月 15日   |
|             |            |    |                | US   | 2016324821   | A1 2016年 11月 10日 |
|             |            |    |                | HK   | 1121371      | A1 2014年 4月 25日  |
|             |            |    |                | KR   | 20080075055  | A 2008年 8月 14日   |
|             |            |    |                | TW   | 200803834    | A 2008年 1月 16日   |
|             |            |    |                | EP   | 2340828      | B1 2020年 7月 15日  |
|             |            |    |                | JP   | 2008542447   | A 2008年 11月 27日  |
|             |            |    |                | BR   | PI0605921    | A2 2009年 5月 26日  |
|             |            |    |                | HR   | P20140274    | T1 2014年 4月 25日  |
|             |            |    |                | US   | 2015057322   | A1 2015年 2月 26日  |
|             |            |    |                | EP   | 1948158      | A1 2008年 7月 30日  |
|             |            |    |                | PE   | 20070803     | A1 2007年 9月 10日  |
|             |            |    |                | NO   | 337288       | B1 2016年 2月 29日  |
|             |            |    |                | CA   | 2590511      | C 2013年 1月 8日    |
|             |            |    |                | AU   | 2006311481   | A1 2007年 5月 18日  |
|             |            |    |                | HK   | 1175465      | A1 2016年 9月 30日  |
|             |            |    |                | TW   | 201402111    | A 2014年 1月 16日   |
|             |            |    |                | JP   | 2015098485   | A 2015年 5月 28日   |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/116023

| 检索报告引用的专利文件 |           |   |               | 公布日<br>(年/月/日) |             | 同族专利 |  | 公布日<br>(年/月/日) |  |
|-------------|-----------|---|---------------|----------------|-------------|------|--|----------------|--|
|             |           |   |               | NO             | 20151656    | A1   |  | 2007年 9月 10日   |  |
|             |           |   |               | PE             | 20190374    | A1   |  | 2019年 3月 8日    |  |
|             |           |   |               | NO             | 340315      | B1   |  | 2017年 3月 27日   |  |
|             |           |   |               | ES             | 2449765     | T3   |  | 2014年 3月 21日   |  |
|             |           |   |               | US             | 2018344679  | A1   |  | 2018年 12月 6日   |  |
|             |           |   |               | TW             | 1418348     | B    |  | 2013年 12月 11日  |  |
|             |           |   |               | US             | 8877938     | B2   |  | 2014年 11月 4日   |  |
|             |           |   |               | SI             | EP1948158   | T1   |  | 2014年 4月 30日   |  |
|             |           |   |               | GT             | 200700055   | A    |  | 2008年 9月 24日   |  |
|             |           |   |               | US             | 2019374498  | A1   |  | 2019年 12月 12日  |  |
|             |           |   |               | AR             | 057882      | A1   |  | 2007年 12月 26日  |  |
| CN          | 106146472 | A | 2016年 11月 23日 | 无              |             |      |  |                |  |
| CN          | 106138041 | A | 2016年 11月 23日 | 无              |             |      |  |                |  |
| CN          | 105669581 | A | 2016年 6月 15日  | KR             | 20180073661 | A    |  | 2018年 7月 2日    |  |
|             |           |   |               | CA             | 2999589     | A1   |  | 2017年 5月 18日   |  |
|             |           |   |               | JP             | 2018534302  | A    |  | 2018年 11月 22日  |  |
|             |           |   |               | PT             | 3380456     | T    |  | 2019年 10月 24日  |  |
|             |           |   |               | CN             | 105669581   | B    |  | 2017年 3月 22日   |  |
|             |           |   |               | EP             | 3380456     | A1   |  | 2018年 10月 3日   |  |
|             |           |   |               | ES             | 2749979     | T3   |  | 2020年 3月 24日   |  |
|             |           |   |               | US             | 2018318259  | A1   |  | 2018年 11月 8日   |  |
|             |           |   |               | AU             | 2016353765  | A1   |  | 2018年 4月 26日   |  |
|             |           |   |               | US             | 10537555    | B2   |  | 2020年 1月 21日   |  |
|             |           |   |               | WO             | 2017080290  | A1   |  | 2017年 5月 18日   |  |
|             |           |   |               | EP             | 3380456     | B1   |  | 2019年 7月 17日   |  |
|             |           |   |               | AU             | 2016353765  | B2   |  | 2020年 5月 21日   |  |
|             |           |   |               | DK             | 3380456     | T3   |  | 2019年 10月 7日   |  |
|             |           |   |               | EP             | 3380456     | A4   |  | 2018年 10月 3日   |  |
| CN          | 105503760 | A | 2016年 4月 20日  | 无              |             |      |  |                |  |