

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091324** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2020.10.05(22) Дата подачи заявки
2018.11.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) **КОМБИНАЦИЯ 4-ПИРИМИДИНСУЛЬФАМИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО С
ИНГИБИТОРОМ SGLT-2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С
ЭНДОТЕЛИНОМ**

(31) РСТ/ЕР2017/081050

(32) 2017.11.30

(33) ЕР

(86) РСТ/ЕР2018/082947

(87) WO 2019/106066 2019.06.06

(71) Заявитель:
**ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)**

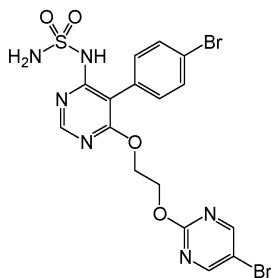
(72) Изобретатель:

Бейе Марк, Игляж Марк (СН)

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к соединению апроцитентан, {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиридин-2-илокси)этокси]пиридин-4-ил}сульфамид



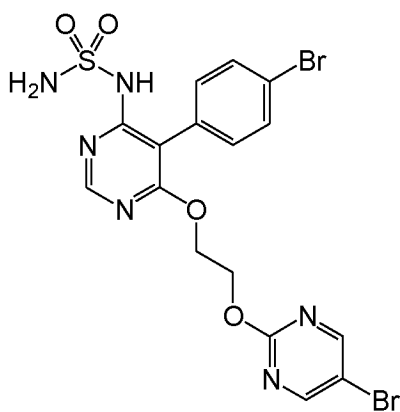
и к его применению в качестве антагониста рецепторов эндотелина в сочетании с ингибитором SGLT-2. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим апроцитентан в сочетании с ингибитором SGLT-2. Помимо этого, изобретение относится к таким фармацевтическим композициям, содержащим кристаллические формы апроцитентана.

A1**202091324****202091324****A1**

КОМБИНАЦИЯ 4-ПИРИМИДИНСУЛЬФАМИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО С
ИНГИБИТОРОМ SGLT-2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С
ЭНДОТЕЛИНОМ

Настоящее изобретение относится к соединению апроцитентан и к его применению в качестве антагониста рецепторов эндотелина, в комбинации с другими активными веществами или терапевтическими средствами, включающими ингибитор котранспортера 2 глюкозы натрия (SGLT-2), для профилактики или лечения некоторых заболеваний, связанных с эндотелином. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим апроцитентан в комбинации с указанными другими активными веществами или терапевтическими средствами. Кроме того, изобретение относится к таким фармацевтическим композициям, содержащим новые кристаллические формы апроцитентана; к фармацевтическим композициям, полученным из таких кристаллических форм, и к применению таких кристаллических форм в комбинации с указанными другими активными веществами или терапевтическими средствами для профилактики или лечения указанных заболеваний, связанных с эндотелином.

Апроцитентан, {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]-пиримидин-4-ил}-сульфамид (в дальнейшем также упоминается как «СОЕДИНЕНИЕ»), имеет формулу I



Формула I

Соединение формулы I, также известное под названием, и упоминаемое как АСТ-132577, является антагонистом рецепторов эндотелина. Соединение формулы I является членом структурного семейства, которое в общих чертах было раскрыто ранее в WO 02/053557. В частности, соединение формулы I, хотя и показывает антагонистическую активность в отношении рецепторов эндотелина, *in vivo* проявляет значительно более длительный период полураспада и значительно более короткий клиренс по сравнению с соответствующими алкилированными производными. Это делает соединение формулы I особенно пригодным для фармацевтических композиций длительного действия, как описано в WO 2009/024906.

Благодаря своей способности ингибировать связывание эндотелина, соединение формулы I может быть использовано для лечения связанных с эндотелином заболеваний, которые ассоциируются с увеличением вазоконстрикции, пролиферации или воспаления вследствие эндотелина, встречающихся при многих сердечно-почечно-метаболических заболеваниях. Примерами таких связанных с эндотелином заболеваний являются гипертензия, в том числе особенно трудно поддающаяся лечению/резистентная гипертензия; легочная гипертензия; коронарные заболевания; сердечная недостаточность; почечная и миокардиальная ишемия; хроническая болезнь почек (ХБП) [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, как определено в Клинических рекомендациях «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (KDIGO) (а именно ХБП 3 стадии), и в частности ХБП (особенно на этих стадиях), вызванная/ связанная с гипертензией или диабетом (диабетическая болезнь почек (ДБП), включая ДБП, которая, вдобавок связана с гипертензией); диабет и связанные с диабетом заболевания, такие как диабетическая артериопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, или диабетическая васкулопатия; снижение риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как сердечная недостаточность (СН), инфаркт миокарда, инсульт или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с диабетом, в особенности у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (таким как гипертензия, дислипидемия, феномен тромбоза); терапия и профилактика диабетических осложнений; (острая и хроническая) почечная недостаточность; гломерулонефрит; заболевания соединительной ткани; атеросклероз;

заболевание периферических артерий, включая хроническую периферическую (облитерирующую) артериопатию; дигитальные язвы; диабетические язвы стопы и/или снижение риска ампутаций нижних конечностей/конечностей у пациентов с диабетом, или курильщиков, или с атеросклерозом; сердечная недостаточность (СН), определенная как включающая в себя особенно хроническую СН, включая в частности систолическую СН/СН со сниженной фракцией выброса (HFrEF) (т.е. фракция выброса < около 40%), и диастолическую СН/СН с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) (т.е. фракция выброса > около 50%); снижение риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как сердечная недостаточность (СН), инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с сердечно-сосудистым риском (таких как пациенты с ишемической болезнью сердца и/или пациенты, которые продемонстрировали клинические признаки застойной сердечной недостаточности); стенокардия; и диастолическая дисфункция. Соединение формулы I также можно использовать в лечении или профилактике церебральной ишемии; слабоумия; мигрени; субарахноидального кровоизлияния; синдрома Рейно; портальной гипертензией; рестеноза после баллонной или стентовой ангиопластики; воспаления; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; рака; меланомы; рака простаты; гипертрофии предстательной железы; эректильной дисфункции; эклампсии; потери слуха; слепоты; хронического бронхита; астмы; легочного фиброза; граммотрицательной септицемии; шока, серповидноклеточной анемии; почечной колики; глаукомы; осложнений после сосудистой или сердечной хирургии или после трансплантации органов; осложнений лечения циклоспорином или эквивалентных методов лечения, показывающих нефротоксический профиль; боли; дислипидемии; а также других заболеваний, известных в настоящее время как связанные с эндотелином.

Клинические исследования показали, что антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) могут оказывать значительный лечебный эффект у пациентов, страдающих от гипертензии и/или почечных заболеваний, независимо от того, связаны они с диабетом или нет. Вероятно, эндотелин 1 (ЕТ-1) играет роль в патогенных механизмах хронической диабетической артериопатии из-за его влияния на опосредованное образование бляшек, тромбоз, вазоконстрикцию и сосудистую гипертрофию и потому, что он усиливает действие других систем, в

частности ренин-ангиотензиновую и симпатическую системы и/или инсулиновые сигналы. Таким образом, АРЭ может быть благоприятным при лечении облитерирующих заболеваний периферических артерий, включая диабетическую артериопатию, при наличии острого (периферическое расширение сосудов) и хронического (расширение сосудов, улучшение структуры сосудов и модуляция симпатической активности, антитромботических, противовоспалительных) эффектов. В метаанализе клинической сети исследований, проведенных у взрослых с диабетом и ХБП (157 исследований, включающих 43 256 пациентов), АРЭ были оценены как наиболее эффективные средства для профилактики терминальной стадии заболевания почек (S.C. Palmer и соавт., Lancet (2015), 385 (9982): 2047-2056). Тем не менее, терапевтическую пользу необходимо сопоставлять с потенциальными побочными эффектами, такими как потенциальный риск тератогенной активности, обычно связанной с АРЭ. Кроме того, и, что более важно, как селективные антагонисты ET_A , так и двойные антагонисты обоих рецепторов ET_A и ET_B , могут вызывать задержку жидкости, что является распространенным побочным эффектом, связанным со многими ранее изученными АРЭ и иногда (например, если не поддается лечению диуретиками), приводя к чрезмерно серьезным неблагоприятным сердечным явлениям, таким как сердечная недостаточность или смерть. Принимая во внимание, что соотношение риск-польза в большинстве случаев благоприятствует лечению с помощью АРЭ для таких показаний, как легочная гипертензия (как это отражалось в прошлом с помощью последовательных продажных одобрений, например, для АРЭ двойных антагонистов бозентан и мацитентан, и селективного антагониста ET_A амбрисентан), АРЭ не играют никакой роли в лечении первичной гипертензии (Laffin и соавт. Seminars in Nephrology 2015, 35, 168-175), и побочные эффекты, такие как задержка жидкости, могут оставаться проблемой, при рассмотрении потенциального лечения трудно поддающейся лечению резистентной гипертензии (pГТ), хронической болезни почек (ХБП), независимо от того, связаны ли они с диабетом и/или гипертензией, или других связанных с гипертензией заболеваний с помощью АРЭ.

ET_A -селективный антагонист рецепторов эндотелина дарусентан был разработан для лечения резистентной гипертензии (pГТ) (Bakris и соавт., Hypertension 2010, 56,824-830, см. также WO2007/098390). В 14-недельном

исследовании 3 фазы на пациентах с рГТ, он продемонстрировал эффективность по снижению амбулаторного артериального давления, но не проявил значительного лечебного эффекта на первичную конечную точку систолического артериального давления. Пациенты имели право участвовать, если у них была резистентная к лечению артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 140 мм рт. ст.), несмотря на лечение тремя или более антигипертензивными препаратами из разных классов препаратов, включая мочегонное средство, в оптимизированных дозах. Требовалась минимальная доза гидрохлоротиазида в 25 мг в сутки (или его эквивалента для других тиазидных диуретических лекарственных средств). Даже несмотря на то, что во время испытания диуретическая терапия могла быть усилена по усмотрению исследователей, чтобы контролировать задержку жидкости, наиболее частый побочный эффект, связанный с дарусентаном, представлял собой задержку жидкости/отек на уровне 28% по сравнению с 12% в каждой из других групп. Большое количество пациентов отказались от приема дарусентана из-за его побочных эффектов по сравнению с плацебо.

ЕТА-селективный АРЭ авосентат, в исследовании, в котором исследовали воздействия авосентана на прогрессию клинической диабетической нефропатии у пациентов с диабетом 2 типа, показал значительный лечебный эффект, связанный со значительно возросшим прекращением приема экспериментальных лекарственных средств из-за побочных эффектов, преимущественно связанных с перегрузкой жидкостью и застойной сердечной недостаточностью (Mann и соавт., «Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy», J Am Soc Nephrol. 2010, 21(3): 527–535.). Совокупным первичным результатом было время удвоения креатинина сыворотки, ТСПН или смерти. Вторичные результаты включали изменения в соотношении альбумин-креатинин (ACR) и сердечно-сосудистые результаты. Исследование не выявило различий в частоте первичного результата между группами. Авосентан значительно снижал ACR. Исследование было прекращено преждевременно после медианного наблюдения в течение 4 месяцев (максимум 16 месяцев) из-за избытка сердечно-сосудистых явлений с авосентаном, и авторы пришли к выводу, что «в дозировке от 25 до 50 мг авосентан может быть менее селективным в отношении рецепторов ЕТА и, таким образом, вызывает задержку натрия и воды и периферическое расширение сосудов с возможным смещением жидкости из внутрисосудистого в

экстраваскулярное пространство». Воздействие на альбуминурию считали вероятным из-за ингибирования почечного рецептора ET_A , потому что ранее было обнаружено, что антагонисты рецепторов $ET_{A/B}$ смешанного типа оказывают более слабое воздействие или не влияют на протеинурию. По мнению авторов, предположение о блокаде рецептора ET_B более высокими дозами авосентана дополнительно подтверждается данными, которые показали натрийуретический эффект блокады селективного ET_A рецептора, у людей, которых лечили ингибиторами АПФ. Таким образом, натрийуретический эффект/задержка жидкости, которые, возможно, в конечном итоге приводят к прекращению исследования, объясняются двойной блокадой рецепторов ET_A и ET_B , что препятствует использованию АРЭ двойного действия в таких клинических условиях.

Дополнительные доклинические данные показали, что синергетический эффект на кровяное давление ET_A -селективного АРЭ в комбинации с ингибитором АПФ эналаприлом был отменен одновременной блокадой рецептора ET_B (Goddard и соавт., J.Am.Soc.Nephrol. 2004, 15, 2601-2610), поэтому не рекомендуется использовать АРЭ двойного действия в клинических условиях, где ингибиторы АПФ могут потребоваться в качестве фоновой терапии.

В обзоре «Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease» (Br J Clin Pharmacol (2012), 76:4, 573–579), D. E. Kohan и соавт. утверждают, что «в целом, преобладающее мнение заключается в том, что ET_A , в отличие от комбинированных $ET_{A/B}$, антагонисты рецепторов являются предпочтительными для лечения ХБП». Три года спустя Kohan и соавт. сделали вывод в отношении исследования, опубликованного в Clin J Am Soc Nephrol (2015), 10: 1568–1574, что «удерживающий жидкость эффект АРЭ», скорее всего, связан с прямым воздействием на транспорт натрия в почечных канальцах, тогда как антипротеинурический эффект АРЭ, вероятно, связан с воздействием на сосудистую сеть и/или клубочек. Наконец, можно ожидать, что смягчение АРЭ протеинурии само по себе будет способствовать выведению почечной жидкости, однако, АРЭ все еще может способствовать задержке жидкости через отдельное воздействие на реабсорбцию натрия и воды в канальцах».

В заявке WO 2016/073846 предоставлено исчерпывающее описание АРЭ, протестированных по различным показаниям, включая диабетическую и

недиабетическую ХБП и рГТ. В WO 2016/073846 представлены дополнительные примеры, в которых задержка жидкости могла привести к усилению побочных эффектов для АРЭ бозентан, тезосентан, амбрисентан и атрасентан. В WO2016/073846 делается вывод о предложении способа лечения ХБП с помощью АРЭ, в особенности с помощью ET_A -селективного АРЭ атрасентан, с использованием прогностических факторов задержки жидкости; указанный способ, включающий в себя определение риска задержки жидкости, если АРЭ вводили субъекту; и введение АРЭ субъекту, если риск находится на приемлемом уровне. Был опубликован подробный протокол клинического исследования фазы 3 (SONAR), в котором оценивали воздействия исследуемого соединения атрасентана - при добавлении к стандартному лечению - на прогрессирование заболевания почек у пациентов с хронической болезнью почек 2 - 4 стадий и диабетом 2 типа, в Heerspink и соавт., Diabetes Obes. Metab. 2018, 1-8. Протокол отражает важность, придаваемую оптимизации дозы и одновременному контролю удержания натрия/удержания жидкости в дизайне исследования, что приводит к разработке плана, который требует «отбора индивидуумов с высоким риском заболевания (прогностическое обогащение), которые также демонстрируют хорошую ответную реакцию на исследовательское лечение (прогностическое обогащение)». Однако, 1 декабря 2017, AbbVie объявила о своем стратегическом решении закрыть исследование SONAR. В пресс-релизе говорится, что «постоянный мониторинг почечных явлений, наблюдаемых в исследовании, выявил значительно меньшее число конечных точек, чем ожидалось к этому времени, что, вероятно, повлияет на способность проверить гипотезу исследования SONAR. Поэтому AbbVie определила, что не может оправдать продолжение участия пациентов в исследовании. Решение досрочно закрыть исследование SONAR не было связано с какими-либо проблемами безопасности».

Вопреки выводам, сделанным в ходе исследования авосентана, доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что ET_A -селективные антагонисты ситаксентан и амбрисентан представляют больший риск задержки жидкости, чем двойные АРЭ бозентан и мацитентан (Vercauteren и соавт., JPET 2017, 361, 322-333). Авторы утверждают, что их выводы «указывают на то, что у крыс стимуляция неблокированных рецепторов ET_B в присутствии антагониста рецептора ET_A , но не функционального антагонизма

рецептора ET_A как такового, может быть вредной, и что блокада обоих рецепторов является менее вероятной, чтобы вызывать задержку воды, чем одиночную рецепторную блокаду» и продолжают предполагать, что «увеличение объема плазмы в сочетании с повышенной проницаемостью сосудов может
5 объяснить наблюдения, полученные с помощью ET_A -селективных антагонистов». Авторы приходят к выводу, что «несколько клинических исследований с ET_A -селективными антагонистами привели к увеличению смертности в связи с проблемами удержания жидкости, тогда как этого не наблюдали с двойными АРЭ. Тем не менее, двойные АРЭ в условиях
10 существовавшей ранее задержки жидкости или повышения аргинин-вазопрессина (AVP), таких как хроническая сердечная недостаточность или хроническая почечная недостаточность, вызвали значительную задержку жидкости».

В фазе 2 клинических испытаний было показано, что апроцитентан, АРЭ,
15 приводящий к эффективной двойной блокаде рецепторов эндотелина, может обеспечивать эффективный контроль артериального давления у субъектов, с эссенциальной гипертензией (апроцитентан вводили в виде монотерапии, т.е. без фоновой противогипертензионной терапии) (Actelion Pharmaceuticals Ltd, пресс-релиз 22 мая 2017 г.). Даже при том, что наблюдали некоторые признаки
20 потенциального удержания жидкости (например, увеличение массы тела при более высоких дозах, связанное с дозой снижение концентрации гемоглобина, четыре случая периферического отека при более высоких дозах), общая частота побочных эффектов была аналогична тем, которые наблюдали в группе плацебо. Таким образом, в отличие от способов, описанных в WO 2016/073846, для
25 апроцитентана может не потребоваться оценка риска и/или снижение дозы для смягчения побочных эффектов, связанных с задержкой жидкости, при использовании для лечения заболеваний, связанных с гипертензией, в особенности резистентной гипертензии. Таким образом, апроцитентан может иметь другой фармакологический профиль, чем преимущественно ET_A -
30 селективные антагонисты, которые до сих пор тестировали на резистентную гипертензию или хроническую болезнь почек у пациентов с диабетом и без диабета.

Кроме того, на крысиных моделях гипертензии было обнаружено, что апроцитентан может оказывать синергетический фармакологический эффект в

комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) валсартаном, синергетический фармакологический эффект в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприлом и синергетический фармакологический эффект в комбинации с блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином, по сравнению с действием только соответствующих активных веществ. БРА, ингибиторы АПФ и БКК являются стандартным лечением в соответствии с нормативными требованиями, обычно назначаемыми пациентам с гипертонической болезнью отдельно или в комбинации, часто в сочетании с диуретиками, в особенности с диуретиками класса тиазидов, такими как гидрохлоротиазид.

Ингибиторы SGLT-2 блокируют реабсорбцию глюкозы в почках, повышают экскрецию глюкозы и снижают концентрацию глюкозы в крови. В дополнение к этому хорошо охарактеризованному способу действия ингибиторы SGLT-2 снижают артериальное давление, уменьшают жесткость сосудов, улучшают функцию эндотелия и обладают противовоспалительными и антифиброзными свойствами, напоминая свойства АРЭ (H.J. Heerspink и соавт., *Circulation* (2016), 134(10): 752-772). Этот уникальный механизм действия привел к разработке и одобрению на рынке нескольких ингибиторов SGLT-2, включающих канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин, которые все показаны для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2 типа, эмпаглифлозин к тому же показан для уменьшения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Сообщали, что сотаглифлозин, двойной ингибитор SGLT-1 и SGLT-2, проходит клинические испытания для лечения диабета 1 типа.

В заявке WO 2010/138535 заявлен способ лечения диабета 2 типа у пациента-млекопитающего, которого ранее лечили одним или несколькими пероральными противодиабетическими средствами и/или одним или несколькими инъекруемыми противодиабетическими средствами, который ранее не проходил лечение, причем способ включает введение указанному пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества ингибитора SGLT2, в особенности дапаглифлозина. В заявке WO 2010/138535, среди множества других предполагаемых комбинаций, также раскрыт такой способ с использованием ингибитора SGLT2, такого как дапаглифлозин в

комбинации с одним или несколькими антигипертензивными средствами, которые представляют собой, например, бета-адренергические блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и/или Т-типа; например, дилтиазем, верапамил, нифедипин, амлодипин и мибефрадил), диуретики (например, хлортазид, гидрохлоротиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортазид, трихлорметиазид, политазид, бензтиазид, этакриновая кислота, трикринафен, хлорталидон, фуросемид, мусолимин, буметанид, триамтренен, амилорид, спиронолактон), ингибиторы ренина, ингибиторы АПФ (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, квинаприл, рамиприл, лизиноприл), антагонисты рецептора АТ-I (например, лозартан, ирбесартан, валсартан), антагонисты рецептора ET (например, ситаксентан, атрасентан и соединения, раскрытые в патентах США № 5,612,359 и 6,043,265), двойные антагонисты ET/AII, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE) или нитраты. Нет данных, подтверждающих комбинацию с антигипертензивным средством по сравнению с другими предлагаемыми комбинациями, а также данных, подтверждающих какую-либо конкретную комбинированную терапию среди различных антигипертензивных средств. Аналогичным образом, Kissei Pharmaceuticals Ltd раскрыла в нескольких патентных заявках ингибиторы SGLT-1 и/или SGLT-2, применимые для лечения гипергликемии, такой как диабет, диабетические осложнения или ожирение (см., например, US 7,732,596, US 7,989,424), которые среди множества других предполагаемых комбинаций раскрыты как пригодные в сочетании с антагонистами рецепторов эндотелина, такими как L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, ситаксентан натрия, BMS-193884, дарусентан, TBC-3711, бозентан, тезосентан натрия, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, энлазентан, BMS-207940 или им подобные.

Диабет часто совпадает с сердечной недостаточностью (CH) и может способствовать ее развитию. Ингибиторы SGLT-2, такие как эмпаглифлозин, могут быть пригодны для лечения хронической CH, включая, в частности, также HFrEF, где варианты лечения очень ограничены. В испытании EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин, сердечно-сосудистые исходы и смертность при диабете 2 типа) рандомизировали пациентов с диабетом II типа с высоким

сердечно-сосудистым риском для эмпаглифлозина или стандартной медицинской помощи. Результаты свидетельствовали об улучшении показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, госпитализации по поводу СН и смертности от любой другой причины. В ходе апостериорного исследования, в котором исследовали пациентов с диагнозом СН на исходном уровне, было предложено значительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу СН и другим причинам (D. H. Kim и соавт., «Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies» Curr Cardiol. Rep (2017) 19:94). Механизм действия SGLT-2 приводит к одновременному ингибированию поглощения глюкозы и натрия в проксимальных канальцах нефрона, что, как полагают, приводит к сбросу тубуло-гломерулярной обратной связи, предположительно вызывающей явление клубочковой гиперfiltrации. Считается, что эффективность ингибиторов SGLT-2 снижается при более низких уровнях глюкозы в плазме или снижении скорости клубочковой filtration (СКФ), поэтому ингибиторам SGLT-2 присущ низкий риск развития гипогликемии. Как следствие, свойства ингибиторов SGLT-2 могут открыть путь к лечению СН, включая HFpEF даже у пациентов без д (P. Martens и соавт., "Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond", Curr Treat Options Cardio Med (2017) 19: 23).

Побочным эффектом, связанным с фармакологическим действием ингибиторов SGLT-2, является уменьшение объёма межклеточной жидкости/сокращение внутрисосудистого объёма, что может привести к дегидратации, гиповолемии, ортостатической гипотензии или гипотонии. Таким образом, ингибиторы SGLT-2 обычно вызывают увеличение гематокрита (Hct), маркера гемоконцентрации и повышенной вязкости крови, предполагаемой причины повреждения сосудов в контексте заболевания периферических сосудов. В двух больших исследованиях, оценивающих ингибитор SGLT-2 канаглифлозин у пациентов с диабетом 2 типа (CANVAS и CANVAS-R), наблюдали повышенный риск ампутаций нижних конечностей. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) оценило эти результаты (EMA/PRAC/637349/2016) с точки зрения потенциального классового эффекта, связанного с уменьшением объёма и нарушением перфузии тканей в нижней конечности, так что у пациентов с уже нарушенной перфузией, вероятно, будут

развиваться состояния, приводящие к ампутациям. ЕМА пришло к выводу, что классовый эффект не может быть ни доказан, ни опровергнут.

Кроме того, данные крупных клинических испытаний позволяют предположить, что ингибиторы SGLT2 могут вызывать острое повреждение почек и нарушение функции почек, в особенности у пациентов, 5 предрасположенных к острому повреждению почек, где следует учитывать гиповолемию, хроническую почечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность и сопутствующие лекарственные средства (диуретики, ингибиторы АПФ, БРА и НПВП). Фармакологическое действие ингибиторов 10 SGLT-2 на почки включает повышение уровня креатинина в сыворотке и снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, апроцитентан, АРЭ, приводящий к эффективной двойной блокаде рецепторов эндотелина, может быть особенно подходящим для лечения заболеваний, связанных с эндотелином, когда его назначают в сочетании с 15 ингибиторами SGLT-2, такими как атиглифлозин, бексаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хенаглифлозин, ипраглифлозин, лусеоглифлозин, ремоглифлозин, сотаглифлозин, тианаглифлозин или тофоглифлозин (в особенности канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин; в частности канаглифлозин). Использование 20 двойного АРЭ апроцитентана в сочетании с ингибитором SGLT-2 может привести к особенно выгодному взаимодополняющему фармакологическому действию двух способов действия, как с точки зрения комплементарного, аддитивного или даже синергетического эффекта лечения, так и дополнительного облегчения соответствующих побочных эффектов от каждого 25 активного вещества такой комбинированной терапии.

При сочетании АРЭ с ингибитором SGLT-2 диуретический эффект такого ингибитора SGLT-2 и его потенциальное фармакологическое действие в снижении риска сердечной недостаточности могут быть подходящими для 30 смягчения наиболее выраженных побочных эффектов, обычно связанных с АРЭ, таких как задержка жидкости и потенциально связанный повышенный риск сердечной недостаточности. В частности, апроцитентан, продемонстрировавший особенно благоприятный профиль безопасности в исследовании II фазы у пациентов с (эссенциальной) гипертензией, может быть пригоден для такого сочетания. Подобное комбинированное лечение может приводить к

фармакологическому действию в отношении раскрытых заболеваний, связанных с эндотелином, при сохранении неопасного профиля побочных эффектов даже при оптимальных эффективных дозах апроцитентана, потенциально даже при увеличенных дозах апроцитентана по сравнению с максимально переносимыми дозами одного апроцитентана, или апроцитентана в сочетании, например, со стандартными диуретиками, такими как тиазидоподобные диуретики, включая гидрохлортиазид и/или антагонисты альдостерона. Увеличенные дозы апроцитентана, которые могут стать доступными, например, из-за смягченных побочных эффектов, если апроцитентан применяют в комбинации с ингибитором SGLT-2, могут усилить воздействие на заболевания, вызванные вредным воздействием паракринной системы эндотелина, широко распространенной в организме. Такое комбинированное лечение может улучшить соотношение польза/риск и, например, не требуют способов оценки риска согласно WO2016/073846 и/или снижения дозы для смягчения побочных эффектов, например, связанных с задержкой жидкости.

В дополнение к вышеупомянутым потенциальным действиям ингибитора SGLT-2 на фармакологический эффект и/или профиль побочных эффектов APЭ апроцитентана, APЭ апроцитентан, в свою очередь, может оказывать дополнительное влияние на фармакологический эффект и/или профиль побочных эффектов соответствующего ингибитора SGLT-2. Описано, что APЭ уменьшают гематокрит (Hct) посредством гемодилюции. Таким образом, апроцитентан при использовании в сочетании с ингибиторами SGLT-2 может противодействовать наиболее значительным побочным эффектам, обычно связанным с ингибиторами SGLT-2, такими как гемоконцентрация из-за эффекта уменьшения объема межклеточной жидкости, возможно, способствуя увеличению риска ампутаций конечностей/нижних конечностей. Кроме того, APЭ были описаны для обеспечения почечной защиты и улучшения почечной гемодинамики. Таким образом, апроцитентан при использовании в комбинации с ингибиторами SGLT-2 может снизить риск острой почечной недостаточности, одного из рисков, описываемых для одобренных в настоящее время ингибиторов SGLT-2. Кроме того, ожидается, что APЭ будут снижать артериальное давление путем предотвращения сосудосуживающего эффекта ET-1, возникающего в результате его связывания с рецепторами ET, таким образом, апроцитентан при использовании в комбинации с ингибиторами SGLT-2 может вносить свой

выраженный фармакологический эффект в снижение артериального давления и его последствия (ремоделирование сосудов, ишемическое поражение органов, снижение сердечно-сосудистого риска, вызванного/связанного с диабетом и/или гипертонией). Кроме того, было описано, что АРЭ улучшают уровень сахара в крови с помощью различных механизмов (усиление кровотока, улучшение передачи сигналов инсулина).

Таким образом, апроцитентан при использовании в комбинации с ингибиторами SGLT-2 может оказывать аддитивное или даже синергетическое действие на снижение уровня сахара в крови. К тому же, уменьшение объема межклеточной жидкости может быть связано с повышенной вязкостью крови. Sloop и соавт. (Ther Adv Cardiovasc Dis (2015), 9(1) 19–25) утверждают, что «Причина, по которой патогенез хронических сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию и метаболический синдром не до конца понятна основным направлением, поскольку была проигнорирована роль вязкости крови», и, что «Теоретически, поскольку поток обратно пропорционален вязкости, снижение вязкости крови должно улучшить перфузию мышц и увеличить использование глюкозы, снижая уровень глюкозы в крови». Таким образом, комбинация апроцитентана и ингибитора SGLT-2 может привести к дополнительной нормализации как эффекта уменьшения объема межклеточной жидкости, обычно связанного с ингибиторами SGLT-2, так и эффекта удержания жидкости, как правило, связанного с АРЭ, к упомянутым выше благоприятным фармакологическим эффектам и потенциально к дополнительным благоприятным фармакологическим эффектам, связанным с вязкостью крови. Наконец, апроцитентан, который обладает фармакологическим эффектом двойного АРЭ может быть особенно подходящим для такой комбинированной терапии по сравнению с селективным антагонистом рецептора ET_A , поскольку он может иметь низкую противодействующую активность на благотворное влияние ингибиторов SGLT-2 на повторное поглощение натрия, то это связано с основным фармакологическим действием SGLT-2 на повторное поглощение глюкозы.

Кроме того, было обнаружено, что некоторые кристаллические формы апроцитентана, которые пригодны для производства фармацевтических композиций, могут быть обнаружены при определенных условиях. Указанные кристаллические формы апроцитентана могут обладать выгодными свойствами

ввиду потенциального использования апроцитентана в качестве активного фармацевтического вещества. Такие преимущества могут включать в себя улучшенные свойства текучести; меньшую гигроскопичность; лучшую воспроизводимость при изготовлении (например, лучшие параметры фильтрации, лучшую воспроизводимость формования и/или лучшую седиментацию); и/или определенную морфологию. Такие кристаллические формы апроцитентана могут быть особенно пригодными в процессе изготовления некоторых фармацевтических композиций. Также было обнаружено, что апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль особенно применимы для лечения определенных расстройств, в частности при использовании в сочетании с другими активными веществами или терапевтическими средствами.

Описание Фигур

На Фигуре 1 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме А как получено из Примера 1. Рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, следующих процентов (относительные интенсивности пиков приведены в скобках) при указанных углах отражения 2 тета (сообщается о выбранных пиках из диапазона 3-33° 2 тета с относительной интенсивностью более 10%): 9.8° (18%), 9.9° (18%), 11.7° (14%), 14.5° (10%), 15.4° (14%), 15.6° (29%), 16.9° (19%), 17.2° (16%), 17.8° (100%), 18.6° (50%), 19.9° (54%), 20.0° (67%), 21.5° (24%), 21.9° (10%), 22.8° (18%), 23.2° (49%), 23.5° (83%), 24.9° (32%), 25.1° (20%), 25.3° (24%), 25.6° (33%), 25.9° (16%), 27.1° (23%), 27.3° (39%), 28.5° (13%), 29.0° (23%), 29.4° (15%), 30.1° (12%) и 30.6° (10%).

На Фигуре 2 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме С как получено из Примера 2. Рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, следующих процентов (относительные интенсивности пиков приведены в скобках) при указанных углах отражения 2 тета (сообщается о выбранных пиках из диапазона 3-33° 2 тета с относительной интенсивностью более 10%): 7.8° (23%), 9.7° (42%), 15.7° (37%), 17.2° (16%), 17.8° (15%), 18.8° (26%), 19.8° (71%), 20.1° (51%), 20.6° (15%), 21.6° (15%), 22.0° (100%),

23.4° (27%), 23.6° (40%), 24.1° (23%), 24.5° (16%), 25.1° (13%), 25.3° (39%), 25.7° (28%), 26.8° (19%), 27.1° (16%), 28.5° (31%), 30.8° (13%) и 30.8° (13%).

Понятно, что кристаллические формы, описанные в настоящей заявке, содержат соединение в кристаллической форме свободного основания (т.е. не в форме соли). Кроме того, указанные кристаллические формы могут содержать некоординированный и/или координированный растворитель. Координированный растворитель используют в настоящей заявке в качестве термина для кристаллического сольвата. Аналогичным образом, некоординированный растворитель используют в настоящей заявке в качестве термина для физиосорбированного или физически захваченного растворителя (определения согласно Полиморфизму в фармацевтической промышленности (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), глава 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Кристаллические формы А и С являются ангидратными/ансольватными формами.

На Фигуре 3 показаны острые эффекты АСТ-132577 на среднее артериальное давление («САД») у бодрствующих гипертензивных, чувствительных к соли самцов крыс Dahl.

На Фигуре 4 показаны острые эффекты АСТ-132577 на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона.

На Фигуре 5 показаны острые эффекты АСТ-132577 на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией.

На Фигуре 6 показаны острые эффекты АСТ-132577, использованного отдельно или в комбинации с валсартаном, на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией.

На Фигуре 7 показаны острые эффекты АСТ-132577, использованного отдельно или в комбинации с валсартаном, на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона.

На Фигуре 8 показаны острые эффекты АСТ-132577, использованного отдельно или в комбинации с эналаприлом, на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией.

На Фигуре 9 показаны острые эффекты АСТ-132577, использованного отдельно или в комбинации с амлодипином, на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона.

На Фигуре 10 показаны эффекты от длительного перорального введения АСТ-132577 на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона.

5 На Фигуре 11 показаны эффекты от длительного перорального введения АСТ-132577 на резистентность почечных сосудов у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона.

На Фигуре 12 показан острый дозозависимый эффект апроцитентана 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг) на гематокрит (Hct) через 24 часа после однократного перорального введения крысам Wistar.

10 На Фигуре 13 показаны острые эффекты АСТ-132577, использованного отдельно или в комбинации с канаглифлозином, по максимальным эффектам на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией.

15 На Фигуре 14 показаны острые эффекты АСТ-132577, использованного отдельно или в комбинации с эмпаглифлозином, по максимальным эффектам на САД у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией.

20 На Фигуре 15 показаны острые эффекты только EXFORGE HCT® и EXFORGE HCT® в комбинации с АСТ-132577 у самцов крыс со спонтанной гипертензией.

На Фигуре 16 показаны острые эффекты только EXFORGE HCT® и EXFORGE HCT® в комбинации со спиронолактоном, у самцов крыс со спонтанной гипертензией.

25 На Фигуре 17 показаны острые эффекты только EXFORGE HCT® и EXFORGE HCT® в комбинации с АСТ-132577, у гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона.

На Фигуре 18 показаны острые эффекты EXFORGE HCT® отдельно и EXFORGE HCT® в комбинации со спиронолактоном, у гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона.

30 Подробное описание изобретения

1) Первый вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с ингибитором SGLT-2 или

его фармацевтически приемлемой солью, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

2) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где ингибитор SGLT-2 представляет собой атиглифлозин, бексаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хенаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ремоглифлозин, сотаглифлозин или тофоглифлозин; или его фармацевтически приемлемую соль.

2(i) В подварианте осуществления ингибитор SGLT-2 представляет собой именно бексаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хенаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, сотаглифлозин, или тофоглифлозин (в особенности канаглифлозин, дапаглифлозин, или эмпаглифлозин; в частности канаглифлозин); или его фармацевтически приемлемую соль.

3) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, или эмпаглифлозин (в частности канаглифлозин), или его фармацевтически приемлемую соль.

4) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), где ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой канаглифлозин, или его фармацевтически приемлемую соль.

5) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 4), где апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 1 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 100 мг (именно от 10 до 50 мг); в особенности 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг; в частности 12,5 мг, 25 мг или 50 мг апроцитентана в сутки;

5(i) причем в подварианте осуществления указанная доза апроцитентана представляет собой дозу, которая, как можно ожидать, является переносимой эффективной дозой апроцитентана, при приеме в виде монотерапии (например, в

отношении лечения гипертензии) (в частности, такая доза будет составлять от 10 до 25 мг, в особенности 10 мг, 12,5 мг или 25 мг),

5 5(ii) причем в другом подварианте осуществления указанная доза апроцитентана представляет собой дозу, которая, как можно ожидать, является переносимой эффективной дозой или выше переносимой эффективной дозы апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии) (в частности, такая доза будет составлять от 40 до 100 мг, в особенности 50 мг апроцитентана в сутки);

10 5(iii) причем в другом подварианте осуществления указанная доза апроцитентана представляет собой дозу, которая, как можно ожидать, является переносимой эффективной дозой или ниже переносимой эффективной дозы апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии) (в частности, такая доза будет составлять 1 мг, 2,5 мг или 5 мг апроцитентана в сутки).

15 6) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 4), где апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг; (в особенности 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг; именно 12,5 мг, 25 мг или 50 мг) апроцитентана в сутки;

20 6(i) где в подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 12,5 мг апроцитентана в сутки (т.е. доза, которая, как можно ожидать, будет переносимой эффективной дозой апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии));

25 6(ii) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 25 мг апроцитентана в сутки (т.е. доза, которая, как можно ожидать, будет переносимой эффективной дозой апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии));

6(iii) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 50 мг апроцитентана в сутки (т.е. доза, которая, как можно ожидать, будет переносимой эффективной дозой или выше переносимой эффективной дозы апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии));

6(iv) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 10 мг апроцитентана в сутки (т.е. доза, которая, как можно ожидать, будет переносимой эффективной дозой апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии));

6(v) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 5 мг апроцитентана в сутки (т.е. доза, которая, как можно ожидать, будет переносимой эффективной дозой или ниже переносимой эффективной дозы апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии));

6(vi) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 2,5 мг апроцитентана в сутки (т.е. доза, которая, как можно ожидать, будет ниже переносимой эффективной дозы апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии));

6(vii) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 1 мг апроцитентана в сутки (т.е. доза, которая, как можно ожидать, будет ниже переносимой эффективной дозы апроцитентана при приеме в виде монотерапии (например, в отношении лечения гипертензии)).

7) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 6), где

указанный ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения указанного ингибитора SGLT-2, где:

5 • бексаглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 5 до 50 мг (в частности 20 мг) бексаглифлозина в сутки;

10 • канаглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 50 до 400 мг (в частности 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг; именно 100 мг или 300 мг; в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

15 • дапаглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 1 до 20 мг (в частности 5 мг или 10 мг) дапаглифлозина в сутки;

20 • эмпаглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 5 до 50 мг (в частности 10 мг или 25 мг) эмпаглифлозина в сутки;

 • эртуглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 2,5 до 50 мг (в частности 5 мг или 15 мг) эртуглифлозина в сутки;

25 • хенаглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 5 до 100 мг (в частности 25 мг) хенаглифлозина в сутки;

30 • ипраглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 10 до 100 мг (в частности 25 мг или 50 мг) ипраглифлозина в сутки;

• лузеоглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 1 до 10 мг (в частности 2,5 мг или 5 мг) лузеоглифлозина в сутки;

5 • сотаглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 50 до 500 мг (в частности 75 мг, 200 мг или 400 мг) сотаглифлозина в сутки,

10 • тофоглифлозин, или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 10 до 50 мг (в частности 20 мг) тофоглифлозина в сутки.

8) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 4), где:

15 • апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 1 до 100 мг, предпочтительно от 2,5 до 100 мг (именно от 10 до 50 мг); в особенности 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг; в частности 12,5 мг, 25 мг или 50 мг; апроцитентана в сутки; и

20 • канаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 50 до 400 мг (в частности 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг; именно 100 мг или 300 мг; в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

25 8(i) где в подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 12,5 мг апроцитентана в сутки; и канаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме,
30 подходящей для перорального введения 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг (именно 100 мг или 300 мг, в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

8(ii) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной

5 (именно 100 мг или 300 мг, в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

10 соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг (именно 100 мг или 300 мг, в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

15 лекарственной форме, подходящей для перорального введения 5 мг апроцитентана в сутки; и канаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг (именно 100 мг или 300 мг, в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

20 8(v) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его
фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной
лекарственной форме, подходящей для перорального введения 2,5 мг
апроцитентана в сутки; и канаглифлозин или его фармацевтически приемлемая
соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме,
25 подходящей для перорального введения 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг
(именно 100 мг или 300 мг, в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

30 апроцитентана в сутки; и канаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг (именно 100 мг или 300 мг, в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки;

8(vii) где в другом подварианте осуществления апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 50 мг апроцитентана в сутки; и канаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 50 мг, 100 мг, 150 мг или 300 мг (именно 100 мг или 300 мг, в особенности 100 мг) канаглифлозина в сутки.

Равным образом, при сочетании с дапаглифлозином или эмпаглифлозином, апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится как изложено в варианте осуществления 8) и в его подвариантах осуществления 8(i) - 8(vii) выше; и

- дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 1 до 20 мг (в частности 5 мг или 10 мг) дапаглифлозина в сутки; и

- эмпаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 5 до 50 мг (в частности 10 мг или 25 мг) эмпаглифлозина в сутки.

9) Второй аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 8); где указанная фармацевтическая композиция (предназначена) для введения в комбинации/совместной терапии с обычной фоновой терапией (или терапией первой линии), пригодной для профилактики или лечения гипертензии, включая в особенности трудно поддающуюся лечению/резистентную гипертензию; хронической болезни почек (ХБП) [именно ХБП 1 - 4 стадий как определено в Клинических рекомендациях «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (KDIGO) (и в особенности ХБП 3 стадии)], и в частности ХБП (именно этих стадий), вызванной/связанной с гипертензией и/или вызванной/связанной с диабетом (диабетическая болезнь почек (ДБП)); или диабета.

9(i) В первом подварианте осуществления такая традиционная фоновая терапия может, в частности, включать в себя:

•ингибитор АПФ (в особенности эналаприл, а также рамиприл, квинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, трандолаприл, цилазаприл), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

5 •блокатор рецепторов ангиотензина (в особенности валсартан, а также лозартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан, олмесартан, азилсартан, фимасартан) или его фармацевтически приемлемая соль; и/или

10 •блокатор кальциевых каналов (в особенности амлодипин, а также аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, силнидипин, клевидипин, эфонидипин, фелодипин, исрадипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин, пранидипин) или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

•метформин; и/или

•инсулин; и/или

15 •сульфонилмочевину (в особенности глибенкламид) или ее фармацевтически приемлемую соль; и/или

•ингибитор ДПП-4 (в особенности ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин или линаглиптин), или его фармацевтически приемлемую соль; и/или

20 •агонист рецептора ГПП-1 (в особенности эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглютид, дулаглутид, таспоглутид, семаглутид); и/или

•тиазолидиндион или его фармацевтически приемлемую соль.

9(ii) Во втором подварианте осуществления предпочтительны традиционные виды фоновых терапий, которые представляют собой терапии первой линии, пригодные для предупреждения или лечения гипертензии и/или
25 диабета, как например, в особенности ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина в качестве лечения гипертензии; и/или метформин, и/или ингибитор ДПП-4 в качестве лечения диабета.

9(iii) В третьем подварианте осуществления указанную фоновую терапию в соответствии с одним из вариантов осуществления 9), 9(i), или 9(ii)
30 следует вводить в дозировке, соответствующей переносимой эффективной дозе соответствующего активного вещества, например, при приеме в виде монотерапии, или у пациентов с диабетом, при приеме в комбинации с соответствующим ингибитором SGLT-2. В частности, валсартан или его

фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения 160 мг или 320 мг валсартана в сутки; лозартан или его фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения 50 мг или 100 мг лозартана в сутки; ирбесартан или его фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения 75 мг, 150 мг или 300 мг ирбесартана в сутки; амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения 5 мг или 10 мг амлодипин в сутки; эналаприл или его фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 2,5 мг до 40 мг эналаприла в сутки; лизиноприл или его фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 2,5 мг до 40 мг лизиноприла в сутки; рамиприл или его фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 2,5 мг до 20 мг рамиприла в сутки; метформин, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 500 мг до 2000 мг метформина в сутки; глибенкламид, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 1,25 мг до 5 мг глибенкламида в сутки; ситаглиптин, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 25 мг до 100 мг ситаглиптина в сутки; вилдаглиптин, при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения два раза 50 мг вилдаглиптина в сутки; саксаглиптин при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения 2,5 мг или 5 мг саксаглиптина в сутки; линаглиптин при наличии, следует вводить в лекарственной форме, подходящей для перорального введения два раза 5 мг линаглиптина в сутки.

Понятие «блокатор рецепторов ангиотензина» или «БРА», в частности, означает в настоящей заявке валсартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан или фармацевтически приемлемую соль

одного из них. Предпочтительным БРА является валсартан или его фармацевтически приемлемая соль.

Понятие «блокатор кальциевых каналов» или «БКК», в частности, в настоящей заявке означает амлодипин, аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, силнидипин, клевидипин, исрадипин, эфонидипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин, пранидипин, верапамил или дилтиазем или фармацевтически приемлемую соль одного из них. Предпочтительным БКК является амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль.

Понятие «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента» или «ингибитор АПФ», в частности, в настоящей заявке означает каптоприл, эналаприл, рамиприл, квинаприл, периндоприл, лизиноприл, имидаприл или цилазаприл, или фармацевтически приемлемую соль одного из них. Предпочтительным ингибитором АПФ является эналаприл или его фармацевтически приемлемая соль.

Термин «ингибитор ДПП-4» или «ингибитор ДПП-IV» относится к ингибиторам дипептидилпептидазы 4, таким как, в частности, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин, а также гемиглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, омариглиптин, евоглиптин и дутоглиптин.

Термин «агонист рецептора ГПП-1» относится к агонистам рецептора глюкагоноподобного пептида-1, таким как, в частности, эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглютид, дулаглутид, таспоглутид, семаглутид.

Термин «сульфонилмочевина» относится, в частности, к глибенкламиду (глибуриду), глиборнуриду, гликлазиду, глипизиду, гликвидону, глизоксепиду, гликлопирамиду или глимепириду.

Термин «тиазолидиндионы», сокращенно обозначаемый как ТЗД, также известный как глитазоны, относится к агонистам PPAR γ (гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом) и относится, в частности, к пиоглитазону, росиглитазону или лобеглитазону.

Еще одной традиционной фоновой терапией, в частности для лечения пациента с гипертензией в анамнезе, может быть диуретическое средство. Такое диуретическое средство может быть особенно назначено в дополнение к вышеупомянутым обычным фоновым методам лечения гипертензии. Термин

«диуретическое средство» в настоящей заявке относится к петлевым диуретикам, включая фуросемид, буметанид, этакриновую кислоту, торсемид; калийсберегающие диуретики, включая антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон, эплеренон или финренон, или ингибиторы альдостерон-синтазы; ингибиторы карбоангидразы, включая ацетазоламид и метазоламид; и в частности к диуретикам класса тиазидов (тиазидоподобным диуретикам), таким как в особенности хлорталидон, гидрохлоротиазид, хлортиазид, индапамид или метолазон. Предпочтительными тиазидоподобными диуретиками являются хлорталидон или гидрохлоротиазид. Во избежание неоднозначного толкования, несмотря на то, что они обладают диуретическим фармакологическим эффектом, ингибиторы SGLT-2 не включены в термин «диуретик», используемый в настоящей заявке.

10) Третий аспект изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 17.8° , 20.0° и 23.5° ; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

11) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° и 23.5° ; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

12) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 9.8° , 9.9° , 11.7° , 17.8° ,

18.6°, 20.0°, 21.5°, 22.8°, 23.2° и 23.5°; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без десорбции $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

5 13) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой
10 дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 9.8°, 9.9°, 11.7°, 14.5°, 15.4°, 15.6°, 16.9°, 17.2°, 17.8°, 18.6°, 19.9°, 20.0°, 21.5°, 21.9°, 22.8°, 23.2°, 23.5°, 24.9°, 25.1°, 25.3°, 25.6°, 25.9°, 27.1°, 27.3°, 28.5°, 29.0°, 29.4°, 30.1° и 30.6°; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без десорбции $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

15 14) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой
20 дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 9.8° (18%), 9.9° (18%), 11.7° (14%), 14.5° (10%), 15.4° (14%), 15.6° (29%), 16.9° (19%), 17.2° (16%), 17.8° (100%), 18.6° (50%), 19.9° (54%), 20.0° (67%), 21.5° (24%), 21.9° (10%), 22.8° (18%), 23.2° (49%), 23.5° (83%), 24.9° (32%), 25.1° (20%), 25.3° (24%), 25.6° (33%), 25.9° (16%), 27.1° (23%), 27.3° (39%), 28.5° (13%), 29.0° (23%), 29.4° (15%), 30.1° (12%) и 30.6° (10%); где указанную рентгеновскую порошковую
25 дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без десорбции $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

Представленные данные показывают пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме,
30 следующих процентов (относительные пиковые интенсивности приведены в скобках) при указанных углах отражения 2θ (сообщается о выбранных пиках из диапазона 3-33° 2θ с относительной интенсивностью более 10%).

15) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, которая по существу показывает порошковую рентгенограмму, как изображено на Фигуре 1, где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

В этом контексте термин «по существу» означает, что должны присутствовать по меньшей мере основные пики диаграммы, изображенные на указанных фигурах, т.е. те, которые имеют относительную интенсивность более 10%, в особенности более 20% по сравнению с наиболее интенсивным пиком в диаграмме. Тем не менее, специалисту в области порошковой рентгеновской дифракции будет понятно, что относительные интенсивности на рентгеновских порошковых дифрактограммах могут подвергаться сильным изменениям интенсивности из-за предпочтительных эффектов ориентации.

16) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, получаемой путем кристаллизации соединения в водном растворе при pH 6.2 - 6.8.

Во избежание каких-либо сомнений, всякий раз, когда один из вышеуказанных вариантов осуществления относится к «пикам на рентгеновской порошковой дифрактограмме при следующих углах отражения 2θ », указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и следует понимать, что точность значений 2θ как предусмотрено здесь, находится в диапазоне ± 0.1 - 0.2° . Примечательно, что при определении угла отражения 2θ для пика в вариантах осуществления изобретения и формуле изобретения, данное значение 2θ следует понимать как интервал от указанного значения минус 0.2° до указанного значения плюс 0.2° ($2\theta \pm 0.2^\circ$); и предпочтительно от указанного значения минус 0.1° до указанного значения плюс 0.1° ($2\theta \pm 0.1^\circ$).

При определении наличия пика, например, на рентгеновской порошковой дифрактограмме, общепринятый подход заключается в том, чтобы сделать это с точки зрения соотношения S/N (S = сигнал, N = шум). Согласно этому определению, когда утверждают, что пик должен присутствовать на
5 рентгеновской порошковой дифрактограмме, подразумевают, что пик на рентгеновской порошковой дифрактограмме определяется наличием соотношения S/N (S = сигнал, N = шум) больше чем x (x представляет собой числовое значение больше 1), обычно больше 2, в особенности больше 3.

Если не используют в отношении температур, то понятие
10 «приблизительно», находящееся перед числовым значением « X », в настоящей заявке относится к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X , и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% от X до X плюс 5% от X . В отдельном случае температур, понятие «приблизительно», находящееся перед температурой « Y », в настоящей заявке
15 относится к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C, а именно к интервалу, простирающемуся от Y минус 3 °C до Y плюс 3 °C. Комнатная температура означает температуру приблизительно 25 °C. Когда в настоящей заявке используют термин n эквивалента(ов), где n
20 представляет собой число, то в объеме притязаний настоящей заявки это означает, что n относится к приблизительно числу n , предпочтительно n относится к точному числу n .

Всякий раз, когда слово «между» или «до» используют для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного
25 диапазона явно включены в диапазон. Например: если описывают диапазон температур между 40°C и 80°C (или от 40°C до 80°C), то это означает, что конечные точки 40°C и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4 (или от 1 до 4), то это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

30 17) Четвертый аспект изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме С, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 9.7°, 15.7° и 22.0°; где

указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

5 18) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме С, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 7.8° , 9.7° , 15.7° , 19.8° и 22.0° ; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают
10 путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

19) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме С,
15 характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 7.8° , 9.7° , 15.7° , 17.2° , 17.8° , 18.8° , 19.8° , 22.0° , 23.6° и 25.3° ; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится
20 в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

20) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме С, характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой
25 дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 7.8° , 9.7° , 15.7° , 17.2° , 17.8° , 18.8° , 19.8° , 20.1° , 20.6° , 21.6° , 22.0° , 23.4° , 23.6° , 24.1° , 24.5° , 25.1° , 25.3° , 25.7° , 26.8° , 27.1° , 28.5° , 30.8° и 30.8° ; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится
30 в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

21) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме С,

характеризующейся наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 7.8° (23%), 9.7° (42%), 15.7° (37%), 17.2° (16%), 17.8° (15%), 18.8° (26%), 19.8° (71%), 20.1° (51%), 20.6° (15%), 21.6° (15%), 22.0° (100%), 23.4° (27%), 23.6° (40%), 24.1° (23%), 24.5° (16%), 25.1° (13%), 25.3° (39%), 25.7° (28%), 26.8° (19%), 27.1° (16%), 28.5° (31%), 30.8° (13%) и 30.8° (13%); где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

Представленные данные показывают пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, следующих процентов (относительные пиковые интенсивности приведены в скобках) при указанных углах отражения 2θ (сообщается о выбранных пиках из диапазона $3-33^\circ 2\theta$ с относительной интенсивностью более 10%).

22) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме С, которая по существу показывает порошковую рентгенограмму, как изображено на Фигуре 3, где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

В этом контексте термин «по существу» означает, что должны присутствовать по меньшей мере основные пики диаграммы, изображенные на указанных фигурах, т.е. те, которые имеют относительную интенсивность более 10%, в особенности, более 20%, по сравнению с наиболее интенсивным пиком в диаграмме. Тем не менее, специалисту в области порошковой рентгеновской дифракции будет понятно, что относительные интенсивности на рентгеновских порошковых дифрактограммах могут подвергаться сильным изменениям интенсивности из-за предпочтительных эффектов ориентации.

23) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме С,

получаемой путем кристаллизации соединения из MeOH, EtOH или пропан-2-ола.

24) Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 9), причем
5 указанная композиция содержит апроцитентан в аморфной форме. Таковую аморфную форму можно получить путем измельчения формы А. Например, аморфную форму можно получить путем измельчения в шаровой мельнице (шаровая мельница MM200 Retsch, 2 агатовых шарика), 30 мин. при 30 Гц при температуре окружающей среды.

10 Производство фармацевтических композиций может быть осуществлено способом, который будет известен любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, «Pharmaceutical Manufacturing» [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) посредством введения кристаллических форм в
15 соответствии с настоящим изобретением, по выбору в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с пригодными, нетоксическими, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими носителями и, при желании, обычными фармацевтическими вспомогательными средствами.

20 25) Дополнительный вариант осуществления относится к твердой фармацевтической композиции (в частности в виде таблетки) в соответствии с одним из вариантов осуществления 1) - 24), в особенности в соответствии с одним из вариантов осуществления 10) - 16), или в соответствии с одним из вариантов осуществления 17) - 22), содержащей в качестве фармацевтически
25 приемлемого наполнителя инертную микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния.

26) В частности, твердая фармацевтическая композиция варианта осуществления 25) будет содержать апроцитентан в общем количестве от 5 до 25% по весу в пересчете на общий вес фармацевтической композиции, микрокристаллическую целлюлозу в общем количестве от 20 до 30% по весу в
30 пересчете на общий вес фармацевтической композиции, лактозу в общем количестве от 40 до 65% по весу в пересчете на общий вес фармацевтической композиции, гидроксипропилцеллюлозу в общем количестве от 1 до 3% по весу в пересчете на общий вес фармацевтической композиции, кроскармеллозу

натрия в общем количестве от 2 до 8% по весу в пересчете на общий вес фармацевтической композиции и стеарат магния в общем количестве от 0,2 до 2% по весу в пересчете на общий вес фармацевтической композиции, вследствие чего общий процент по весу твердой фармацевтической композиции всегда
5 будет равен 100; вышеупомянутая твердая фармацевтическая композиция в частности, будет представлять собой таблетку.

27) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления 25) или 26), где указанная фармацевтическая композиция представлена в виде
10 таблетки. В подварианте осуществления фармацевтически активные вещества содержатся в гранулах перед прессованием в указанную таблетку.

Таблетка в соответствии с вариантом осуществления 27) необязательно может быть покрыта пригодной защитной пленкой. Указанная защитная пленка, в частности, будет предотвращать прямой контакт фармацевтической
15 композиции с влагой; это может также облегчить маркировку, которую желательно использовать с целью различения фармацевтической композиции от других.

Материал покрытия для изготовления такой защитной пленки может включать полимер с низкой проницаемостью для водяного пара (такой как
20 поливиниловый спирт (например, Aquapolish[®] белый ПВС от производителя Biogrand) или диметиламиноэтилметакрилат (например, EUDRAGIT[®] E PO)). Материал покрытия может дополнительно включать в себя пластифицирующий агент (например, пропиленгликоль, триацетин, дибутилфталат или дибутилсебагинат), поверхностно-активное вещество (например, лаурилсульфат
25 натрия или полисорбат, такой как Tween[®]) и/или смазывающее вещество/глитант (например, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция или тальк). Кроме того, материал покрытия также может включать в себя пигмент (например, оксид железа(II), оксид железа(III) или оксид титана), чтобы придать таблетке цветной оттенок.

30 28) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 25) - 26), причем указанная фармацевтическая композиция представлена в виде капсулы. В подварианте осуществления фармацевтически

активные вещества содержатся в гранулах перед прессованием в указанные капсулы.

Во избежание каких-либо сомнений, изобретение дополнительно относится к кристаллическим формам апроцитентана, в особенности к кристаллической форме А, раскрытой в настоящей заявке, причем такая кристаллическая форма пригодна/применима в качестве конечной стадии выделения апроцитентана (например, для удовлетворения требований чистоты фармацевтического производства), тогда как конечная фармацевтическая композиция в соответствии с вариантами осуществления 1 - 28) может содержать или может не содержать указанную кристаллическую форму (например, потому что первоначально кристаллическая форма апроцитентана дополнительно трансформируется в процессе производства и/или растворяется в фармацевтически приемлемом материале (материалах) носителя; таким образом, в конечной фармацевтической композиции апроцитентан может присутствовать в некристаллической форме, в другой кристаллической форме, или в растворенной форме, или тому подобной).

Такая комбинация фармацевтических композиций в соответствии с вариантами осуществления 1) - 28) в особенности пригодна для лечения заболеваний, связанных с эндотелином и в способе лечения заболеваний, связанных с эндотелином у субъекта, нуждающегося в АРЭ.

Такие заболевания, связанные с эндотелином в частности могут быть определены, как включающие в себя гипертонию, в частности включая трудно поддающуюся лечению/резистентную гипертензию; ишемическую болезнь сердца, включая стенокардию, коронарные заболевания и ишемию миокарда; сердечную недостаточность; хроническую болезнь почек (ХБП) [в особенности ХБП 1 - 4 стадий как определено в Клинических рекомендациях «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (KDIGO) (а именно ХБП 3 стадии)], и в частности ХБП (именно этих стадий), вызванной/связанной с гипертензией, или вызванной/связанной с диабетом (также упоминается как диабетическая болезнь почек (ДБП), где в частности такой диабет представляет собой диабет 2 типа); диабет и заболевания, связанные с диабетом, такие как диабетическая артериопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, или диабетическая васкулопатия; снижение риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов

с диабетом, в особенности у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (таким как в особенности гипертензия); терапия и профилактика диабетических осложнений; (острая и хроническая) почечная недостаточность; гломерулонефрит; заболевания соединительной ткани; атеросклероз; облитерирующие заболевания периферических артерий, включая хроническую периферическую артериопатию; дигитальные язвы; диабетические язвы стопы и/или снижение риска ампутации нижних конечностей/конечностей у пациентов с диабетом; сердечная недостаточность (СН), определенная как включающая в себя особенно хроническую СН, включая в частности систолическую СН/СН со сниженной фракцией выброса (HFrEF) (т.е. фракция выброса < около 40%), и диастолическую СН/СН с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) (т.е. фракция выброса > около 50%); снижение риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с сердечно-сосудистым риском (таких как пациенты с ишемической болезнью сердца и/или пациенты с клиническими признаками застойных явлений СН); и диастолическая дисфункция.

В целях исключения неоднозначного толкования, понятие ХБП вызванная/связанная с диабетом (диабетическая болезнь почек, ДБП) может также включать в себя такую ДБП, связанную к тому же с гипертензией; причем диабет, в частности, представляет собой диабет 2 типа.

В особенности, в контексте настоящего изобретения, к заболеваниям, связанным с эндотелином, относятся:

- хроническая болезнь почек (ХБП) [в особенности ХБП 1 - 4 стадий как определено в Клинических рекомендациях «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (KDIGO) (а именно ХБП 3 стадии)], и в частности ХБП (именно этих стадий), вызванной/связанной с гипертензией, и/или вызванной/связанной с диабетом (диабетическая болезнь почек (ДБП)); а также (острая и хроническая) почечная недостаточность; диабетическая нефропатия; и гломерулонефрит;

в подварианте осуществления, ДБП как определено выше, в частности, относится к ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа; в частности к снижению скорости прогрессирования ДБП, например, у пациента с диагнозом

сахарный диабет 2 типа, где такая сниженная скорость прогрессирования может, в частности, выражаться снижением рСКФ, снижением числа случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшение случаев почечной смерти; где в частности, указанный пациент дополнительно имеет гипертонию в анамнезе;

в дополнительном подварианте ДБП как определено выше, в частности, относится к диабетической нефропатии, связанной с повышенным уровнем креатинина в сыворотке и/или протеинурией [в особенности соответствующей ХБП 1 - 4 стадий как определено в Клинических рекомендациях «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (KDIGO) (а именно к ХБП стадии 3)] у пациентов с диабетом 2 типа, в особенности у таких пациентов дополнительно имеющих гипертонию в анамнезе;

в дополнительном подварианте, ДБП как определено выше, в частности, относится к такой ДБП, кроме того, связанной с гипертензией; где, в частности, диабет представляет собой диабет 2 типа;

• диабет и заболевания, связанные с диабетом, такие как диабетическая артериопатия, диабетическая ретинопатия, или диабетическая васкулопатия; а также терапия и профилактика диабетических осложнений; и снижение риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с диабетом, в особенности у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (такого как в особенности гипертензия); а также диабетические язвы стопы и/или снижение риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом; и

• сердечная недостаточность (СН), определенная как включающая в себя особенно хроническую СН, включая в частности систолическую СН/СН со сниженной фракцией выброса (HFrEF) (т.е. фракция выброса < около 40%), и диастолическую СН/СН с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) (т.е. фракция выброса > около 50%); а также снижение риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с сердечно-сосудистым риском (таких как пациенты с ишемической болезнью сердца и/или пациенты с клиническими признаками застойных явлений СН); стенокардия;

коронарные заболевания; сердечная недостаточность; и диастолическая дисфункция.

Эссенциальная гипертензия (также называемая первичной гипертензией или идиопатической гипертензией) является формой гипертензии, которая по определению не имеет поддающейся определению причины. Она представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире, способствуя заболеваемости сосудистыми и почечными заболеваниями и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Диагноз эссенциальной гипертензии ставят тогда, когда среднее из многократных измерений систолического артериального давления при 2 или более последующих посещениях постоянно равно или превышает определенное пороговое значение T_{SBP} . Люди с пограничным артериальным давлением, как правило, сохраняют давление, которое выше среднего для населения в целом, и подвержены большему риску развития определенной гипертензии и сердечно-сосудистых событий, чем население в целом. Пороговое значение T_{SBP} , выше которого рекомендуется лечение, регулярно обсуждается среди врачей (см., например, Mancia и соавт., *J. Hypertens.* (2013), 31, 1281-1357); соответственно, в зависимости от общего состояния и возраста пациента, T_{SBP} может составлять 140 или 130 мм рт. ст., или иметь другое подходящее значение.

Понятие «резистентная гипертензия» [эквивалентное понятию «трудно поддающаяся лечению гипертензия»] в настоящем изобретении определяется как артериальное давление, которое остается выше целевого значения, несмотря на одновременное использование трех антигипертензивных средств различных классов. Одно из трех терапевтических средств должно быть мочегонным, и все средства должны быть назначены в оптимальных/максимальных количествах доз. Как определено, пациенты с резистентной гипертензией охватывают пациентов, у которых артериальное давление контролируется с использованием более трех лекарственных средств. То есть пациенты, у которых артериальное давление контролируется, но для этого требуется четыре или большее количество лекарственных средств, должны считаться устойчивыми к лечению (см., например, Mancia и соавт., *J. Hypertens.* (2013), 31, 1281-1357).

Термин «диабет», используемый в настоящей заявке относится ко всем типам диабета, в особенности к диабету 2 типа; а также к диабету 1 типа и к скрытому аутоиммунному диабету в зрелом возрасте, к форме сахарного диабета

типа 1, возникающей во взрослом возрасте, часто с более медленным течением начала, чем диабет типа 1, диагностированный у несовершеннолетних.

29) Таким образом, пятый аспект изобретения относится к апроцитентану или к его фармацевтически приемлемой соли,

5 • для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3]; и в частности, ХБП (именно этих стадий), вызванной/связанной с гипертензией, и/или вызванной/связанной с диабетом (ДБП); а также в профилактике/предупреждении или лечении острой или хронической почечной недостаточности; диабетической нефропатии; или гломерулонефрита;

10 причем, в первом подварианте осуществления, такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа, где в частности апроцитентан снижает скорость прогрессирования ДБП, где такая сниженная скорость прогрессирования может в особенности выражаться снижением рСКФ, уменьшением случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшением случаев почечной смерти; при этом именно указанный пациент дополнительно имеет гипертензию в анамнезе;

15 где во втором подварианте такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП, включая лечение диабетической нефропатии, связанной с повышенным уровнем креатинина в сыворотке и/или протеинурией [в особенности соответствующей ХБП 1 - 4 стадий, как определено в Клинических рекомендациях «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (KDIGO) (а именно к такой ХБП стадии 3)], у пациентов с диабетом 2 типа, в особенности у таких пациентов дополнительно имеющих гипертонию в анамнезе;

20 • для применения в профилактике/предупреждении или лечении диабета и заболеваний, связанных с диабетом, таких как диабетическая артериопатия, диабетическая ретинопатия, или диабетическая васкулопатия; а также диабетические осложнения; для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с диабетом, в особенности у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (таким как, в частности,

гипертензия); а также для применения в профилактике/предупреждении или лечении диабетических язв стопы и/или для снижения риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом;

5 • для применения в профилактике/предупреждении или лечении сердечной недостаточности (СН), включая в особенности хроническую СН, включая в частности систолическую СН и диастолическую СН; для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у
10 пациентов с сердечно-сосудистым риском (таких как пациенты с ишемической болезнью сердца и/или пациенты с клиническими признаками застойных явлений СН); а также для применения в профилактике/предупреждении или лечении ишемической болезни сердца, включая стенокардию, коронарные заболевания и ишемию миокарда; сердечной недостаточности; или диастолической дисфункции;

15 • для применения в лечении гипертензии, включая в особенности трудно поддающуюся лечению /резистентную гипертензию;

 • для применения в профилактике/предупреждении или лечении атеросклероза; а также облитерирующих заболеваний периферических артерий, включая хроническую периферическую артериопатию;

20 • для применения в профилактике/предупреждении или лечении дигитальных язв; или

 • для применения в профилактике/предупреждении или лечении заболеваний соединительной ткани;

25 где апроцитентан предназначен для введения в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

30) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 29); где апроцитентан предназначен

30 • для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3], включая ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3], вызванной/связанной с гипертензией, и ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3] вызванной/связанной с диабетом (диабетическая болезнь почек, ДБП);

причем такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа, где в частности апроцитентан снижает скорость прогрессирования ДБП, где такая сниженная скорость прогрессирования может в особенности выражаться снижением рСКФ, уменьшением случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшением случаев почечной смерти; при этом именно указанный пациент дополнительно имеет гипертензию в анамнезе;

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении острой почечной недостаточности;

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении хронической почечной недостаточности;

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении диабетической нефропатии;

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении гломерулонефрита;

- для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с диабетом, в особенности у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (таким как, в частности, гипертензия);

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении диабетических язв стопы и/или для снижения риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом;

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении сердечной недостаточности (СН), включая в особенности хроническую СН; в частности, систолическую СН или диастолическую СН;

- для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения, такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт или смерть по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с сердечно-сосудистым риском (таких как пациенты с ишемической болезнью сердца и/или пациенты с клиническими признаками застойных явлений СН);

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении диастолической дисфункции, такого как;

- для применения в лечении гипертензии, включая в особенности трудно поддающуюся лечению /резистентную гипертензию; или

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении атеросклероза; а также облитерирующих заболеваний периферических артерий, включая хроническую периферическую артериопатию;

где апроцитентан предназначен для введения в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

31) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 29); где апроцитентан предназначен

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3], вызванной/связанной с гипертензией;

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3] вызванной/связанной с диабетом (ДБП);

причем такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа, где в частности апроцитентан снижает скорость прогрессирования ДБП, где такая сниженная скорость прогрессирования может в особенности выражаться снижением рСКФ, уменьшением случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшением случаев почечной смерти; при этом именно указанный пациент дополнительно имеет гипертензию в анамнезе;

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении хронической почечной недостаточности, вызванной/связанной с гипертензией или вызванной/связанной с диабетом; диабетическая нефропатия; или гломерулонефрит, вызванной/связанной с гипертензией;

- для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с диабетом, в особенности у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (таким как, в частности, гипертензия);

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении диабетических язв стопы и/или для снижения риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом; или

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении сердечной недостаточности (СН), включая в особенности хроническую СН; в частности, систолическую СН или диастолическую СН;

где апроцитентан предназначен для введения в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

32) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 29); причем апроцитентан предназначен

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3], вызванной/связанной с гипертензией; и/или

- для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3] вызванной/связанной с диабетом (ДБП);

причем такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа, где в частности апроцитентан снижает скорость прогрессирования ДБП, где такая сниженная скорость прогрессирования может в особенности выражаться снижением рСКФ, уменьшением случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшением случаев почечной смерти; при этом именно указанный пациент дополнительно имеет гипертензию в анамнезе; и/или

- для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с диабетом, в особенности у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (таким как, в частности, гипертензия);

где апроцитентан предназначен для введения в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

33) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 29); где апроцитентан предназначен

• для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3], вызванной/связанной с гипертензией; и/или

• для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3] вызванной/связанной с диабетом (ДБП);

где такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа, где в частности апроцитентан снижает скорость прогрессирования ДБП, где такая сниженная скорость прогрессирования может в особенности выражаться снижением рСКФ, уменьшением случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшением случаев почечной смерти; при этом именно указанный пациент дополнительно имеет гипертензию в анамнезе;

где апроцитентан предназначен для введения в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

34) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления 29); где апроцитентан предназначен

• для применения в профилактике/предупреждении или лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3] вызванной/связанной с диабетом (ДБП);

причем в первом подварианте осуществления такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа, где в частности апроцитентан снижает скорость прогрессирования ДБП, где такая сниженная скорость прогрессирования может в особенности выражаться снижением рСКФ, уменьшением случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшением случаев почечной смерти; при этом именно указанный пациент дополнительно имеет гипертензию в анамнезе;

причем во втором подварианте такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП, включая лечение диабетической

нефропатии, связанной с повышенным уровнем креатинина в сыворотке и/или протеинурией [в особенности соответствующей ХБП 1 - 4 стадий как определено в Клинических рекомендациях «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (KDIGO) (а именно к такой ХБП стадии 3)], у пациентов с

5 диабетом 2 типа, в особенности у таких пациентов дополнительно имеющих гипертонию в анамнезе;

где апроцитентан предназначен для введения в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

35) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с

10 вариантом осуществления 29); где апроцитентан предназначен

- для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как СН, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть по сердечно-сосудистым причинам) у пациентов с диабетом, в особенности у

15 пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска (таким как, в частности, гипертензия);

где апроцитентан предназначен для введения в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

36) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с

20 одним из вариантов осуществления 29) - 35); где ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой атиглифлозин, бексаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хенаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин,

25 ремоглифлозин, сотаглифлозин, или тофоглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль.

36(i) В подварианте осуществления ингибитор SGLT-2 представляет собой именно бексаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хенаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, сотаглифлозин, или тофоглифлозин (в особенности канаглифлозин, дапаглифлозин, или эмпаглифлозин; в частности канаглифлозин), или его фармацевтически приемлемую соль.

30

37) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с

одним из вариантов осуществления 29) - 35); где ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, или эмпаглифлозин (в частности канаглифлозин) или его фармацевтически приемлемую соль.

5 38) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 35); где ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой канаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль.

10 39) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 35); где ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль.

15 40) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 35); где ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой эмпаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль.

20 41) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 40), причем, *с необходимыми изменениями*, фармацевтически активные вещества следует вводить в виде фармацевтической стандартной дозированной формы, как описано в любом из
25 вариантов осуществления 5), 6), 7) или 8), или в любом из их соответствующих подвариантов осуществления 5(i), 5(ii), 5(iii), 6(i), 6(ii), 6(iii), 6(iv), 6(v), 6(vi), 6(vii), 8(i), 8(ii), 8(iii), 8(iv), 8(v), 8(vi) или 8(vii).

 42) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в комбинации с
30 ингибитором SGLT-2 в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 41), где апроцитентан используют в кристаллической форме, определенной в любом из вариантов осуществления 10) - 16), или 17) - 23) [в особенности как определено в варианте осуществления 10), 11) или 12); или 17), 18), или 19), соответственно].

43) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в комбинации с ингибитором SGLT-2 в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 41), где апроцитентан используют в кристаллической форме, определенной в любом из вариантов осуществления 10) - 16) [в особенности как определено в варианте осуществления 10), 11) или 12)].

44) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в комбинации с ингибитором SGLT-2 в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 41), где, *с необходимыми изменениями*, апроцитентан следует вводить в сочетании с подходящей традиционной фоновой терапией, причем указанная фоновая терапия является в частности такой, как определено в варианте осуществления 9) или его подвариантах осуществления 9(i), 9(ii) или 9(iii).

45) Таким образом, один важный аспект изобретения относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в сочетании/совместной терапии с ингибитором SGLT-2 в соответствии с одним из вариантов осуществления 29) - 44). В частности, b на основе зависимостей различных вариантов осуществления (или их соответствующих подвариантов осуществления), как раскрыто выше, возможны и предусмотрены следующие варианты осуществления, *с необходимыми изменениями*, и посредством этого конкретно раскрыты в индивидуализированной форме:

29+5, 29+6, 29+7, 29+8, 29+9+5, 29+9+6, 29+9+7, 29+9+8, 29+12+5, 29+12+6, 29+12+7, 29+12+8, 29+12+9+5, 29+12+9+6, 29+12+9+7, 29+12+9+8, 31+5, 31+6, 31+7, 31+8, 31+9+5, 31+9+6, 31+9+7, 31+9+8, 31+12+5, 31+12+6, 31+12+7, 31+12+8, 31+12+9+5, 31+12+9+6, 31+12+9+7, 31+12+9+8, 32+5, 32+6, 32+7, 32+8, 32+9+5, 32+9+6, 32+9+7, 32+9+8, 32+12+5, 32+12+6, 32+12+7, 32+12+8, 32+12+9+5, 32+12+9+6, 32+12+9+7, 32+12+9+8, 33+5, 33+6, 33+7, 33+8, 33+9+5, 33+9+6, 33+9+7, 33+9+8, 33+12+5, 33+12+6, 33+12+7, 33+12+8, 33+12+9+5, 33+12+9+6, 33+12+9+7, 33+12+9+8, 34+5, 34+6, 34+7, 34+8, 34+9+5, 34+9+6, 34+9+7, 34+9+8, 34+12+5, 34+12+6, 34+12+7, 34+12+8, 34+12+9+5, 34+12+9+6, 34+12+9+7, 34+12+9+8, 36+5, 36+6, 36+7, 36+9+5, 36+9+6, 36+9+7, 36+9+8, 36+12+5, 36+12+6, 36+12+7, 36+12+8, 36+12+9+5, 36+12+9+6, 36+12+9+7, 36+12+9+8, 36+29+5, 36+29+6, 36+29+7, 36+29+8, 36+29+9+5, 36+29+9+6, 36+29+9+7, 36+29+9+8, 36+29+12+5, 36+29+12+6, 36+29+12+7, 36+29+12+8,

36+29+12+9+5, 36+29+12+9+6, 36+29+12+9+7, 36+29+12+9+8, 36+31+5,
36+31+6, 36+31+7, 36+31+8, 36+31+9+5, 36+31+9+6, 36+31+9+7, 36+31+9+8,
36+31+12+5, 36+31+12+6, 36+31+12+7, 36+31+12+8, 36+31+12+9+5,
36+31+12+9+6, 36+31+12+9+7, 36+31+12+9+8, 36+32+5, 36+32+6, 36+32+7,
5 36+32+8, 36+32+9+5, 36+32+9+6, 36+32+9+7, 36+32+9+8, 36+32+12+5,
36+32+12+6, 36+32+12+7, 36+32+12+8, 36+32+12+9+5, 36+32+12+9+6,
36+32+12+9+7, 36+32+12+9+8, 36+33+5, 36+33+6, 36+33+7, 36+33+8, 36+33+9+5,
36+33+9+6, 36+33+9+7, 36+33+9+8, 36+33+12+5, 36+33+12+6, 36+33+12+7,
36+33+12+8, 36+33+12+9+5, 36+33+12+9+6, 36+33+12+9+7, 36+33+12+9+8,
10 36+34+5, 36+34+6, 36+34+7, 36+34+8, 36+34+9+5, 36+34+9+6, 36+34+9+7,
36+34+9+8, 36+34+12+5, 36+34+12+6, 36+34+12+7, 36+34+12+8, 36+34+12+9+5,
36+34+12+9+6, 36+34+12+9+7, 36+34+12+9+8, 37+5, 37+6, 37+7, 37+9+5,
37+9+6, 37+9+7, 37+9+8, 37+12+5, 37+12+6, 37+12+7, 37+12+8, 37+12+9+5,
37+12+9+6, 37+12+9+7, 37+12+9+8, 37+29+5, 37+29+6, 37+29+7, 37+29+8,
15 37+29+9+5, 37+29+9+6, 37+29+9+7, 37+29+9+8, 37+29+12+5, 37+29+12+6,
37+29+12+7, 37+29+12+8, 37+29+12+9+5, 37+29+12+9+6, 37+29+12+9+7,
37+29+12+9+8, 37+31+5, 37+31+6, 37+31+7, 37+31+8, 37+31+9+5, 37+31+9+6,
37+31+9+7, 37+31+9+8, 37+31+12+5, 37+31+12+6, 37+31+12+7, 37+31+12+8,
37+31+12+9+5, 37+31+12+9+6, 37+31+12+9+7, 37+31+12+9+8, 37+32+5,
20 37+32+6, 37+32+7, 37+32+8, 37+32+9+5, 37+32+9+6, 37+32+9+7, 37+32+9+8,
37+32+12+5, 37+32+12+6, 37+32+12+7, 37+32+12+8, 37+32+12+9+5,
37+32+12+9+6, 37+32+12+9+7, 37+32+12+9+8, 37+33+5, 37+33+6, 37+33+7,
37+33+8, 37+33+9+5, 37+33+9+6, 37+33+9+7, 37+33+9+8, 37+33+12+5,
37+33+12+6, 37+33+12+7, 37+33+12+8, 37+33+12+9+5, 37+33+12+9+6,
25 37+33+12+9+7, 37+33+12+9+8, 37+34+5, 37+34+6, 37+34+7, 37+34+8, 37+34+9+5,
37+34+9+6, 37+34+9+7, 37+34+9+8, 37+34+12+5, 37+34+12+6, 37+34+12+7,
37+34+12+8, 37+34+12+9+5, 37+34+12+9+6, 37+34+12+9+7, 37+34+12+9+8,
38+5, 38+6, 38+8, 38+9+5, 38+9+6, 38+9+7, 38+9+8, 38+12+5, 38+12+6, 38+12+7,
38+12+8, 38+12+9+5, 38+12+9+6, 38+12+9+7, 38+12+9+8, 38+29+5, 38+29+6,
30 38+29+7, 38+29+8, 38+29+9+5, 38+29+9+6, 38+29+9+7, 38+29+9+8, 38+29+12+5,
38+29+12+6, 38+29+12+7, 38+29+12+8, 38+29+12+9+5, 38+29+12+9+6,
38+29+12+9+7, 38+29+12+9+8, 38+31+5, 38+31+6, 38+31+7, 38+31+8, 38+31+9+5,
38+31+9+6, 38+31+9+7, 38+31+9+8, 38+31+12+5, 38+31+12+6, 38+31+12+7,
38+31+12+8, 38+31+12+9+5, 38+31+12+9+6, 38+31+12+9+7, 38+31+12+9+8,

38+32+5, 38+32+6, 38+32+7, 38+32+8, 38+32+9+5, 38+32+9+6, 38+32+9+7,
38+32+9+8, 38+32+12+5, 38+32+12+6, 38+32+12+7, 38+32+12+8, 38+32+12+9+5,
38+32+12+9+6, 38+32+12+9+7, 38+32+12+9+8, 38+33+5, 38+33+6, 38+33+7,
38+33+8, 38+33+9+5, 38+33+9+6, 38+33+9+7, 38+33+9+8, 38+33+12+5,
5 38+33+12+6, 38+33+12+7, 38+33+12+8, 38+33+12+9+5, 38+33+12+9+6,
38+33+12+9+7, 38+33+12+9+8, 38+34+5, 38+34+6, 38+34+7, 38+34+8, 38+34+9+5,
38+34+9+6, 38+34+9+7, 38+34+9+8, 38+34+12+5, 38+34+12+6, 38+34+12+7,
38+34+12+8, 38+34+12+9+5, 38+34+12+9+6, 38+34+12+9+7, 38+34+12+9+8.

В приведенном выше списке номера относятся к вариантам осуществления
10 в соответствии с их нумерацией, представленной выше, тогда как «+» указывает
на зависимость от другого варианта осуществления. Различные
индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими
словами, «34+9+8», например, относится к варианту осуществления 34),
зависящему, с необходимыми изменениями, от варианта осуществления 9),
15 зависящего от варианта осуществления 8), т.е. вариант осуществления «34+9+8»
соответствует варианту осуществления 34), дополнительно ограниченному
признаками, определенными в вариантах осуществления 9) и 8) (или их
соответствующими дополнительными вариантами осуществления).

Соответственно, апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль в
20 соответствии с настоящим изобретением предназначен для применения в
сочетании (или совместной терапии) с указанными дополнительными
фармацевтически активными веществами.

Комбинированное лечение (или совместную терапию) можно осуществлять
одновременно, отдельно или в течение определенного периода времени (в
25 особенности одновременно).

Понятие «одновременно», когда относится к типу введения, в настоящей
заявке означает, что соответствующий тип введения заключается во введении
двух или большего количества активных веществ и/или курсов лечения
приблизительно в одно и то же время; при этом подразумевают, что
30 одновременное введение приведет к тому, что субъект подвергается
воздействию двух или более активных веществ и/или курсов лечения в одно и то
же время. При одновременном введении указанные два или большее количество
активных веществ можно вводить в комбинации фиксированной дозы или в
эквивалентной комбинации нефиксированной дозы (например, с использованием

двух или большего количества различных фармацевтических композиций, которые вводят одним и тем же путем введения приблизительно в одно время), или в комбинации нефиксированной дозы с применением двух или нескольких различных путей введения; где указанное введение приводит, по существу, к
5 одновременному воздействию на субъект двух или большего количества активных веществ и/или курсов лечения. При использовании в сочетании с ингибитором SGLT-2 апроцитентан, возможно, будет применено «одновременно».

«Комбинация фиксированной дозы», когда речь идет о типе введения, в
10 настоящей заявке означает, что соответствующий тип введения заключается во введении одной единственной фармацевтической композиции, содержащей два или большее количество активных веществ, таких как в особенности фармацевтические композиции по одному из вариантов осуществления 1) - 28).

«Отдельно», когда относится к типу введения, в настоящей заявке означает,
15 что соответствующий тип введения заключается во введении двух или большего количества активных веществ и/или обработок в разные моменты времени; при этом подразумевают, что отдельное введение приведет к фазе лечения (например, по меньшей мере 1 час, а именно по меньшей мере 6 часов, в особенности по меньшей мере 12 часов), когда субъект подвергается
20 воздействию двух или большего количества активных веществ и/или курсов лечений в то же самое время; но отдельное введение может также привести к фазе лечения, когда в течение определенного периода времени (например, по меньшей мере 12 часов, в особенности по меньшей мере одного дня) субъект подвергается воздействию только одного из двух или большего количества
25 активных веществ и/или курсов лечений. Отдельное введение, в частности, относится к ситуациям, когда по меньшей мере одно из активных веществ и/или курсов лечения назначают с периодичностью, существенно отличающейся от ежедневного (например, один или два раза в сутки) введения (например, когда одно активное вещество и/или курс лечения назначают, например, один или два
30 раза в сутки, а другое вводят, например, через день, или один раз в неделю или с еще более длинными промежутками).

Под введением «в течение определенного периода времени» в настоящей заявке подразумевают последующее введение двух или большего количества активных веществ и/или курсов лечения в разное время. Термин, в частности,

относится к способу введения, согласно которому полное введение одного из активных веществ и/или курсов лечения завершается до начала введения другого/других. Таким образом, можно вводить одно из активных веществ и/или курсов лечения в течение нескольких месяцев перед введением другого

5 активного вещества (веществ) и/или курсов лечения.

Понятно, что любой вариант осуществления, относящийся к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении определенных заболеваний, связанных с эндотелином, как конкретно определено в настоящей заявке, где апроцитентан предназначен для введения в комбинации

10 с ингибитором SGLT-2 (в особенности ингибитором SGLT-2, как определено в таком варианте) также относится

- к такому ингибитору SGLT-2, описанному в настоящей заявке (предназначен) для введения в комбинации с апроцитентаном или его фармацевтически приемлемой солью для применения в лечении указанных
- 15 заболеваний, связанных с эндотелином;

- к применению апроцитентана для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, содержащей апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный ингибитор SGLT-2, описанный в настоящей заявке, для применения в лечении указанных заболеваний,
- 20 связанных с эндотелином;

- к применению апроцитентана для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении указанных заболеваний, связанных с эндотелином;
- 25 причем указанные лекарственное средство/фармацевтическая композицию (предназначено) следует использовать в комбинации с ингибитором SGLT-2, как описано в настоящей заявке;

- к применению ингибитора SGLT-2, описанного в настоящей заявке для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, содержащей, в качестве активного вещества, такого как ингибитор SGLT-2, описанный в настоящей заявке, для применения в лечении указанных
- 30 заболеваний, связанных с эндотелином; где указанное лекарственное

средство/фармацевтическую композицию следует (предназначены) для использования в сочетании с апроцитентан;

• к применению фармацевтической композиции, содержащей апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль и такой ингибитор SGLT-2, описанный в настоящей заявке для лечения указанных заболеваний, связанных с эндотелином;

• к лекарственному средству для предупреждения или лечения приведенных заболеваний, связанных с эндотелином, указанное лекарственное средство, содержащее апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль; причем указанное лекарственное средство следует (предназначено) вводить в комбинации с указанным ингибитором SGLT-2;

• к способу лечения указанных заболеваний, связанных с эндотелином, включающему в себя введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеку) эффективного количества апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли, которое следует вводить в сочетании с эффективным количеством указанного ингибитора SGLT-2;

• к способу лечения указанных заболеваний, связанных с эндотелином, включающему в себя введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль и указанный ингибитор SGLT-2, описанный в настоящей заявке; и

• к способу лечения указанных заболеваний, связанных с эндотелином, включающему в себя введение нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно человеку) эффективного количества указанного ингибитора SGLT-2, описанного в настоящей заявке, которое следует вводить в сочетании с эффективным количеством апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли.

46) Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе

• уменьшения задержки жидкости и/или снижения риска застойной сердечной недостаточности у субъекта (предпочтительно человека), нуждающегося в АРЭ, включающего введение указанному субъекту эффективного количества апроцитентана, причем апроцитентан следует вводить

в сочетании с ингибитором SGLT-2, описанным в настоящей заявке, где характеристики любого из вариантов осуществления 1) - 45) применяются с необходимыми изменениями;

5 • уменьшения объема межклеточной жидкости и/или нормализации вязкости крови, и/или снижения риска ампутации нижних конечностей у субъекта (предпочтительно человека), нуждающегося в ингибиторе SGLT-2 (такого как, в особенности, субъекта с диагнозом диабета 2 типа и/или ДБП), включающему в себя введение указанному субъекту эффективного количества указанного ингибитора SGLT-2, описанного в настоящей заявке, где указанный
10 ингибитор SGLT-2 следует вводить в сочетании с эффективным количеством апроцитентана, где характеристики любого из вариантов осуществления 1) - 45) применяются с необходимыми изменениями;

 • защиты почек и/или улучшения почечной гемодинамики, и/или снижения риска острой почечной недостаточности у субъекта (предпочтительно человека),
15 нуждающегося в ингибиторе SGLT-2 (например, в частности, у субъекта с диагнозом диабета 2 типа и/или ДБП), включающему в себя введение указанному субъекту эффективного количества указанного ингибитора SGLT-2, описанного в настоящей заявке, где указанный ингибитор SGLT-2 следует вводить в сочетании с эффективным количеством апроцитентана, где
20 характеристики любого из вариантов осуществления 1) - 45) применяются с необходимыми изменениями;

 • снижения кровяного давления у субъекта (предпочтительно человека), включающему в себя введение указанному субъекту эффективного количества апроцитентана, где апроцитентан следует вводить в сочетании с ингибитором
25 SGLT-2, описанным в настоящей заявке, где характеристики любого из вариантов осуществления 1) - 45) применяются с необходимыми изменениями;

 • снижения уровня сахара в крови у субъекта (предпочтительно человека), включающему в себя введение указанному субъекту эффективного количества апроцитентана, где апроцитентан следует вводить в сочетании с ингибитором
30 SGLT-2, описанным в настоящей заявке, где характеристики любого из вариантов осуществления 1) - 45) применяются с необходимыми изменениями;
и/или

• предупреждения или лечения заболевания, связанного с эндотелином, как определено в настоящей заявке, включающему в себя введение указанному субъекту эффективного количества указанного ингибитора SGLT-2, описанного в настоящей заявке, где указанный ингибитор SGLT-2 следует вводить в сочетании с эффективным количеством апроцитентана, где характеристики любого из вариантов осуществления 1) - 45) применяются с необходимыми изменениями; причем благоприятный эффект указанного ингибитора SGLT-2 на повторное поглощение натрия остается незатронутым апроцитентаном.

47) Дополнительный аспект изобретения относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении ХБП [в особенности ХБП 1 - 4 стадий, именно ХБП стадии 3] вызванной/связанной с диабетом (ДБП) [включая диабетическую нефропатию, связанную с повышенным уровнем креатинина в сыворотке и/или протеинурией [в особенности, соответствующей ХБП таких стадий]; причем в подварианте осуществления такое применение предназначено в особенности для лечения такой ДБП у пациента с диагнозом сахарный диабет 2 типа [именно у таких пациентов дополнительно имеющих гипертонию в анамнезе], где в частности апроцитентан снижает скорость прогрессирования ДБП, причем такая сниженная скорость прогрессирования может в особенности выражаться снижением рСКФ, уменьшением случаев терминальной стадии заболевания почек (ESKD), или уменьшение случаев почечной смерти;

причем апроцитентан используют в монотерапии; или (предпочтительно) в комбинированной/совместной терапии [осуществляемой одновременно, раздельно или в течение периода времени (в особенности одновременно)] с ингибитором SGLT-2, и/или традиционной фоновой терапией (или терапией первой линии), как определено выше;

• где указанный апроцитентан следует вводить в подходящей фармацевтически эффективной стандартной лекарственной форме, как определено в вариантах осуществления 5) или 6) и в их соответствующих подвариантах осуществления 5(i), 5(ii), 5(iii), 6(i), 6(ii), 6(iii), 6(iv), 6(v), 6(vi) или 6(vii); [в частности, в стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг; (в особенности 10 мг, 12,5 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг; именно 12,5 мг, 25 мг или 50 мг) апроцитентана в сутки];

• где указанный ингибитор SGLT-2, при наличии, представляет собой, в особенности определенный в вариантах осуществления 7) или 8); где указанный ингибитор SGLT-2, в частности, следует вводить в подходящей фармацевтически эффективной стандартной лекарственной форме, как
5 определено в вариантах осуществления 7) или 8) и в их подвариантах осуществления 8(i), 8(ii), 8(iii), 8(iv), 8(v), 8(vi), или 8(vii);

• где указанная традиционная фоновая терапия, при наличии, представляет собой, в особенности определенную в варианте осуществления 9) и его подвариантах осуществления; причем указанную традиционную фоновую
10 терапию, в частности, следует вводить в подходящей фармацевтически эффективной стандартной лекарственной форме как определено в варианте осуществления 9) и в его подвариантах осуществления 9(i), 9(ii) или 9(iii);

и где указанная традиционная фоновая терапия является подходящей, предпочтительно указанная традиционная фоновая терапия показана (то есть
15 одобрена национальным органом здравоохранения, таким как FDA или EMA) для лечения такой ДБП в соответствии с этим вариантом осуществления.

Конкретные варианты осуществления изобретения описаны в следующих примерах, которые служат для более подробной иллюстрации изобретения без
какого-либо ограничения его объема.

20 Экспериментальные процедуры

Сокращения:

В описании и примерах используют следующие сокращения:

Ac ацетил

AcOH уксусная кислота

25 водн. водный

ДХМ дихлорметан

ДМСО диметилсульфоксид

EtOAc этилацетат

экв. эквивалент(ы)

30 FTIR Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье или Спектр

ВЭЖХ Высокоэффективная жидкостная хроматография

iPrOAc изопропилацетат

MeOH метанол

MIBK метилизобутилкетон

орг. органический
КТ комнатная температура
ТГФ тетрагидрофуран
объем. объем(ы)
5 вес./вес. соотношение веса к весу
wt. единица веса
XRPD рентгеновская порошковая дифрактометрия

ПРИМЕРЫ

Способ получения XRPD рентгенограмм

Все XRPD рентгенограммы для твердых форм, описанных в настоящей заявке, были получены, как описано в дальнейшем. Рентгеновские порошковые дифрактограммы были получены на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оснащенном детектором Lynxeye, работающим с $\text{CuK}\alpha$ -излучением в
15 режиме отражения (в сочетании двух тета/тета). Как правило, рентгеновская трубка работала при 40 кВ/40 мА. Применяли размер шага $0,02^\circ$ (2θ) и время шага в 76,8 сек в диапазоне сканирования $3 - 50^\circ$ в 2θ . Щель расходимости была установлена на 0,3. Порошки слегка вдавливали в кремниевый монокристаллический держатель образцов с глубиной в 0,5 мм и образцы
20 вращали в своей плоскости во время измерения. Данные дифракции представлены с использованием комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$. Точность значений 2θ , представленных в настоящей заявке находится в диапазоне $\pm 0,1-0,2^\circ$, как это обычно имеет место для традиционно записываемых рентгеновских порошковых дифрактограмм.

Пример 1: Форма А:

1.1. В 3 л реактор с двойной рубашкой загружали 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6-фторпиримидин (100 г, 0.213 моль, 1 экв.), сульфамид (40.9 г, 0.425 моль, 2.0 экв.), K_2CO_3 (147 г, 1.06 моль, 5 экв.) и ДМСО (500 мл, 5 объем.) примешивали воду (2 мл, 0.111 моль, 0.5 экв.).
30 Гетерогенную смесь нагревали до 70°C в течение прибл. 3 ч., после чего наблюдали полное превращение. После охлаждения до 20°C большая часть неорганической соли была удалена фильтрацией. Осадок на фильтре промывали посредством $\text{EtOAc}/i\text{PrOAc}$ 1:1 (300 мл, 3 объем.). Целит (100 г, 1 wt.), покрытый слоем древесного угля (20 г, 0.2 wt.) предварительно обрабатывали посредством

EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 мл, 5 объем.) (фильтрат отбрасывали). Реакционную смесь фильтровали через этот осадок и промывали посредством EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 мл, 3 объем.). Затем добавляли 1M водн. раствор NaOAc (500 мл, 0.5 моль, 2.3 экв, 5 объем.), поддерживая температуру при 25–35°C. Водн. фазу промывали второй раз посредством EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 мл, 5 объем.). К водн. фазе добавляли 1M H₂SO₄ (200 мл, 0.2 моль, 1 экв., 2 объем.) в течение 1 ч. при 25-30°C. Кристаллизация началась при pH 8.5-8.0. Неочищенный продукт отфильтровывали в виде формы К рентгенограммы XRPD (сольват ДМСО) или смеси формы А и формы К. Его два раза промывали посредством воды (2 x 1000 мл, 2 x 10 объем.). Твердое вещество суспендировали в воде (1000 мл, 10 объем.) при КТ в течение 3 ч. Твердое вещество отфильтровывали и второй раз суспендировали в воде (1000 мл, 10 объем.) при КТ в течение 3 ч. После промывания водой (1000 мл, 10 объем.) чистый продукт сушили в вакууме при 40°C, чтобы получить {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]-пиримидин-4-ил}-сульфамид в виде твердого вещества от белого до не совсем белого цвета (75 г, 65% выход, XRPD дифрактограмма форма А).

1.2. В реактор (200 л Hastelloy) загружали 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6-фторпиримидин (24.2 кг, 51.5 моль), сульфамид (9.7 кг, 100.9 моль, 1.96 экв.), карбонат калия (35.5 кг, 256.9 моль, 5.0 экв.), ДМСО (133 кг, 5 объем.) и воду (490 г, 27.2 моль, 0.53 экв.). Содержимое реактора нагревали до 70-75°C. Мониторинг с помощью ВЭЖХ показал полное превращение через 4 часа. Содержимое охлаждали до 20-25°C и твердые вещества центрифугировали. Каждую загрузку промывали посредством EtOAc/iPrOAc 1:1 (65 кг, 3 объем.). Фильтрат повторно загружали в реактор и добавляли древесный уголь (2,4 кг, 10% вес./вес.) и Celite® (4.8 кг, 20% вес./вес.) Содержимое перемешивали в течение 1 ч. при 15-20°C и фильтровали через картриджный фильтр обратно в реактор. Фильтры промывали посредством EtOAc/iPrOAc 1:1 (43 кг, 2 объем.). NaOAc (8% в воде) (124 кг, 5 объем.) добавляли в течение 2 ч., поддерживая температуру ниже 25°C. После разделения фаз, водн. слой промывали с помощью EtOAc/iPrOAc 1: 1 (109 кг, 5 объем.) при 20-25°C. Серную кислоту (5% в воде; 64 л, 32.6 моль, 0.63 экв.) добавляли к водн. слою при 25-30°C в течение 2 часов до достижения pH 6,4. Затем содержимое охлаждали до 15-20°C в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и два раза промывали водой (2 x 24 л, 2 x 1 объем.). Твердое

вещество дважды суспендировали в воде (2 x 242 кг, 2 x 10 объем.) при 15-20°C в течение 3 часов каждое, фильтровали и сушили, с выходом 5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]-пиримидин-4-ил}-сульфамида в виде белого твердого вещества (21.6 г, выход 77%, XRPD дифрактограмма форма А).

5 Пример 2: Форма С:

0.2 мл исходного раствора {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]-пиримидин-4-ил}-сульфамида, растворенного в ТГФ при 50 мг/мл, распределяли по 3 флаконам. Растворитель выпаривали в течение 90 мин. в устройстве Combidancer от Hettich AG (Bäch, Швейцария), работающем при 35 °C и 200 мбар. Сразу после этого добавляли 0,015 мл MeOH для первого флакона, EtOH для второго флакона и iPrOH для третьего флакона, и флаконы оставляли закрытыми в течение 3 дней. Твердый остаток {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]-пиримидин-4-ил}-сульфамида в

10 Форме С был получен для каждого из этих растворителей.

15 Пример 3: Таблетки АСТ-132577:

Таблетки, каждая содержащая 50 мг АСТ-132577, могут быть получены с применением процесса влажного гранулирования. Таблетка имеет следующий состав:

Таблетки АСТ-132577 (250 мг)			
Вещество (химическое название)		мг/таблетку	Мас. %/таблетку
Внутригранулярный	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма С, как описано в настоящей заявке)	50.00	20.00
	Микрокристаллическая целлюлоза	61.50	24.60
	Лактоза (200 М)	122.25	48.90
	Гидроксипропилцеллюлоза	5.50	2.20
	Кроскармеллоза натрия	4.50	1.80
	Вода	qs	qs
	Кроскармеллоза натрия	5.00	2.00
Внегранулярный	Стеарат магния	1.25	0.50
Всего		250.00	100.00

20 qs = достаточное количество

Предпочтительно, АСТ-132577 Форма А (как описано в настоящей заявке) будет использовано для изготовления таблеток.

Пример 4: Таблетки АСТ-132577:

Таблетки из Примера 3 могут быть покрыты слоем из Aquapolish® белый
5 СМ или Aquapolish® белый ПВС (производитель покрытий: Biogrund).

Пример 5: Таблетки АСТ-132577:

Таблетки, каждая содержащая 50 мг АСТ-132577, могут быть получены с применением процесса влажного гранулирования. Таблетка имеет следующий состав:

Таблетки АСТ-132577 (250 мг)			
Вещество (химическое название)		мг/таблетку	Мас. %/таблетку
Внутригранулярный	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма С, как описано в настоящей заявке)	50.00	20.00
	Микrokристаллическая целлюлоза	61.25	24.50
	Лактоза (200 М)	122,50	49.00
	Гидроксипропилцеллюлоза	5.00	2.00
	Кроскармеллоза натрия	5.00	2.00
	Вода	qs	qs
Внегранулярный	Кроскармеллоза натрия	5.00	2.00
	Стеарат магния	1.25	0.50
Всего		250.00	100.00

qs = достаточное количество

Предпочтительно, АСТ-132577 Форма А (как описано в настоящей заявке) будет использовано для изготовления таблеток.

Пример 6

15 Таблетки из Примера 5 могут быть покрыты слоем из Aquapolish® белый СМ или Aquapolish® белый ПВС (производитель покрытий: Biogrund).

Пример 7: Таблетки АСТ-132577:

Таблетки, каждая содержащая 12,5 мг АСТ-132577, могут быть получены с применением процесса влажного гранулирования. Таблетка имеет следующий состав:

Таблетки АСТ-132577 (100 мг)			
Вещество (химическое название)		мг/таблетку	Мас. %/таблетку
Внутригранулярный	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма С, как описано в настоящей заявке)	12,50	12,50
	Микрокристаллическая целлюлоза	27.00	27.00
	Лактоза (200 М)	54.00	54.00
	Гидроксипропилцеллюлоза	2.00	2.00
	Кроскармеллоза натрия	2.00	2.00
	Вода	qs	qs
Внегранулярный	Кроскармеллоза натрия	2.00	2.00
	Стеарат магния	0.50	0.50
Всего		100.00	100.00

5

qs = достаточное количество

Предпочтительно, АСТ-132577 Форма А (как описано в настоящей заявке) будет использовано для изготовления таблеток.

Пример 8: Таблетки АСТ-132577:

10 Таблетки из Примера 7 могут быть покрыты слоем из Aquapolish® белый СМ или Aquapolish® белый ПВС (производитель покрытий: Biogrunder).

Пример 9: Таблетки АСТ-132577:

15 Таблетки, каждая содержащая 12,5 мг АСТ-132577, могут быть получены с применением процесса влажного гранулирования. Таблетка имеет следующий состав:

Таблетки АСТ-132577 (100 мг)			
Вещество (химическое название)		мг/таблетку	Мас. %/таблетку
Внутригранулярный	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма С, как описано в настоящей заявке)	12,50	12,50
	Микрокристаллическая целлюлоза	27.50	27.50
	Лактоза (200 М)	53.50	53.50
	Гидроксипропилцеллюлоза	2.20	2.20
	Кроскармеллоза натрия	1.80	1.80
	Вода	qs	qs
	Кроскармеллоза натрия	2.00	2.00
Внегранулярный	Стеарат магния	0.50	0.50
Всего		100.00	100.00

qs = достаточное количество

Предпочтительно, АСТ-132577 Форма А (как описано в настоящей заявке) будет использовано для изготовления таблеток.

5 Пример 10: Таблетки АСТ-132577:

Таблетки из Примера 9 могут быть покрыты слоем из Aquapolish[®] белый СМ или Aquapolish[®] белый ПВС (производитель покрытий: Biogrand).

Свойства кристаллических форм

Пример 11: Хранение при комнатной температуре

10 Образец кристаллов Формы А соединения (как получено в соответствии с Примером 1 выше) хранили при температуре 20-25°C при относительной влажности 92% в течение 2 месяцев. Рентгеновская порошковая дифрактометрия, проведенная на этом образце по истечению 2 месяцев, показала, что образец все еще состоял только из кристаллов Формы А

15 СОЕДИНЕНИЯ. Тот же самый результат был получен после хранения в течение 8 недель при указанных выше условиях. Н Контроль с помощью ВЭЖХ образца после хранения в течение 8 недель не выявил значительного изменения в площ.% пиков, т. е. не наблюдали существенного распада в таких условиях.

Пример 12: Гигроскопичность

Форму А расценивают как слегка гигроскопичную по данным гравиметрической сорбции пара (ГВС). Увеличение массы образца, полученного в соответствии с Примером 1 в первом цикле от 40% отн. вл. до 80% отн. вл. соответствует 0,4%. при 95% отн. вл. 2,2% влаги поглощали обратимым способом без гистерезиса при сушке.

Примеры терапевтического применения АСТ-132577

Терапевтические эффекты могут быть смоделированы на нескольких моделях животных. Например, крыса со спонтанной гипертензией (SHR) является наиболее широко используемой моделью животных для генетической гипертензии. Она характеризуется повышенным повреждением от инсульта, синдромом инсулинорезистентности и почечной недостаточностью. Почечная недостаточность включает в себя повреждение артериол, гломерулярное повреждение и протеинурию. Следовательно, модель SHR может быть использована для имитации сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с несколькими факторами риска, а именно гипертензией, инсулинорезистентностью и почечной недостаточностью (M.A. Poteza и соавт. Am J Physiol Heart Circ Physiol (2005) 289: H813-H822; L.G. Feld и соавт. Kidney International (1981), 20, 606-614). Чувствительная к соли крыса Dahl и крыса соли DOCA являются моделями чувствительной к соли гипертензии, связанной или с сильной стимуляцией минералокортикоидных рецепторов (модель соли DOCA), или с низкой/умеренной стимуляцией минералокортикоидных рецепторов (модель соли Dahl). Обе модели характеризуются высоким кровяным давлением, эндотелиальной дисфункцией, ишемическим поражением органов, включая сердце, мозг и почки (Y.M. Pinto и соавт. Cardiovascular Research 1998, 39, 77-88).

Пример А: острые эффекты АСТ-132577 у крыс, чувствительных к соли Dahl:

Острые эффекты АСТ-132577 на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС») могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных, чувствительных к соли самцов крыс Dahl (в дальнейшем «крысы Dahl-S» - см. подробности относительно этой модели у Rapp, *Hypertension* (1982), 4, 753-763).

Повышенное кровяное давление у крыс Dahl-S индуцируют путем обеспечения 1% хлорида натрия в питьевой воде. Группы из 6-7 крыс Dahl-S используют для лекарственной основы (7,5% водный раствор желатина) и тестируют каждую дозу АСТ-132577 (0,3, 1, 3, 10, 30, 100 и 300 мг/кг). Эффекты АСТ-132577 на ЧСС и САД рассчитывали для отдельных животных относительно 24 ч. периода перед введением. Результаты, полученные в отношении САД (максимальное снижение САД, наблюдаемое в течение 6 часов подряд) подытожены на Фигуре 3 (данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения). В итоге, доза в 10 мг/кг АСТ-132577 снижала САД на 19 ± 4 мм рт. ст. у крыс Dahl-S. В отличие от САД, ЧСС не была затронута.

Пример В: острые эффекты АСТ-132577 у крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона:

Острые эффекты АСТ-132577 на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС») могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона (в дальнейшем «крысы соли DOCA» - см. подробности относительно этой модели у Gavvas и соавт., *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309).

У крыс соли DOCA, гипертензию индуцируют сочетанием односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида DOCA, и обеспечения 1% хлорида натрия в питьевой воде. Группы из 6-11 крыс соли DOCA используют для лекарственной основы (7,5% водный раствор желатина) и тестируют каждую дозу АСТ-132577 (0,3, 1, 3, 10, 30, 100 и 300 мг/кг). Эффекты АСТ-132577 на ЧСС и САД рассчитывали для отдельных животных относительно 24 ч. периода перед введением. Результаты, полученные в отношении САД (максимальное снижение САД, наблюдаемое в течение 6 часов подряд) подытожены на Фигуре 4 (данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения). В итоге, доза в 10 мг/кг АСТ-132577 снижала САД на 29 ± 6 мм рт. ст. у крыс соли DOCA. В отличие от САД, ЧСС не была затронута.

Пример С: острые эффекты АСТ-132577 у крыс со спонтанной гипертензией:

Острые эффекты АСТ-132577 на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС») могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов у крыс со спонтанной гипертензией (в дальнейшем «КСГ» - см. подробности относительно этой модели у Atanur и соавт., *Genome Res.* (2010), 20, 791-803).

Группы из 4-6 КСГ используют для лекарственной основы (7,5% водный раствор желатина) и тестируют каждую дозу АСТ-132577 (1, 3, 10, 30, 100 и 300 мг/кг). Эффекты АСТ-132577 на ЧСС и САД рассчитывают для отдельных животных относительно 24 ч. периода перед введением. Результаты, полученные в отношении САД (максимальное снижение САД, наблюдаемое в течение 6 часов подряд) подытожены на Фигуре 5 (данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего значения). В итоге, доза в 100 мг/кг АСТ-132577 снижала САД на 18 ± 4 мм рт. ст. у КСГ. В отличие от САД, ЧСС не была затронута.

Пример D: острые эффекты АСТ-132577, отдельно или в сочетании с валсартаном, у крыс со спонтанной гипертензией:

Острые эффекты АСТ-132577, вводимого перорально в разовой дозе 100 мг/кг, на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС»), с АСТ-132577, которое используют или отдельно, или в сочетании с валсартаном, вводимым перорально в разовой дозе 10 мг/кг, могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией (в дальнейшем «КСГ» - см. подробности относительно этой модели у Atanur и соавт., *Genome Res.* (2010), 20, 791-803).

Для этого теста используют 6 КСГ на группу лечения. Результаты, полученные в отношении САД, подытожены на Фигуре 6, где каждая точка данных представлена как среднее значение за 6 часов (Примечание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации из двух лекарственных средств, называемый «прогнозируемый аддитивный эффект», рассчитывают путем сложения значений снижения артериального давления, полученных после введения каждого соединения в отдельности); лечение лекарственной основой (7,5% водный

раствор желатина) не оказало влияния на САД или ЧСС, и поэтому полученные результаты не представлены на Фигуре. Вкратце, совместное введение АСТ-132577 и валсартана снижало САД за пределы прогнозируемых (рассчитанных) значений, демонстрируя синергизм между двумя молекулами. В отличие от САД, ЧСС не была затронута ни в одной из групп лечения.

Пример Е: острые эффекты АСТ-132577, отдельно или в сочетании с валсартаном, у крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона:

Острые эффекты АСТ-132577, вводимого перорально в разовой дозе 10 мг/кг на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС»), с АСТ-132577, которое используют или отдельно, или в комбинации с валсартаном, вводимым перорально в разовой дозе 30 мг/кг, могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона (в дальнейшем «крысы соли DOCA» - см. подробности относительно этой модели у Gavvas и соавт., *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309).

У крыс соли DOCA гипертензию индуцируют сочетанием односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида DOCA и обеспечения 1% хлорида натрия в питьевой воде. Для этого теста используют 7-8 крыс соли DOCA на группу лечения. Результаты, полученные в отношении САД подытожены на Фигуре 7, где каждая точка данных представлена как среднее значение за 6 часов (Примечание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации из двух лекарственных средств, называемый «прогнозируемый аддитивный эффект», рассчитывают путем сложения значений снижения артериального давления, полученных после введения каждого соединения в отдельности); лечение лекарственной основой (4% водный раствор желатина) не оказало влияния на САД или ЧСС, и поэтому полученные результаты не представлены на Фигуре. Вкратце, совместное введение АСТ-132577 и валсартана снижало САД за пределы прогнозируемых (рассчитанных) значений, демонстрируя синергизм между двумя молекулами. В отличие от САД, ЧСС не была затронута ни в одной из групп лечения.

Пример F: острые эффекты АСТ-132577, отдельно или в комбинации с эналаприлом, у крыс со спонтанной гипертензией:

Острые эффекты АСТ-132577, вводимого перорально в разовой дозе 100 мг/кг на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС»), с АСТ-132577, которое используют или отдельно, или в комбинации с эналаприлом, вводимым перорально в разовой дозе 3 мг/кг, могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией (в дальнейшем «КСГ» - см. подробности относительно этой модели у Atanur и соавт., *Genome Res.* (2010), 20, 791-803).

Для этого теста используют 7 КСГ на группу лечения. Результаты, полученные в отношении САД подытожены на Фигуре 8, где каждая точка данных представлена как среднее значение за 6 часов (Примечание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации из двух лекарственных средств, называемый «прогнозируемый аддитивный эффект», рассчитывают путем сложения значений снижения артериального давления, полученных после введения каждого соединения в отдельности); лечение лекарственной основой (4% водный раствор желатина) не оказало влияния на САД или ЧСС и поэтому полученные результаты не представлены на Фигуре. Вкратце, совместное введение АСТ-132577 и эналаприла снижало САД за пределы прогнозируемых (рассчитанных) значений, демонстрируя синергизм между двумя молекулами. В отличие от САД, ЧСС не была затронута ни в одной из групп лечения.

Пример G: острые эффекты АСТ-132577, отдельно или в комбинации с амлодипином, у крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона:

Острые эффекты АСТ-132577, вводимого перорально в разовой дозе 10 мг/кг, на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС»), с АСТ-132577, которое используют или отдельно, или в комбинации с амлодипином, вводимым перорально в разовой дозе 1 мг/кг, могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона (в дальнейшем «крысы соли DOCA» - см. подробности относительно этой модели у Gavras и соавт., *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309).

У крыс соли DOCA гипертензию индуцируют сочетанием односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида DOCA и обеспечения 1% хлорида натрия в питьевой воде. Для этого теста используют 6-8 крыс соли DOCA на группу лечения. Результаты, полученные в отношении САД, подытожены на Фигуре 9, каждая точка данных представлена как среднее значение за 6 часов (Примечание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации из двух лекарственных средств, называемый «прогнозируемый аддитивный эффект», рассчитывают путем сложения значений снижения артериального давления, полученных после введения каждого соединения в отдельности); обработка лекарственной основой (4% водный раствор желатина) не оказала влияния на САД или ЧСС и поэтому полученные результаты не представлены на Фигуре. Вкратце, совместное введение АСТ-132577 и амлодипина снижало САД за пределы прогнозируемых (рассчитанных) значений, демонстрируя синергизм между двумя молекулами. В отличие от САД, ЧСС не была затронута ни в одной из групп лечения.

Пример Н: хронические эффекты АСТ-132577 у крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона:

Хронические эффекты от многократного введения доз 1, 10 и 100 мг/кг/сутки АСТ-132577, в частности, среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС»), могут быть оценены у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона (в дальнейшем «крысы соли DOCA» - см. подробности относительно этой модели у Gavvas и соавт., *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309). У крыс соли DOCA гипертензию индуцируют сочетанием односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида DOCA и обеспечения 1% хлорида натрия в питьевой воде. Результаты крыс соли DOCA, которых лечили с помощью АСТ-132577 можно сравнить с результатами, полученными для крыс Wistar или крыс соли DOCA, которые получали только лекарственную основу (4% водный раствор желатина).

а) Результаты, полученные в отношении САД, подытожены на Фигуре 10, где каждая точка данных представлена как среднее значение за 24 часа. Для каждой из 5 испытываемых групп использовали 6 крыс (контрольные крысы Wistar (нижняя линия на Фигуре 10), контрольные крысы соли DOCA (верхняя линия на Фигуре 10) и крысы соли DOCA, получавшие повторные введения доз 1, 10 и

100 мг/кг/сутки АСТ-132577 (вторая - третья строка сверху, соответственно, на Фигуре 10)). Вкратце, пероральное введение АСТ-132577 в течение 4 недель в зависимости от дозы ослабляло вызванное солью DOCA увеличение САД без изменения ЧСС.

5 б) Результаты, полученные в отношении резистентности почечных сосудов, подытожены на Фигуре 11, на которой:

❖ DOCA Ø 2w представляет крыс соли DOCA, умерщвленных непосредственно перед началом лечения посредством АСТ-132577; и

10 ❖ символ «*» представляет фактор статистической значимости $p < 0,05$ при использовании одностороннего ANOVA с последующим многократным сравнительным ретроспективным анализом Ньюмала-Кеулса.

15 Таким образом, основываясь на этих тестах постоянное пероральное введение АСТ-132577 крысам соли DOCA в зависимости от дозы увеличивало почечный кровоток и снижало резистентность почечных сосудов. АСТ-132577 также имело тенденцию к снижению гипертрофии левого желудочка, о чем свидетельствует дозозависимое снижение концентрации в плазме N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NTproBNP).

Пример I: эффекты АСТ-132577, отдельно или в комбинации с ингибитором АПФ или БРА, в животных моделях диабета:

20 Эффекты АСТ-132577 могут быть оценены в моделях диабетических грызунов (в этом отношении, см. модели, описанные в следующих ссылках: Sen и соавт., *Life Sci.* (2012), 91(13-14), 658-668; Janiak и соавт., *Eur. J. Pharmacol.* (2006), 534, 271-279; и Iglarz et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), 327 (3), 736-745). В частности, может быть исследован эффект АСТ-132577, отдельно
25 или в сочетании, на толерантность к глюкозе, инсулинемию и ишемическое поражение органов. Ишемическое поражение органов включает в себя: сосудистую функцию, функцию почек (например, протеинурию), функцию сердца и ремоделирование и любой другой орган-мишень, пораженный диабетом (например, глаз).

30 Пример J: Оценка эффекта АСТ-132577 на задержку жидкости

Снижение гематокрита (Hct) или гемоглобина происходит на фоне увеличения объема плазмы и может быть использовано в качестве маркера задержки жидкости. Разовую пероральную дозу АСТ 132577 (1-30 мг/кг) или лекарственной основы (желатина) вводили через желудочный зонд самцам крыс

линии Wistar. Через двадцать четыре часа после введения брали сублингвальную кровь под вызванной изофлураном анестезией. Гематокрит измеряют с использованием гематологического анализатора. АСТ-132577 не оказывало влияния на гематокрит (Hct), что свидетельствует о низкой ответственности за задержку жидкости (Фиг. 12).

Пример К: Измерения гематокрита, эффекты ингибитора SGLT-2, отдельно или в комбинации с АСТ-132577

Самцов крыс линии Wistar в возрасте от 8 до 12 недель [здоровых или больных (крысы с диабетом, индуцированным стрептозотоцином), или находящихся на диуретическом лечении (петлевой диуретик, например, фуросемид)] распределяют по группам (n=12) стратифицированным случайным образом в соответствии с их массой тела и исходным гематокритом (Hct). Ингибитор SGLT-2 (например, канаглифлозин) вводят перорально ежедневно в дозе 30 мг/кг (для канаглифлозина) в течение одной недели. Затем через желудочный зонд вводят комбинацию той же дозы ингибитора SGLT-2 и АСТ-132577 (от 1 до 30 мг/кг) или лекарственной основы (желатин), n=6/группу. Сублингвальную кровь отбирают дважды в неделю под анестезией, вызванной изофлураном (Attane™, MINRAD INC. Buffalo, New York). Индексы гематокрита (Hct), гемоглобина (Hb) и эритроцитов измеряют с помощью гематологического анализатора (Coulter AcT, Beckman Coulter, Nyon, Швейцария и Advia 2120i, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Цюрих, Швейцария).

Пример L: Измерения артериального давления, эффекты ингибитора SGLT-2, отдельно или в комбинации с АСТ-132577

Крысам со спонтанной гипертензией (SHR) микрохирургически вводят телеметрический датчик давления, имплантированный в брюшную полость (Data Science International, Миннесота, США) под наркозом, вызванным изофлураном. Вкратце, катетер давления вводят в аорту ниже почечной артерии, направленной вверх по течению. Брюшная полость закрыта, а передатчик ушит к брюшной мускулатуре. Артериальное давление постоянно измеряют с помощью системы сбора данных Dataquest ART Platinum (версия 4.36). Лекарственные средства (АСТ-132577 или ингибиторы SGLT2) или лекарственные основы вводят через желудочный зонд (n=4-7 на группу) отдельно или в сочетании. Систолическое, среднее и диастолическое артериальное давление и частота сердечных

сокращений собираются с 5-минутными интервалами, пока кривая артериального давления не вернется к исходному уровню.

Результаты: Максимальные эффекты на САД приведены на Фигурах 13 и 14. Поскольку ингибиторам SGLT2 требуется несколько дней, чтобы оказать влияние на кровяное давление, крысам сначала дают любую лекарственную основу в течение 12 дней (5 мл/кг/сутки), или канаглифлозин (30 мг/кг/сутки) или эмпаглифлозин (30 мг/кг/сутки), затем АСТ-132577 (30 мг/кг/сутки) вводят совместно в течение 3 дополнительных дней. Канаглифлозин и эмпаглифлозин снижали САД на -9 ± 1 и -13 ± 3 мм рт.ст. соответственно. Данные показывают, что АСТ-132577 при введении вдобавок к канаглифлозину или эмпаглифлозину, дополнительно снижал артериальное давление на -14 ± 1 и -18 ± 3 мм рт.ст. соответственно. Эти снижения артериального давления были аналогичны тем, которые были получены, когда АСТ-132577 вводили вдобавок к лекарственной основе без канаглифлозина или эмпаглифлозина (-16 ± 2 и -14 ± 2 мм рт.ст. соответственно).

Таким образом, основываясь на этих результатах, АСТ-132577 по меньшей мере поддерживал свою гемодинамическую эффективность в сочетании с двумя различными ингибиторами SGLT2 в модели гипертензии, связанной с инсулинорезистентностью.

Пример М: Препарирование изолированной почки, эффекты ингибитора SGLT-2, отдельно или в комбинации с АСТ-132577

Почки от здоровых или диабетических крыс удаляют и устанавливают в перфузионную систему для контроля почечного давления. Самцов крыс Wistar подвергают эвтаназии, обнажают нижнюю часть живота и окружающую жировую ткань иссекают вокруг левой почки и крупных сосудов (аорта, полая вена, почечная артерия и вена). Почку и связанные с ней сосуды удаляют единым блоком, и почечную вену, а затем и почечную артерию канюлируют с использованием канюль inox (внешн. диаметр 1 мм, внутр. диаметр 0,7 мм, Hugo Sachs) и фиксируют шелковым швом. Канюлированную почку затем соединяют с перфузионной системой, снабженной датчиками давления (перфузионный аппарат для почек, размер 2, Hugo Sachs, Германия). Перфузионный буфер представляет собой модифицированный буфер Кребса-Хенселейта. Начальная скорость перфузионного потока составляет 2 мл/мин., а затем постепенно увеличивается до 5 мл/мин. Протоколы экспериментов выполнены, когда

перфузионное давление стабилизируется на уровне 15-25 мм рт. ст. Лекарственные средства (ингибитор SGLT2, АСТ-132577, их комбинацию) вводят в перфузионный буфер через перфузионный резервуар (объем 200 мл) и давление непрерывно регистрируют.

5 Пример N: Острые эффекты от EXFORGE НСТ® отдельно и EXFORGE НСТ® в комбинации с АСТ-132577 или спиронолактоном, у крыс со спонтанной гипертензией

Острые эффекты Exforge НСТ® (т. е. комбинация фиксированной дозы валсартана/амлодипина/гидрохлортиазида; дозировка адаптирована для 1,6 мг/кг /0,1 мг/кг/0.25 мг/кг для валсартана/амлодипина/гидрохлортиазида, соответственно) на кровяное давление, в частности на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС») в комбинации с АСТ-132577 или спиронолактоном могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов крыс со спонтанной гипертензией (в дальнейшем «КСГ» - см. подробности относительно этой модели у Atanur и соавт., *Genome Res.* (2010), 20, 791-803).

Для этого теста используют 9 КСГ на группу лечения. Чтобы соответствовать максимальному влиянию на артериальное давление вводимых совместно лекарственного средства в этой модели, апроцитентан 100 мг/кг вводят перорального на 3-й день после 3-дневного перорального введения Exforge НСТ® мг/кг, и спиронолактон 300 мг/кг вводят перорально совместно с Exforge НСТ® в 1-й день, затем 2 дня следует введение Exforge НСТ®. Результаты, полученные в отношении САД, приведены на Фигуре 15 и 16, где каждая точка данных представлена как среднее значение за 6 часов.

25 При добавлении вдобавок к Exforge НСТ®, апроцитентан или спиронолактон дополнительно снижали кровяное давление. Тем не менее, апроцитентан вызывал большее снижение артериального давления, чем спиронолактон. В отличие от САД, ЧСС не была затронута ни в одной из групп лечения.

30 Пример O: Острые эффекты EXFORGE НСТ® отдельно и EXFORGE НСТ® в комбинации с АСТ-132577 или спиронолактоном, у крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона

Острые эффекты от Exforge НСТ® (дозировка адаптирована для 3,2 мг/кг/0,2 мг/кг/0,5 мг/кг для валсартана/амлодипина/гидрохлортиазида,

соответственно) на кровяное давление, в частности на среднее артериальное давление (в дальнейшем «САД»), и частоту сердечных сокращений (в дальнейшем «ЧСС») в комбинации с АСТ-132577 (10 мг/кг) или спиронолактоном (300 мг/кг), каждый вводят перорально в виде единичных доз, могут быть оценены с помощью телеметрии у бодрствующих гипертензивных самцов крыс, чувствительных к ацетату дезоксикортикостерона (в дальнейшем «Крысы соли DOCA» - см. подробности относительно этой модели у Gavvas и соавт., *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309).

У крыс соли DOCA гипертензию индуцируют сочетанием односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида DOCA и обеспечения 1% хлорида натрия в питьевой воде. Для этого теста используют 7-9 DOCA крыс соли DOCA на группу лечения. Результаты, полученные в отношении САД, подытожены на Фигуре 17 и 18, каждая точка данных представлена как среднее значение за 6 часов.

При добавлении вдобавок к Exforge НСТ® 10 мг/кг апроцитентана или 300 мг/кг спиронолактона дополнительно снижали кровяное давление. Тем не менее, апроцитентан вызвал большее снижение артериального давления, чем спиронолактон. В отличие от САД, ЧСС не была затронута ни в одной из групп лечения.

Пример Р: Эффекты от АСТ-132577, отдельно или в комбинации с ингибитором SGLT2, на животной модели диабетической болезни почек

Эффекты от АСТ-132577, отдельно или в комбинации с ингибитором SGLT2, можно оценить на животной модели диабетической болезни почек, такой как крыса ZDF-1 (Su и соавт. *Am J Nephrol.* 2016 ноябрь; 44(5): 339–353), модель диабетических грызунов с почечной недостаточностью. В частности, может быть исследовано влияние АСТ-132577, отдельно или в комбинации с ингибитором SGLT2, на кровяное давление, гликемию и HbA1c в крови, инсулинемию и повреждение почек. К почечному повреждению относят: протеинурию, измерение скорости клубочковой фильтрации через метаболические клетки, биомаркеры (например, Kim-1), кетоновые тела и креатинин в моче и плазме, терминальное гистологическое исследование почки (повреждение клубочков, васкулопатия, фиброз).

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного вещества апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

2. Фармацевтическая композиция по пункту, в которой ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой атиглифлозин, бексаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хенаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ремоглифлозин, сотаглифлозин, или тофоглифлозин, или их фармацевтически приемлемую соль.

3. Фармацевтическая композиция по пункту 1, в которой ингибитор SGLT-2, или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой канаглифлозин, или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1 - 3, в которой апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 10 до 50 мг апроцитентана в сутки.

5. Фармацевтическая композиция по пункту 3, в которой

- апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 10 до 50 мг апроцитентана в сутки; и

- канаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 50 до 400 мг канаглифлозина в сутки.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1 - 5, в которой указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме, где указанная кристаллическая форма характеризуется наличием пиков на

рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° и 23.5° ; где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

7. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль,

- для применения в предупреждении или лечении ХБП, включая ХБП, вызванной/связанной с гипертензией, и/или вызванной/связанной с диабетом; острой или хронической почечной недостаточности; диабетической нефропатии; или гломерулонефрита;

- для применения в предупреждении или лечении диабета и связанных с диабетом заболеваний, включая диабетическую ангиопатию, диабетическую ретинопатию или диабетическую васкулопатию; диабетических осложнений; для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов с диабетом, включая пациентов с диабетом, который сопровождается хотя бы одним другим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; или для применения в предупреждении или лечении диабетических язв стопы и/или для снижения риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом;

- для применения в предупреждении или лечении сердечной недостаточности, включая систолическую сердечную недостаточность и диастолическую сердечную недостаточность; для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов с сердечно-сосудистым риском; или для применения в предупреждении или лечении ишемической болезни сердца, включая стенокардию, коронарные заболевания и ишемию миокарда; сердечной недостаточности; или диастолической дисфункции;

- для применения в лечении гипертензии, включая резистентная гипертензия;

- для применения в предупреждении или лечении атеросклероза; или облитерирующие заболевания периферических артерий, включая хроническую периферическую ангиопатию;

- для применения в предупреждении или лечении дигитальных язв; или

- для применения в предупреждении или лечении заболеваний соединительной ткани;

причем апроцитентан следует вводить в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

5

8. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пункту 7, где апроцитентан предназначен

- для применения в предупреждении или лечении ХБП, вызванной/связанной с гипертензией;

10 • для применения в предупреждении или лечении диабетической болезни почек (ДБП);

15 • для применения в предупреждении или лечении хронической почечной недостаточности, вызванной/связанной с гипертензией или вызванной/связанной с диабетом; диабетической нефропатии; или гломерулонефрита, вызванных/связанных с гипертензией;

- для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов с диабетом, включая у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска;

20 • для применения в предупреждении или лечении диабетических язв стопы и/или для снижения риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом; или

25 • для применения в предупреждении или лечении сердечной недостаточности, включая систолическую сердечную недостаточность и диастолическую сердечную недостаточность;

где апроцитентан следует вводить в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

30 9. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пункту 7, где апроцитентан предназначен для применения в лечении диабетической болезни почек (ДБП), связанной, кроме того, с гипертензией.

10. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пунктов 7, 8 или 9, где указанный ингибитор SGLT-2 представляет собой атиглифлозин, бексаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, хенаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ремоглифлозин, сотаглифлозин, или тофоглифлозин, или их фармацевтически приемлемую соль.

11. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пунктов 7, 8 или 9, где указанный ингибитор SGLT-2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин, или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пунктов 7, 8 или 9, где указанный ингибитор SGLT-2 представляет собой канаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пунктов 7 - 12; где апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль следует вводить в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 10 до 50 мг апроцитентана в сутки.

14. Апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль для применения по пункту 11, где апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль следует вводить в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 10 до 50 мг апроцитентана в сутки, и

- канаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, при наличии, следует вводить в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 50 до 400 мг канаглифлозина в сутки;

- дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 1 до 20 мг дапаглифлозина в сутки, и

- эмпаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, при наличии, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального введения от 5 до 50 мг эмпаглифлозина в сутки.

5 15. Апроцитентан для применения по любому из пунктов 7 - 14, где апроцитентан применяют в кристаллической форме, где указанная кристаллическая форма наличием пиков на рентгеновской порошковой дифрактограмме под следующими углами отражения 2θ : 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° и 23.5° , где указанную рентгеновскую порошковую дифрактограмму получают
10 путем применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без десорбции $\text{K}\alpha 2$, и точность значений 2θ находится в диапазоне $2\theta \pm 0.2^\circ$.

16. Способ

- профилактики или лечения ХБП, включая ХБП, вызванную/связанную с
15 гипертензией, или вызванную/связанную с диабетом; острой или хронической почечной недостаточности; диабетической нефропатии или гломерулонефрита;

- профилактики или лечения диабета и связанных с диабетом заболеваний, включая диабетическую артериопатию, диабетическую ретинопатию или диабетическую васкулопатию; диабетических осложнений; для снижения риска
20 развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов с диабетом, включая пациентов с диабетом, который сопровождается хотя бы одним другим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний; или профилактики или лечения диабетических язв стопы и/или для снижения риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом;

- профилактики или лечения сердечной недостаточности, включая систолическую сердечную недостаточность и диастолическую сердечную недостаточность; для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов с сердечно-сосудистым риском; или профилактики или лечения ишемической болезни сердца, включая стенокардию,
25 коронарные заболевания, и ишемии миокарда; сердечной недостаточности; или
30 диастолической дисфункции;

- для лечения гипертензии, включая резистентную гипертензию;

- профилактики или лечения атеросклероза; или облитерирующих заболеваний периферических артерий, включая хроническую периферическую артериопатию;

- профилактики или лечения дигитальных язв; или

5 • профилактики или лечения заболеваний соединительной ткани;

указанный способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту, где апроцитентан вводят в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

10

17. Способ

- профилактики или лечения ХБП, вызванной/связанной с гипертензией;

- профилактики или лечения диабетической болезни почек (ДБП);

15 • профилактики или лечения хронической почечной недостаточности, вызванной/связанной с гипертензией и/или вызванной/связанной с диабетом; диабетической нефропатии; или гломерулонефрита, вызванных/связанных с гипертензией;

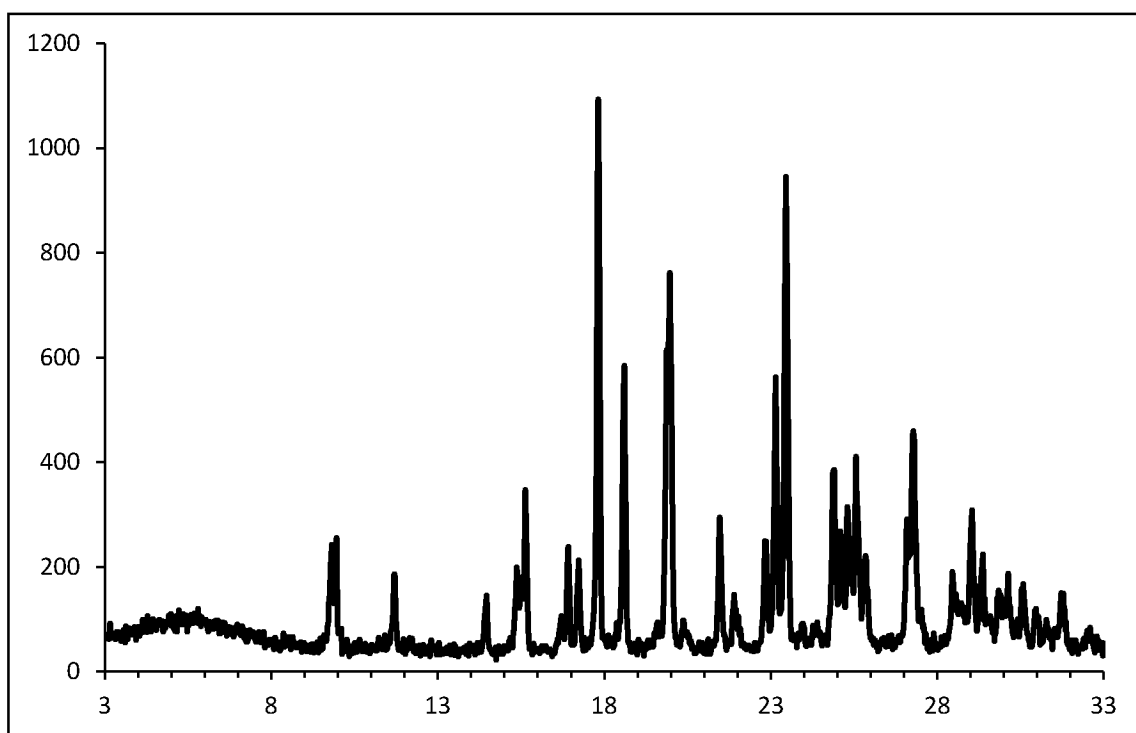
20 • для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов с диабетом, включая у пациентов с диабетом, который сопровождается по меньшей мере еще одним сердечно-сосудистым фактором риска;

- профилактики или лечения диабетических язв стопы и/или для снижения риска ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом; или

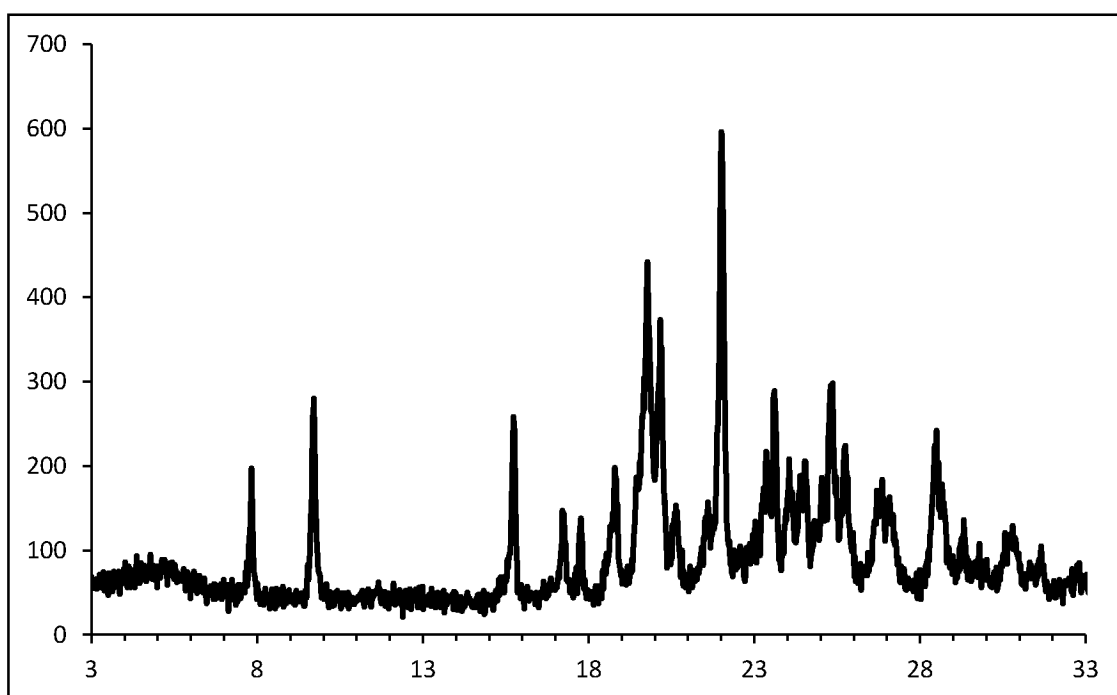
25 • для применения в профилактике или лечении сердечной недостаточности, включая систолическую сердечную недостаточность и диастолическую сердечную недостаточность;

30 указанный способ включает в себя введение фармацевтически эффективного количества апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту, где апроцитентан вводят в комбинации с ингибитором SGLT-2 или его фармацевтически приемлемой солью.

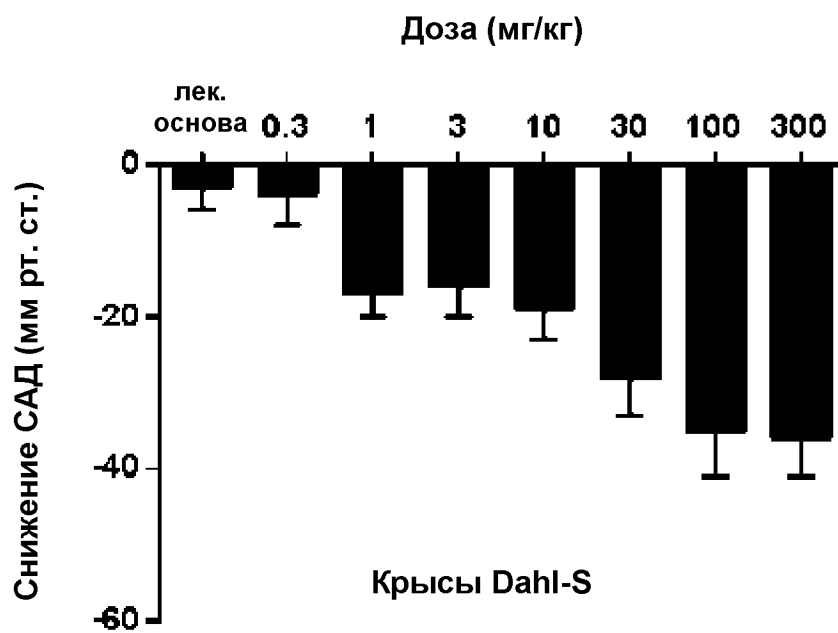
Фиг. 1, Форма А



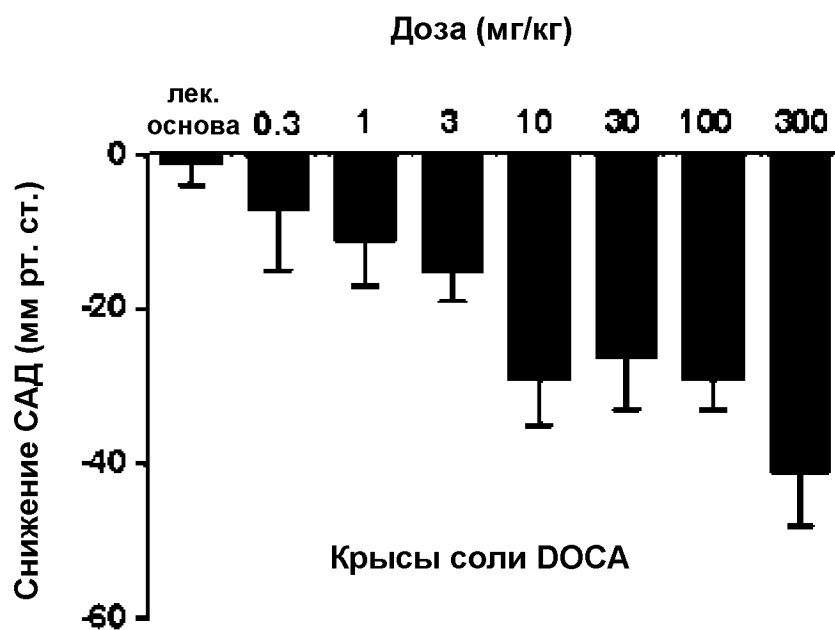
Фиг. 2, Форма С



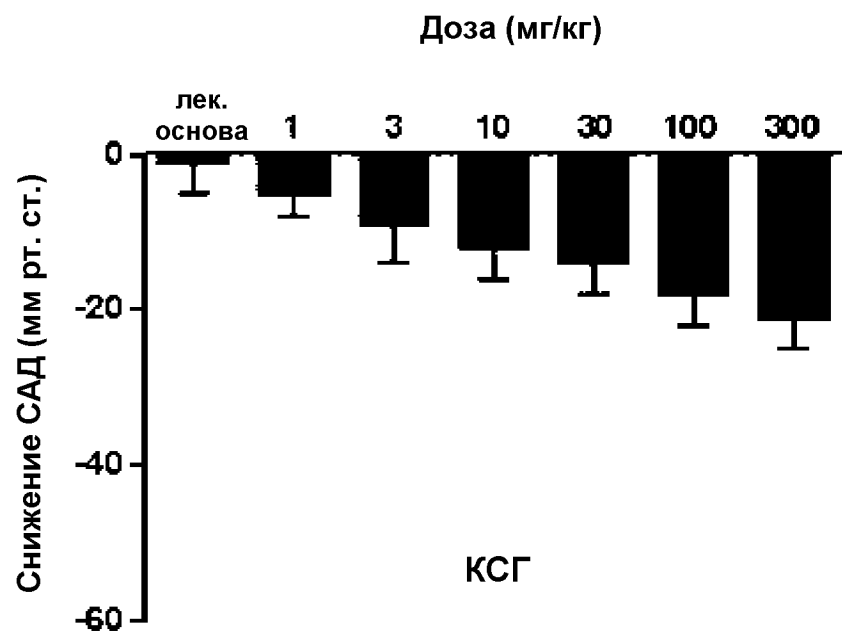
Фиг. 3



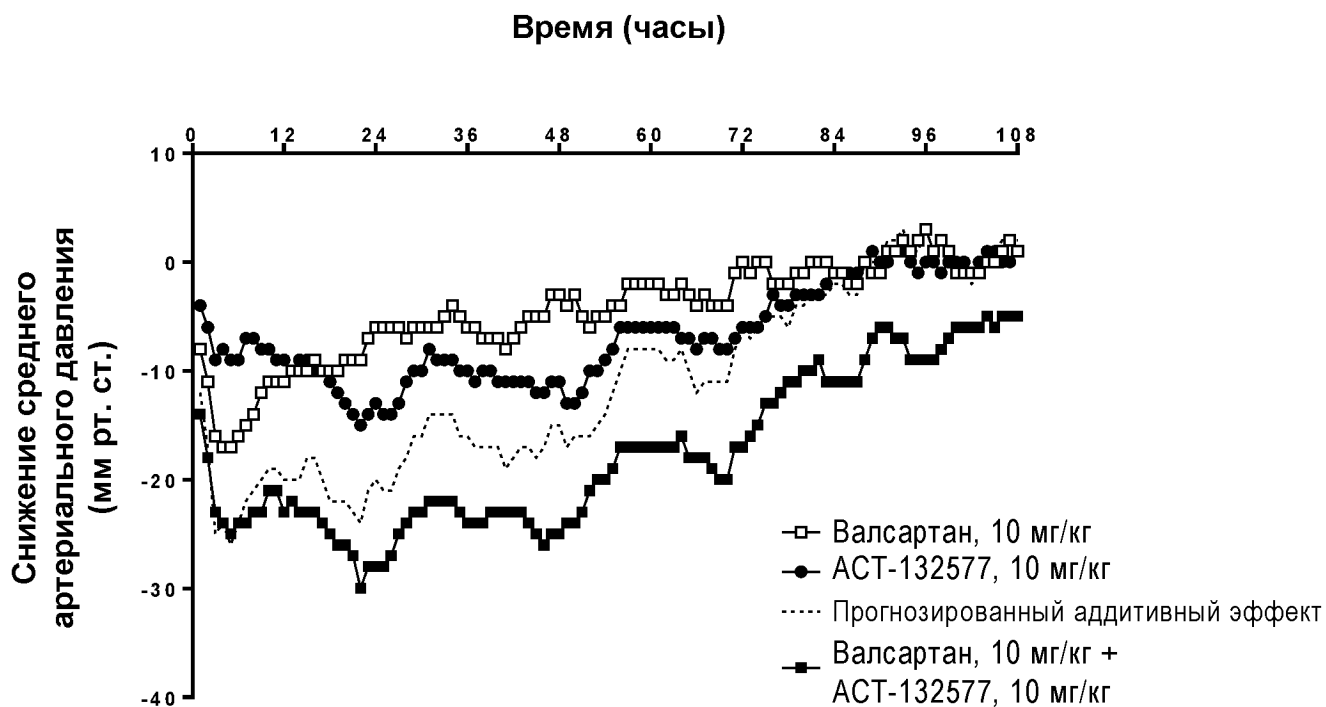
Фиг. 4



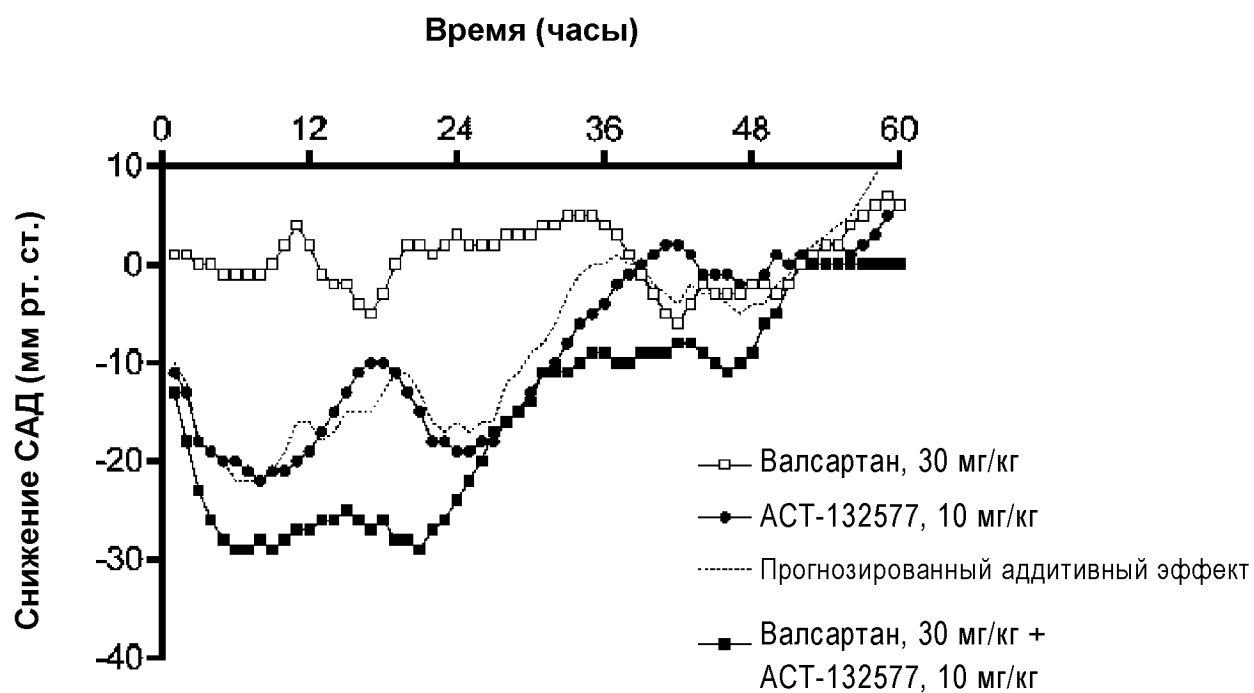
Фиг. 5



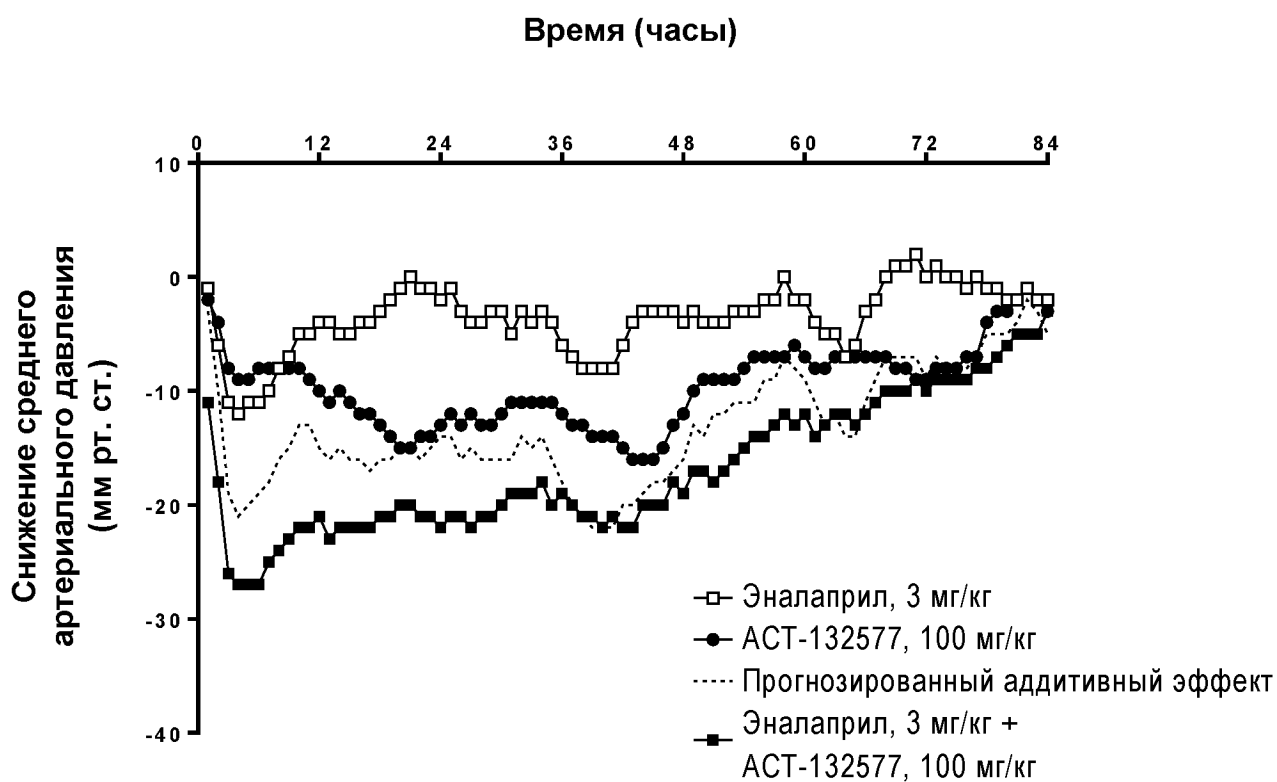
Фиг. 6



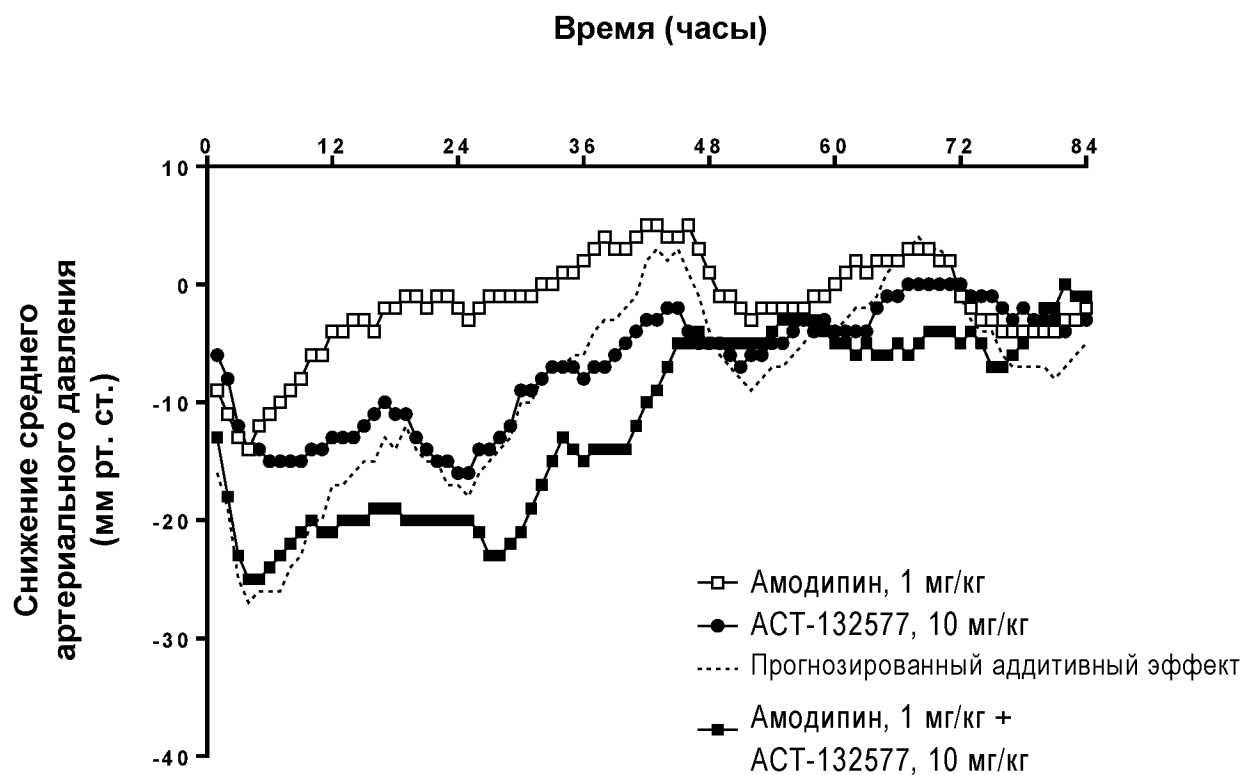
Фиг. 7



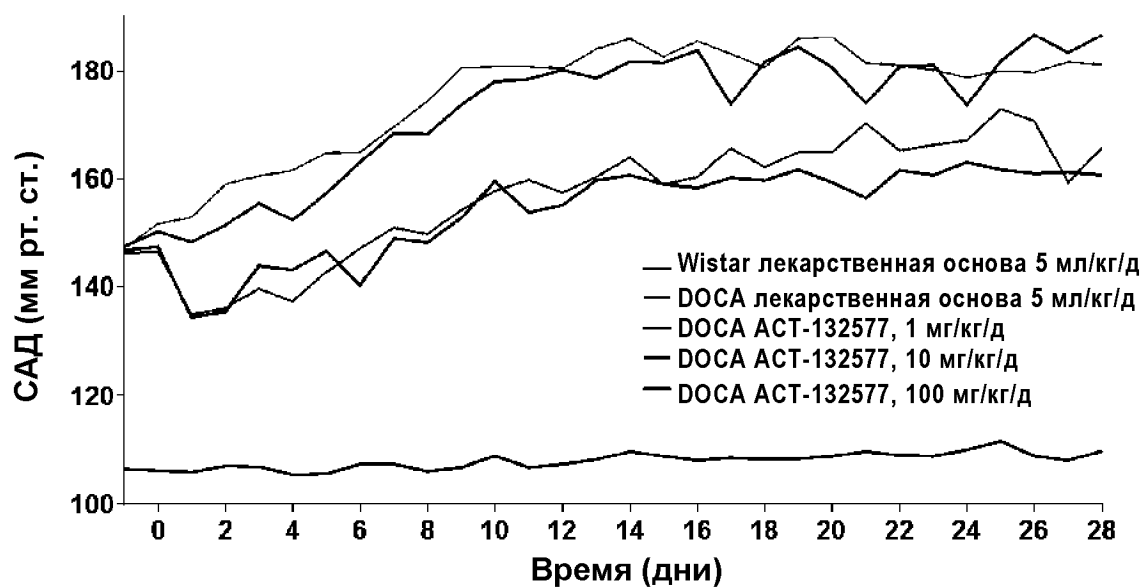
Фиг. 8



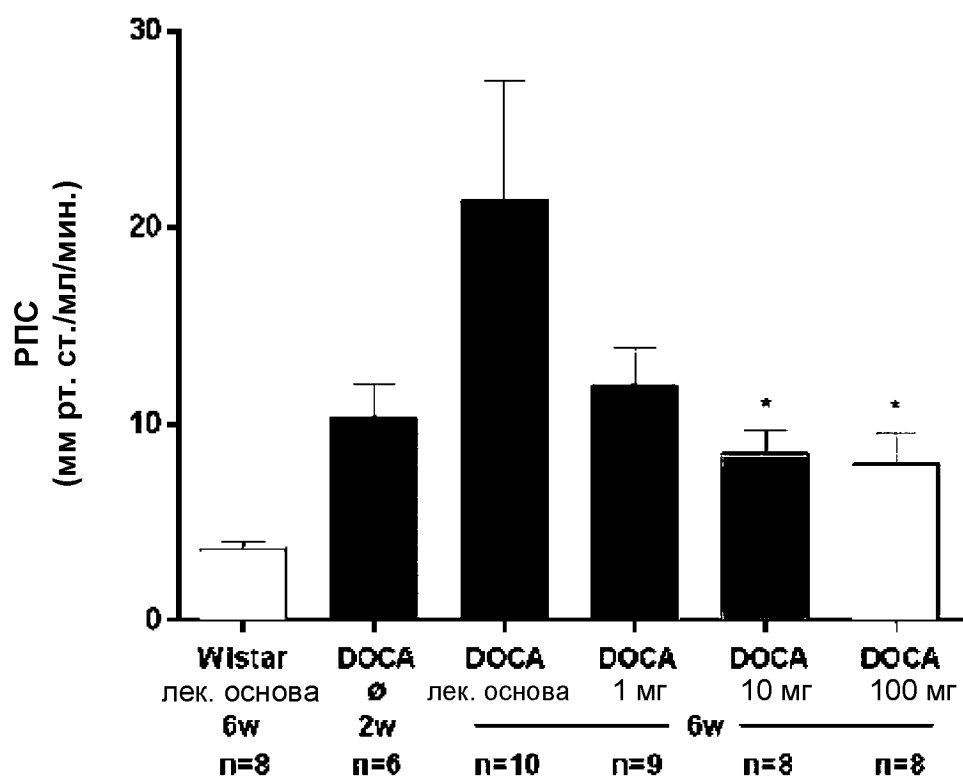
Фиг. 9



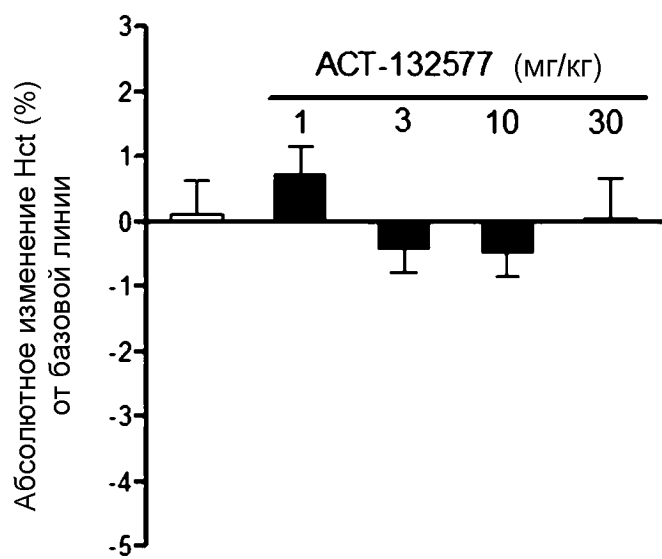
Фиг. 10



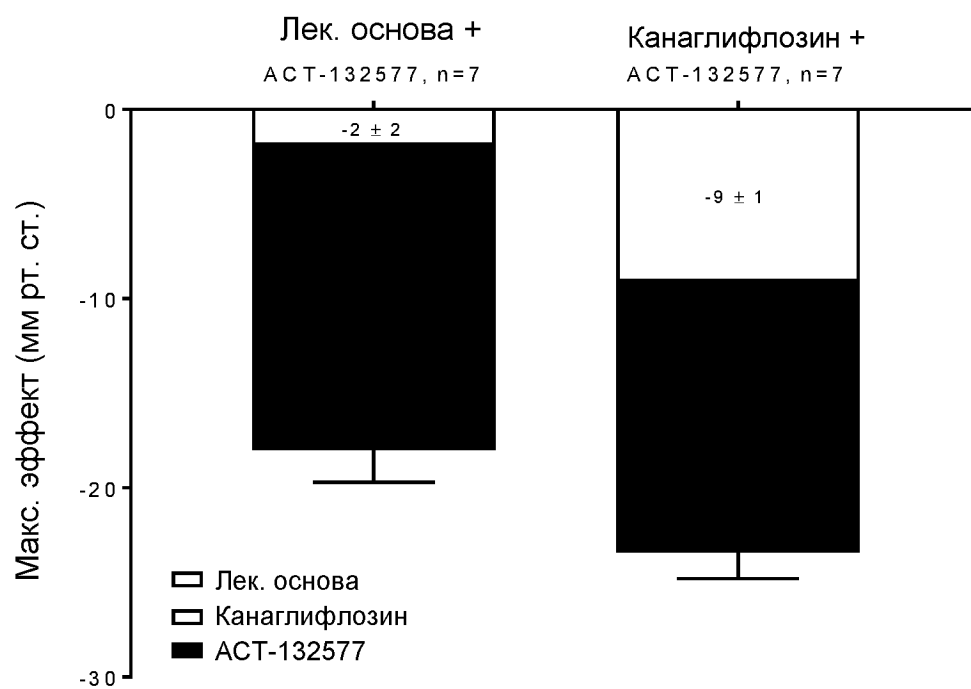
Фиг. 11



Фиг. 12

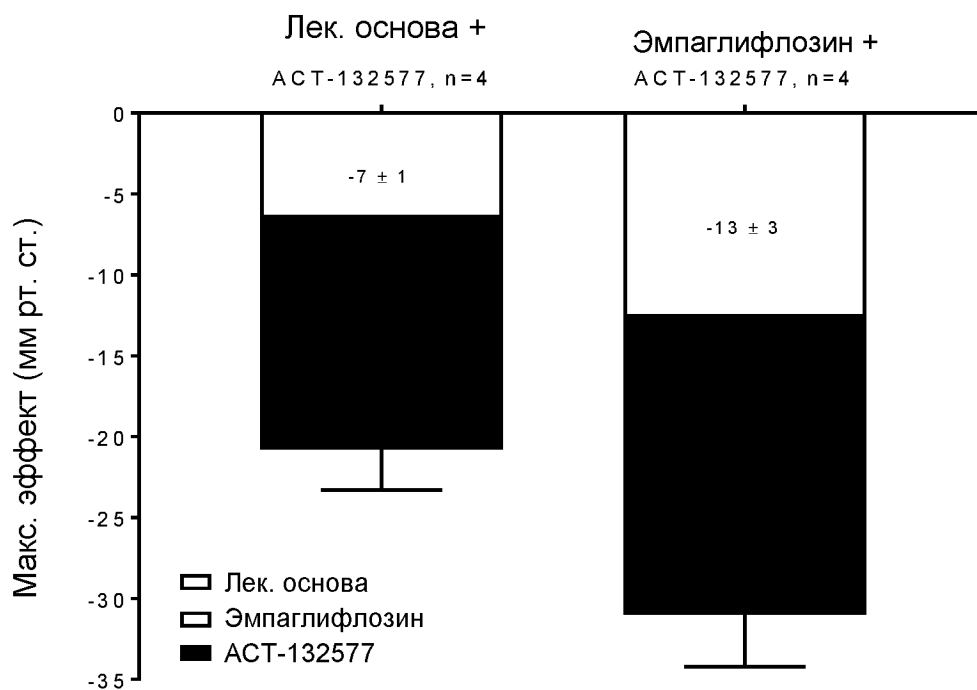


Фиг. 13

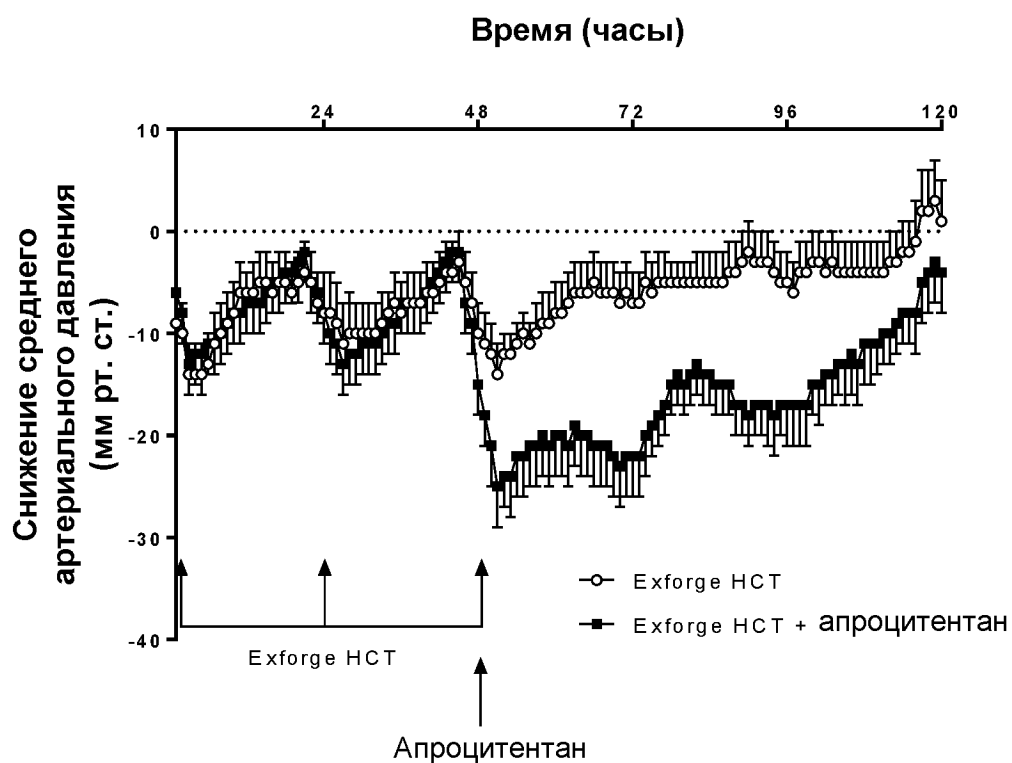


Фиг. 14

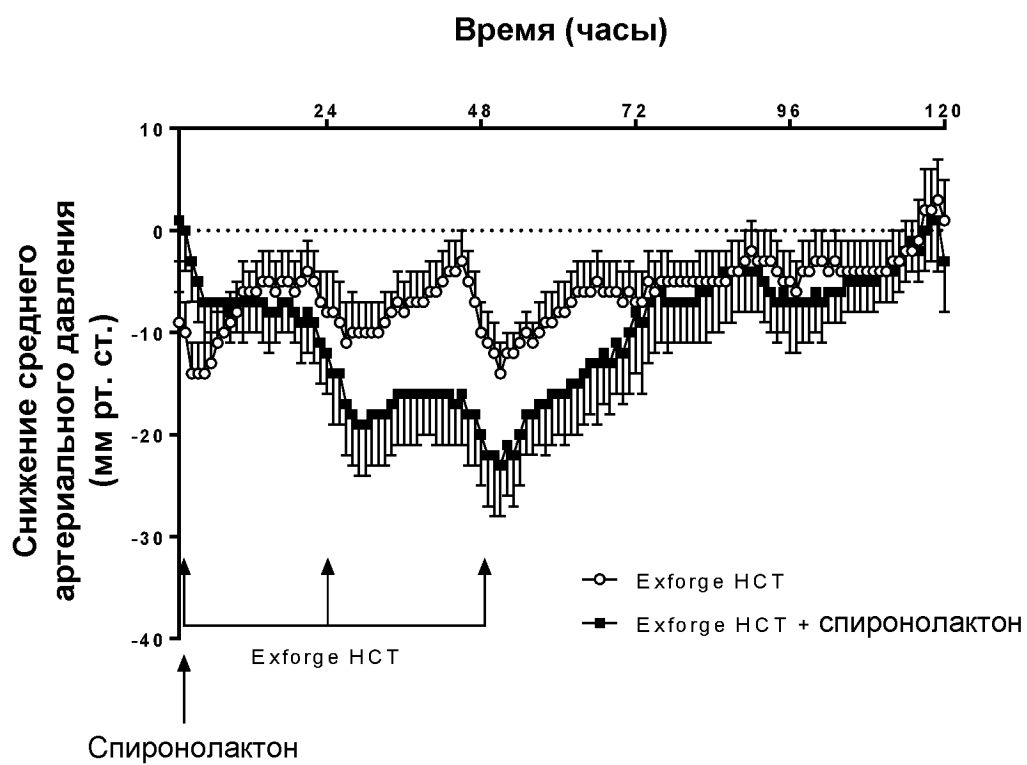
5



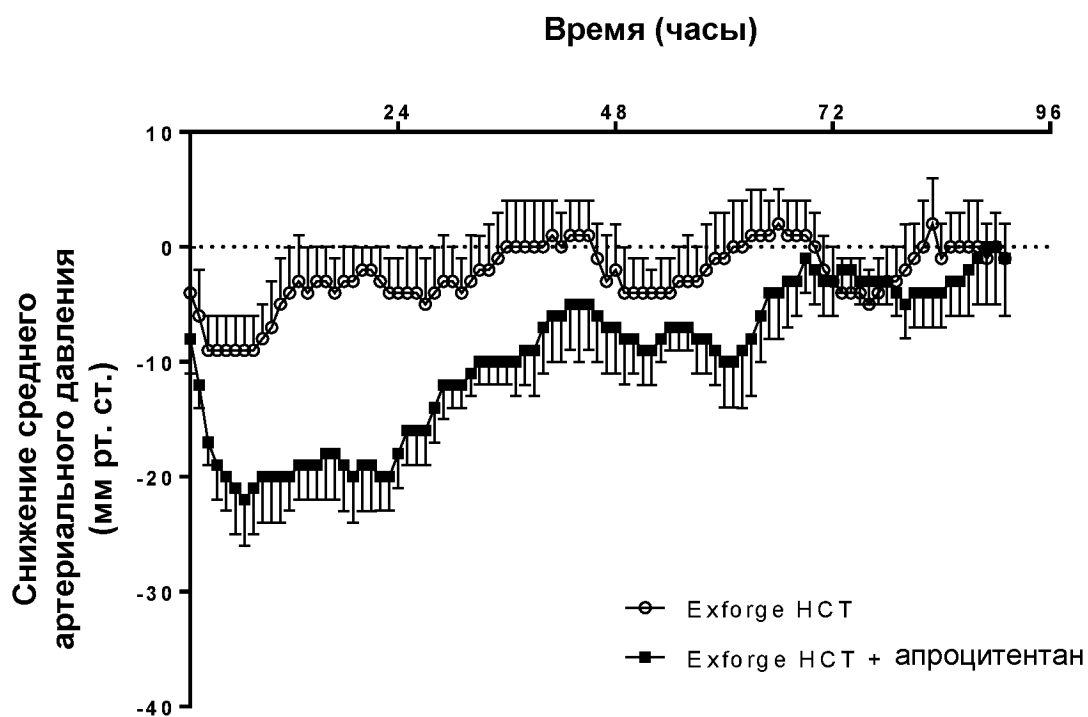
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

