

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190334** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.20

(22) Дата подачи заявки
2019.07.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/196* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
C07C 233/55 (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

(31) 18185127.0; 16/043,567

(32) 2018.07.24

(33) EP; US

(86) PCT/EP2019/069561

(87) WO 2020/020789 2020.01.30

(71) Заявитель:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Штройер Анке, Лоббак Кармен,
Серно Петер, Ловис Кай, Рубенбауэр
Филипп, Ширмер Хайко, Гроссбах
Данья, Якобс Тиа, Оленик Бритта,
Кюзель Юлия, Бирер Дональд (DE)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам для перорального введения с модифицированным высвобождением, содержащим (3S)-3-(4-хлор-3-{{{((2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор)-3-метилбутаноил}амино} фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия, а также способы получения лекарственных форм и их применение для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики сердечных, почечных, легочных и офтальмологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы, фиброзно-воспалительных заболеваний и нарушений обмена веществ.

A1

202190334

202190334

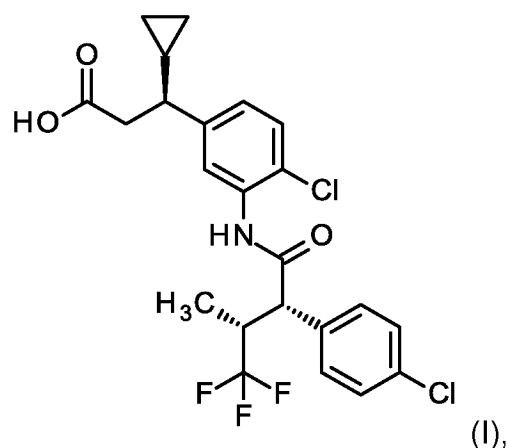
A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

Описание

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам для перорального введения с модифицированным высвобождением, содержащим (3S)-3-(4-хлор-3-[[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино}фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия, а также к способам получения лекарственных форм и их применению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики сердечных, почечных, легочных и офтальмологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы, фиброзно-воспалительных заболеваний и нарушений обмена веществ.

В международной заявке WO 2012/139888 описано соединение (3S)-3-(4-хлор-3-[[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино}фенил)-3-циклопропилпропановая кислота формулы (I),



и его получение в примере 22. Соединение формулы (I) действует как активатор растворимой гуанилатциклазы. В документе также раскрывается, что описанные химические соединения обычно могут быть превращены в таблетки, суспензии для перорального введения и растворы для перорального введения. Указанные фармацевтические лекарственные формы представляют собой исключительно фармацевтические композиции с быстрым высвобождением.

При заболеваниях, которые необходимо лечить в течение более длительного периода времени, или при длительной профилактике заболеваний желательно поддерживать как можно более низкую частоту приема лекарств. Это не только более удобно для пациента, но и повышает безопасность лечения, уменьшая недостатки нерегулярного использования. Желаемое снижение частоты приема, например, с двух раз в день до одного раза в день, может быть достигнуто путем увеличения терапевтически эффективного уровня в плазме за счет модифицированного высвобождения активных веществ из лекарственных форм.

После приема лекарственных форм с модифицированным высвобождением активных веществ побочные эффекты также можно уменьшить за счет сглаживания кривой уровня в плазме. Посредством минимизации так называемого отношения от минимальной до пиковой концентрации (*peak-trough*-отношения), то есть избегая высоких концентраций активного ингредиента в плазме, которые часто наблюдаются после введения быстро высвобождающихся лекарственных форм, можно уменьшить возникновение нежелательных побочных эффектов, коррелирующих с пиками концентрации. Поэтому необходимо было разработать лекарственную форму с модифицированным высвобождением. При этом была выбрана осмотическая система высвобождения для обеспечения требуемого профиля равномерного, длительного и полного высвобождения активных веществ в течение варьируемого, заранее определенного периода времени. Осмотические системы высвобождения отличаются от других систем доставки с отсроченным высвобождением, например, тем, что профили высвобождения можно гибко регулировать, посредством изменения параметра толщины оболочки (Kaushal, AM, Garg, S. *An Update on Osmotic Drug Delivery Patents. Pharmaceutical Technology*, 2003, 13(1): 8-97).

Осмотические системы высвобождения также известны как желудочно-кишечные терапевтические системы (GITS) или оральные осмотические системы (OROS). Длительное и равномерное высвобождение активного вещества контролируется осмотическим давлением.

В случае осмотических систем высвобождения можно различать однокамерные системы (элементарный осмотический насос) и двухкамерные системы (двухтактные системы).

В случае однокамерной системы одно или несколько осмотически активных веществ смешивают с активным веществом и прессуют. Данные ядра окружают полупроницаемой мембраной, которая имеет по крайней мере одно отверстие. Указанная полупроницаемая мембрана, в дальнейшем именуемая оболочкой, является непроницаемой для компонентов ядра, но позволяет воде поступать снаружи посредством осмоса. Проникшая вода затем за счет возникающего осмотического давления высвобождает активное вещество в растворенной или суспендированной форме из одного или нескольких отверстий в оболочке. Общее высвобождение активного вещества и скорость высвобождения можно контролировать, по существу, посредством толщины и пористости оболочки, состава ядра, а также количества и размера отверстий.

В случае двухкамерной системы одна камера содержит активное вещество, другая камера - осмотически активное вещество. Обе камеры могут быть разделены гибкой перегородкой. Указанное ядро также окружено оболочкой, которая имеет по меньшей мере одно отверстие на боковой стороне камеры, содержащей активное вещество.

Преимущества, аспекты состава, формы применения и информация о способах получения осмотических систем высвобождения помимо прочего описаны в следующих публикациях: ,

- Kaushal, A.M., Garg, S.: "An Update on Osmotic Drug Delivery Patents", *Pharmaceutical Technology* 2003, 13, 8-97.
- Kumar, P. и Mishra, B.: „An Overview of Recent Patents on Oral Osmotic Drug Delivery Systems“, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2007, 1, 236-255.
- Verma, R.K., Mishra, B., Garg, S.: „Osmotically controlled oral drug delivery“, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708.
- Verma, R.K., Krishna, D.M., Garg, S.: „Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems“, *Journal of Controlled Release* 2002, 79, 7-27.
- Sareen. R., Jain, N., Kumar, D.: „An Insight to Osmotic Drug Delivery“, *Current Drug Delivery* 2012, 9, 285-296.
- Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., Gurny, R.: „Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use“, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009, 73, 311–323.
- US 4,327,725
- US 4,765,989
- US 20030161882
- EP-A 1024793

В рамках настоящего изобретения соединение формулы (I) должно быть приготовлено в форме осмотической системы высвобождения для достижения длительного и равномерного высвобождения.

В качестве гидрофильного набухающего полимера в частности в двухкамерных системах обычно используется полиэтиленоксид (WO 2006/072367). Неожиданным образом оказалось, что соединение формулы (I) не может быть приготовлено обычным способом в форме осмотической системы высвобождения с полиэтиленоксидом в качестве гидрофильного набухающего полимера. Во время процесса получения осмотических систем высвобождения, содержащих соединение формулы (I), при гранулировании проявлялся эффект плавления. В результате неэффективный процесс получения приводил к лекарственным формам, которые не соответствовали требованиям и спецификациям фармацевтического продукта.

При использовании соединения формулы (I) и полиэтиленоксида в качестве гидрофильного набухающего полимера во время валковой грануляции в сухом состоянии наблюдалось изменение консистенции части полученных гранул. Компоненты гранулята сплавлялись друг с другом, образуя твердую пластикоподобную массу, похожую на застывший расплав, который нельзя было обрабатывать далее. Запланированный процесс получения пришлось отменить. Измельчение затвердевшего расплава посредством растирания и просеивания было возможно только при затрачивании большого количества усилий, материалов и времени, что делало процесс получения неэффективным и ненадежным с точки зрения воспроизводимого фармацевтического качества продукта.

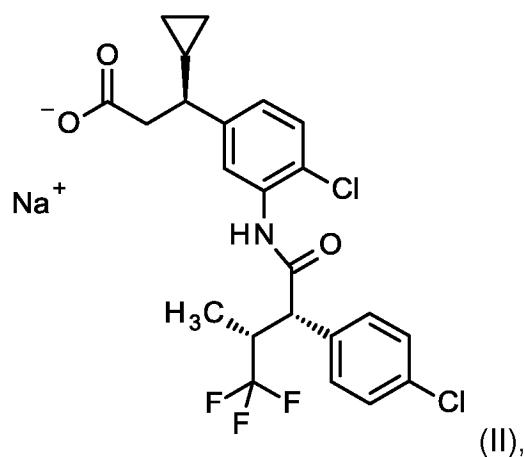
При дальнейшей переработке тщательно просеянных вальцованных гранул, содержащих активное вещество, возникают другие

неблагоприятные эффекты при прессовании таблеток. Уже в загрузочном бункере наблюдалось так называемое образование сводов сыпучего материала, которое подразумевает сцепление гранул из-за большой поверхности гранул. Поэтому готовая к прессованию смесь не могла течь без дополнительного перемешивания. Поэтому непрерывное таблетирование гранулята в виде готовой к прессованию смеси было невозможно. На данной стадии также пришлось прекратить процесс получения. Части устройства таблетировочной машины, такие как пуансон, матрица и вращающийся стол, демонстрировали сильное прилипание прессуемой смеси, содержащей активное вещество. Несколько полученных таблеток проявляли так называемый наклон крышки, при этом верхняя или нижняя часть таблетки при выталкивании из таблетировочного пресса или во время процесса обработки полностью или частично отделялась по горизонтали от основной части и образовывала колпак. Такие таблетки не соответствуют требованиям приемлемого фармацевтического качества и больше не могут использоваться.

Извлечение и анализ различных образцов содержащей активное вещество порошковой смеси перед гранулированием, пластикоподобной массы перед просеиванием, пластикоподобной массы после измельчения и просеивания, и остатка на измельчающем сите показали сильные колебания содержания соединения формулы (I). Исходя из 100% заявленного содержания активного вещества в порошковой смеси, содержащей активное вещество, перед гранулированием, образцы показали значения содержания от 107% до 120% в пересчете на

заявленное содержание активного вещества. Постоянно повышенные значения содержания, вероятно, связаны с тем, что при получении только часть вальцованного гранулята плавится, и соединение формулы (I) присутствует с гетерогенным распределением. Фармацевтическая лекарственная форма с такими отклонениями в содержании активного вещества неприемлема и не может быть использована для дальнейшей разработки. Можно предположить, что измеренные колебания содержания в порошковой смеси также приводят к колебаниям в составе таблетки, изготовленной из нее, и что данные таблетки, следовательно, не соответствуют требованиям фармакопеи, например, по однородности содержания (Ph.Eur. Выпуск 9; 2.9.40 „Uniformity of Dosage Units“).

Неожиданным образом, при замене соединения формулы (I) натриевой солью данного соединения, а именно (3S)-3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино}фенил)-3-циклопропилпропаноатом натрия формулы (II)



может быть получена осмотическая система высвобождения, которая не имеет недостатков, присущих описанной осмотической системе высвобождения, содержащей соединение формулы (I), ни недостатков описанного получения системы осмотического высвобождения, содержащей соединение формулы (I). При использовании соединения формулы (II) не было обнаружено явлений плавления или каких-либо других неблагоприятных явлений во время отдельных стадий получения. Процесс получения может быть осуществлен полностью без незапланированных перерывов. Определение содержания дало результаты в соответствии со спецификациями в отношении заявленного содержания активного вещества.

Различное поведение смеси соединения формулы (I) и полиэтиленоксида по сравнению со смесью соединения формулы (II) и полиэтиленоксида также может быть продемонстрировано посредством измерения термограмм DSC (дифференциальной сканирующей калориметрии) соответствующих веществ отдельно и в смеси, полученной при растирании в соотношении 1 : 1 (бинарные смеси). Наблюдаемые на термограммах изменения указывают на пригодность к обработке порошковой смеси. Полученная при растирании смесь, содержащая равные части соединения формулы (I) и полиэтиленоксида, не показывает пика плавления, который соответствовал бы соединению формулы (I) (фиг. 1). Исчезновение пика плавления активного вещества, уширение пика плавления гидрофильного набухающего полимера и более раннее начало плавления коррелируют с описанными недостатками пригодности к обработке. Поэтому процесс плавления начинается уже при температуре

между 50 °C и 60 °C. Указанные температуры могут возникать при получении осмотических систем высвобождения и вызывать описанные явления плавления. Полученная при растирании смесь, содержащая равные части соединения формулы (II) и полиэтиленоксида, показывает помимо пика плавления полиэтиленоксида также дополнительный пик плавления, который соответствует соединению формулы (II) (фиг. 2). Диапазон плавления соединения формулы (II) в смеси, полученной при растирании, снижается, однако находится в диапазоне температур, который не достигается во время получения осмотических систем высвобождения. Кроме того, в отличие от соединения формулы (I), соединение формулы (II) не снижает температуру плавления полиэтиленоксида. Поэтому при такой комбинации не наблюдается явление плавления. Смеси, полученные при растирании, в соотношении 1 : 1 соединения формулы (II) с ксантаном, сополимером винилпирролидона и винилацетата (Kollidon VA64), поливинилпирролидоном (PVP 25), гидроксипропилцеллюлозой (HPC LM), анионными сополимерами метакриловой кислоты и метилметакрилатами (Eudragit-L100, Eudragit RL PO) также показывает пик плавления соединения формулы (II), который находится в диапазоне высоких температур (Фиг. 3-8). Поскольку данные полимеры являются аморфными, в измеренном диапазоне не наблюдается пика плавления, который соответствовал бы полимерам. Термограмма полученной при растирании смеси соединения формулы (II) и полиакриловой кислоты, не показывает пика плавления, который соответствовал бы соединению формулы (II) (фиг. 9). Разумно предположить, что соединение формулы (II) растворяется после

температуры стеклования полиакриловой кислоты с повышением температуры. Поскольку температура стеклования составляет около 106 °C, не следует ожидать явления плавления во время получения осмотической системы высвобождения с полиакриловой кислотой в качестве гидрофильного набухающего полимера.

Были предприняты попытки получить широкий спектр других фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I). К ним относятся калий-, холин-, бикарбонат-, натрия карбонат-, (диэтиламино)этанол-, L-лизин-, трис-, N-метил-D-глюкамин-, L-аргинин-, натрия бикарбонат- и калия бикарбонат-соли соединения формулы (I). Для разработки лекарственной формы существует большая потребность в воспроизводимом выделении активного вещества в определенной кристаллической форме. Аморфные формы непригодны для производства фармацевтических лекарственных форм, поскольку они часто демонстрируют более низкую термодинамическую стабильность и обладают неблагоприятными свойствами для приготовления фармацевтических лекарственных форм, например плохой пригодностью к микронизации, адгезивностью или плохой таблетуемостью. Дополнительно кристаллическая форма активного ингредиента должна демонстрировать воспроизводимую биодоступность и оставаться стабильной во время процесса микронизации, чтобы не происходило превращения и перекристаллизации.

Неожиданно оказалось, что только натриевая соль соединения формулы (I) может быть получена в кристаллической форме, и кристаллическая

форма натриевой соли соединения формулы (II) имеет описанные полезные свойства. Указанная кристаллическая форма в дальнейшем обозначается как соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1.

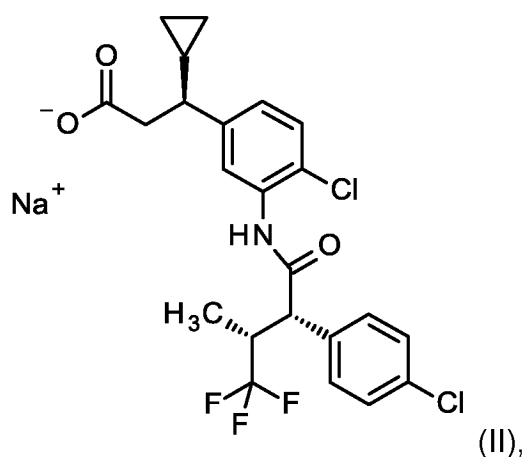
Все другие испытанные соли соединения формулы (I) не могли быть получены в кристаллической форме, поэтому для получения осмотической системы высвобождения предпочтительно использовали соединение формулы (II).

Объектом настоящего изобретения является твердая, вводимая перорально фармацевтическая лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая (3S)-3-(4-хлор-3-{{(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил}амино}фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия формулы (II), отличающаяся тем, что 80% соединения формулы (II) высвобождается в период от 2 до 24, предпочтительно от 4 до 20 часов, согласно измерению в соответствии с методом высвобождения USP (USP 39; Глава <711> Растворение) с помощью аппарата 2 (лопастной мешалки) и с данными из главы «Характеристики высвобождения».

Для приготовления соединений формулы (II) в форме осмотической системы высвобождения подходят как двухкамерные системы (двухтактные системы, англ. *push-pull-system*), так и однокамерные системы (элементарный осмотический насос, англ. *elementary osmotic pump*). Как двухкамерная система, так и однокамерная система состоят из

ядра, покрытого оболочкой и при необходимости лаком. Соединение формулы (II) может присутствовать в осмотических системах высвобождения как в кристаллической, так и в аморфной форме или в виде смесей с кристаллическими и аморфными фракциями. Предпочтительно соединение формулы (II) присутствует в осмотической системе высвобождения в кристаллической форме. Предпочтительно соединение формулы (II) присутствует в осмотической системе высвобождения в микронизированной форме.

Объектом настоящего изобретения является твердая, вводимая перорально фармацевтическая лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая (3S)-3-(4-хлор-3-{{(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил}амино}фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия формулы (II)



отличающаяся тем, что фармацевтическая лекарственная форма основана на осмотической системе высвобождения.

Объектом настоящего изобретения является твердая, вводимая перорально фармацевтическая лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая соединение формулы (III), отличающаяся тем, что фармацевтическая лекарственная форма основана на осмотической однокамерной системе.

Объектом настоящего изобретения является твердая, вводимая перорально фармацевтическая лекарственная форма с модифицированным высвобождением, содержащая соединение формулы (III), отличающаяся тем, что фармацевтическая лекарственная форма основана на осмотической двухкамерной системе.

В одном варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, причем оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, а ядро содержит соединение формулы (II) и по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит соединение формулы (II) и по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер, предпочтительно выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например

гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеров метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и полиакриловых кислот, или предпочтительно выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата и полиакриловых кислот.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит соединение формулы (II) и по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер, предпочтительно выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеры метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и полиакриловых кислот, или предпочтительно выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы,

натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата и полиакриловых кислот, при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит соединение формулы (II) и по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер, предпочтительно выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винил ацетата, или выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида и ксантана, при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит соединение формулы (II), гидрофильный набухающий полимер полиэтиленоксид, при необходимости по меньшей мере один дополнительный гидрофильный набухающий полимер, при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит от 0,5 до 50 % масс. соединения формулы (II) и от 40 до 99,5 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеры метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и полиакриловых кислот, или выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата и полиакриловых кислот, особо предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и

имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит от 1 до 40 % масс. соединения формулы (II) и от 50 до 99 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеры метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и полиакриловых кислот, или выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата и полиакриловых кислот, особо предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит от 2 до 20 % масс. соединения формулы (II) и от 60 до 90 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, предпочтительно

выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеров метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, и полиакриловых кислот, или выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата, и полиакриловых кислот, особо предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро содержит от 2 до 10 % масс. соединения формулы (II) и от 70 до 85 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы,

производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеров метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, и полиакриловых кислот, или предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата и полиакриловых кислот, особо предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, причем оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, а ядро содержит

- от 0,5 мас.% до 50 мас.% соединения формулы (II),
- от 10 мас.% до 50 мас.% ксантана,
- от 5 мас.% до 40 мас.% сополимера винилпирролидона и винилацетата,

при необходимости по меньшей мере один дополнительный гидрофильный набухающий полимер, при необходимости по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое

вспомогательное вещество и при необходимости осмотически активную добавку.

Данные в % масс. рассчитаны в каждом случае на общую массу ядра.

Осмотическая однокамерная система предпочтительно содержит гидрофильный набухающий в воде полимер ксантан в качестве одного из основных компонентов ядра. При этом речь идет об анионном гетерополисахариде, который коммерчески доступен, например, под названием Rhodigel® (производится Rhodia) или «Xanthan FN стандартный, пищевого качества» (производится Jungbunzlauer Ladenburg GmbH). Он присутствует в количестве от 10 до 50 мас.%, предпочтительно от 25 до 40 мас.%, в пересчете на общую массу компонентов ядра.

Другим важным компонентом ядра является сополимер винилпирролидона и винилацетата. Указанный сополимер известен сам по себе и может быть получен с любыми желательными соотношениями смешивания мономеров. Предпочтительно используемый коммерчески доступный Kollidon® VA64 (производимый фирмой BASF) представляет собой, например, сополимеризат 60:40. Обычно он имеет среднемассовую молекулярную массу, определенную методом светорассеяния, от примерно 45000 до примерно 70000. Количество сополимера винилпирролидона и винилацетата в ядре составляет от 5 до 40 мас.%, предпочтительно от 15 до 25 мас.%, в пересчете на общую массу компонентов ядра.

При необходимости дополнительно присутствующие в ядре гидрофильные набухающие полимеры представляют собой, например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилкрахмал, полиакриловые кислоты или их соли.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения осмотической системы высвобождения, отличающийся тем, что компоненты ядра смешивают друг с другом, гранулируют и таблетируют, полученное таким образом ядро покрывают оболочкой, а оболочку затем снабжают одним или несколькими отверстиями, подходящими для выхода соединения формулы (II).

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения осмотической однокамерной системы согласно изобретению, причем компоненты ядра смешивают друг с другом, гранулируют при необходимости в мокром или сухом состоянии, затем таблетируют, и полученное таким образом ядро покрывают оболочкой. Оболочку со стороны активного вещества снабжают одним или несколькими отверстиями. В качестве альтернативы, введение одного или нескольких отверстий на данной технологической стадии можно не проводить, и сначала нанести лак, например светозащитный и/или окрашивающий. В этом случае только после покрытия одним или несколькими дополнительными лаками с обеих сторон таблетки снабжают отверстиями, каждое из которых проходит снаружи до внутреннего ядра, то есть

пересекает лак и оболочку и подходит для выхода соединения формулы (II).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения при получении осмотической однокамерной системы компоненты ядра подвергают влажной грануляции, поскольку указанная стадия способа способствует лучшему смачиванию компонентов ядра таблетки, в результате чего поступающая жидкость желудочно-кишечного тракта лучше проникает в ядро, что во многих случаях приводит к более быстрому и полному высвобождению активных веществ.

В другом варианте осуществления ядро осмотической системы высвобождения состоит из двух слоев, слоя активного вещества и осмотического слоя. Такая осмотическая двухкамерная система подробно описана, например, в патенте DE 3417113 C2, международной заявке WO 2006/072367 или WO 2010/060564, описание которых настоящим включено в данное описание посредством ссылки.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, причем оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, а ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из

водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя и слой активного вещества представляет собой полиэтиленоксид с вязкостью от 40 до 100 мПа·с (измеренной в 5%-ном водном растворе, при 25 °C) и по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер осмотического слоя представляет собой полиэтиленоксид с вязкостью от 5000 до 8000 мПа·с (измеренной в 1%-ном водном растворе, при 25 °C).

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя и слой активного вещества содержит от 1 до 50 % масс. соединения формулы (II) и от 20 до 99 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеров метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, и полиакриловых кислот, или выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера

винилпирролидона и винилацетата, и полиакриловых кислот, особо предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления слой активного вещества содержит от 1 % до 45 % масс., предпочтительно от 1 % до 30 % масс., особенно предпочтительно от 2 % до 20 % масс. соединения формулы (II), от 30 до 99 % масс., предпочтительно от 50 до 99 % масс., особенно предпочтительно от 60 до 98 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя, и слой активного вещества содержит от 1 до 50 % масс. соединения формулы (II) и от 20 до 99 % масс. полиэтиленоксида, предпочтительно полиэтиленоксида с вязкостью от 40 до 100 мПа·с (измеренной в 5%-ном водном растворе, при 25 °C), при необходимости по меньшей мере один дополнительный

гидрофильный набухающий полимер, при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя, и слой активного вещества содержит от 1 до 45 % масс. соединения формулы (II) и от 30 до 99 % масс. полиэтиленоксида, предпочтительно полиэтиленоксида с вязкостью от 40 до 100 мПа·с (измеренной в 5%-ном водном растворе, при 25 °C), при необходимости по меньшей мере один дополнительный гидрофильный набухающий полимер, при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя, и слой активного вещества содержит от 1 до 30 % масс. соединения формулы (II) и от 50 до 99 % масс. полиэтиленоксида, предпочтительно полиэтиленоксида с вязкостью

от 40 до 100 мПа·с (измеренной в 5%-ном водном растворе, при 25 °С), при необходимости по меньшей мере один дополнительный гидрофильный набухающий полимер, при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя, и слой активного вещества содержит от 2 до 20 % масс. соединения формулы (II) и от 60 до 98 % масс. полиэтиленоксида, предпочтительно полиэтиленоксида с вязкостью от 40 до 100 мПа·с (измеренной в 5%-ном водном растворе, при 25 °С), при необходимости по меньшей мере один дополнительный гидрофильный набухающий полимер, при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Данные в % масс. рассчитаны в каждом случае на общую массу слоя активного вещества.

Вязкость полиэтиленоксида с вязкостью от 40 до 100 мПа · с (измеренная в 5%-ном водном растворе, 25 °С) предпочтительно измеряется с

помощью подходящего вискозиметра Брукфилда и подходящего шпинделя с подходящей скоростью вращения, в частности вискозиметра Брукфилда модели RVT и шпинделя № 1 со скоростью вращения 50 об/мин или с аналогичной моделью при соответствующих условиях (шпиндель, скорость вращения).

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из ранее описанного слоя активного вещества и осмотического слоя, причем осмотический слой содержит от 40 % масс. до 90 % масс. предпочтительно от 50 % масс. до 80 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеров метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, и полиакриловых кислот, или выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата, и полиакриловых кислот, предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера

винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, от 10 % масс. до 60 % масс. , предпочтительно от 20 % масс. до 50 % масс. по меньшей мере одной осмотически активной добавки и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Предпочтительно в осмотическом слое в качестве гидрофильного набухающего полимера используют полиэтиленоксид. Особо предпочтительным является полиэтиленоксид с вязкостью от 5000 до 8000 мПа·с (измеренной в 1%-ном водном растворе, при 25 °C).

Вязкость полиэтиленоксида с вязкостью от 5000 до 8000 мПа·с (измеренная в 1%-ном водном растворе, при 25 °C) предпочтительно измеряется с помощью подходящего вискозиметра Брукфилда и подходящего шпинделя с подходящей скоростью вращения, в частности вискозиметра Брукфилда модели RVF и шпинделя № 2 со скоростью вращения 2 об/мин или с аналогичной моделью при соответствующих условиях (шпиндель, скорость вращения).

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя, причем слой активного вещества содержит от 0,5 до 65 % масс. соединения формулы (II) и от 20 до 99,5 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего

полимера, предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеры метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата и полиакриловых кислот, или выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата, и полиакриловых кислот, предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и осмотический слой содержит от 40 % масс. до 90 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера, предпочтительно выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеров метакриловой кислоты, предпочтительно сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата,

и полиакриловых кислот, или выбранного из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата и полиакриловых кислот, предпочтительно из полиэтиленоксида, ксантана и сополимера винилпирролидона и винилацетата, наиболее предпочтительно из полиэтиленоксида, от 10 % масс. до 60 % масс. по меньшей мере одной осмотически активной добавки и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя, причем слой активного вещества содержит от 1 до 50 % масс. соединения формулы (II) и от 20 до 99 % масс. полиэтиленоксида, предпочтительно полиэтиленоксида с вязкостью от 40 до 100 мПа·с (измеренной в 5%-ном водном растворе, при 25 °C), при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и осмотический слой содержит от 40 % масс. до 90 % масс. полиэтиленоксида, предпочтительно полиэтиленоксида с вязкостью от 5000 до 8000 мПа·с (измеренной в 1%-ном водном растворе, при 25 °C), от 10 % масс. до 60 % масс. по меньшей мере одной осмотически активной добавки и при необходимости по

меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления слой активного вещества содержит от 1 до 45 % масс., предпочтительно от 1 до 30 % масс., особо предпочтительно от 2 до 20 % масс. соединения формулы (II), от 30 до 99 % масс., предпочтительно от 50 до 99 % масс., особо предпочтительно от 60 до 98 % масс. полиэтиленоксида с вязкостью от 40 до 100 мПа·с (измеренной в 5%-ном водном растворе, при 25 °C), при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и осмотический слой содержит от 40 % масс. до 90 % масс., предпочтительно от 50 до 80 % масс. полиэтиленоксида с вязкостью от 5000 до 8000 мПа·с (измеренной в 1%-ном водном растворе, при 25 °C), от 10 % масс. до 60 % масс., предпочтительно от 20 до 50 % масс. по меньшей мере одной осмотически активной добавки и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из ядра и оболочки, при этом оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, и причем ядро состоит из слоя активного вещества и осмотического слоя, причем слой активного вещества содержит от 2 до 20 % масс. соединения формулы (II), от 60 до 98 % масс. полиэтиленоксида с вязкостью от 40 до 100 мПа·с (измеренной

в 5%-ном водном растворе, при 25 °C), при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и осмотический слой содержит от 50 % масс. до 60 % масс. полиэтиленоксида с вязкостью от 5000 до 8000 мПа·с (измеренной в 1%-ном водном растворе, при 25 °C), от 20 % масс. до 50 % масс. по меньшей мере одной осмотически активной добавки и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения состоит из одной из ранее описанных осмотических систем высвобождения, причем оболочка состоит из ацетата целлюлозы или смеси ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля.

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения представляет собой одну из ранее описанных осмотических систем высвобождения, причем 80% соединения формулы (II) высвобождается в течение от 2 часов до 24 часов, предпочтительно от 4 часов до 20 часов, особо предпочтительно от 5 часов до 16 часов (измерено в соответствии с методом высвобождения USP (USP 39; Глава <711> Растворение) с помощью аппарата 2 (лопастная мешалка) и с данными в главе «Характеристики высвобождения»).

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения представляет собой одну из ранее описанных осмотических систем

высвобождения, причем она соответствует требованиям фармакопеи, например, по однородности содержания (Ph. Eur. Выпуск 9; 2.9.40 „Uniformity of Dosage Units“).

В другом варианте осуществления осмотическая система высвобождения представляет собой одну из ранее описанных осмотических систем высвобождения, причем стандартное процентное отклонение содержания соединения формулы (II) в осмотических системах высвобождения составляет менее 7%, предпочтительно менее 6%, особо предпочтительно менее 5%, наиболее предпочтительно менее 4%, при $n = 10$ единичным дозам.

В рамках настоящего изобретения гидрофильные набухающие полимеры представляют собой все фармацевтически применимые полимерные соединения, известные специалисту в данной области техники, которые набухают в результате абсорбции воды. Предпочтительно используют по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, поливинилпирролидона, сополимеров метакриловой кислоты, например, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата, и полиакриловых кислот, или выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, производных целлюлозы, например, гидроксипропилцеллюлозы,

гидроксипропилметилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы, производных крахмала, например натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винилацетата, поливинилпирролидона и сополимеров метакриловой кислоты, например сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата.

Далее предпочтительно используют по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала, сополимера винилпирролидона и винил ацетата, и полиакриловых кислот, или выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала и сополимера винилпирролидона и винилацетата, особо предпочтительно используют ксантан, полиэтиленоксид и сополимер винилпирролидона и винилацетата, или их смеси.

Далее предпочтительно используют по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, Kollidon VA 64, PVP 25, Eudragit L100, Eudragit RL PO, HPC LM и полиакриловой кислоты, или выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида, ксантана, Kollidon VA 64, PVP 25, Eudragit L100, Eudragit RL PO, HPC LM, особо предпочтительно используют полиэтиленоксид.

Далее особо предпочтительно используют по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер выбранный из списка, состоящего из полиэтиленоксида (соответствующего Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография „Macrogols, High Molecular Mass“; вязкость от 5000 до 8000 мПа·с; измеренная в 1% водном растворе, при 25 °С; POLYOX™ водорастворимая смола NF WSR N-80; фирмы Dow) и полиэтиленоксида (соответствующего Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография „Macrogols, High Molecular Mass“; вязкость от 40 до 100 мПа·с; измеренная в 5% водном растворе, при 25 °С; POLYOX™ водорастворимая смола NF WSR N-80; фирмы Dow).

В рамках настоящего изобретения подходящими в качестве гидрофильных набухающих полимеров производными крахмала являются кукурузный, пшеничный, рисовый и картофельный крахмал, замещенные крахмалы, такие как карбоксиметилкрахмал и его соль, гидроксипропилкрахмал или их смеси.

В рамках настоящего изобретения подходящими в качестве гидрофильных набухающих полимеров производными целлюлозы являются метилцеллюлоза (МС), гидроксиметилпропилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), натрийкарбоксиметилцеллюлоза (Na-CMC), гидроксипропилцеллюлоза (HEC) или их смеси.

Упомянутые гидрофильные набухающие полимеры можно использовать отдельно или в комбинации с другими гидрофильными набухающими полимерами.

Некоторые гидрофильные набухающие полимеры могут быть альтернативно использованы в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в ядре, например, в качестве связующих или дезинтегрирующих средств. Если содержание такого вещества в ядре составляет 10 или более процентов в пересчете на массу ядра, такое вещество в рамках настоящего изобретения считается гидрофильным набухающим полимером.

Осмотически активные добавки в рамках настоящего изобретения представляют собой, например, все водорастворимые вещества, применение которых в фармацевтике не вызывает сомнений, такие как, например, водорастворимые вспомогательные вещества, упомянутые в фармакопеях, в «Hager» и «Remington Pharmaceutical Science» или в другой литературе (Sareen. R., Jain, N., Kumar, D., Current Drug Delivery, 9, (2012), 285-296). В частности, можно использовать водорастворимые соли неорганических или органических кислот или неионогенные органические вещества с высокой растворимостью в воде, такие как, например, углеводы, в частности сахара, сахарные спирты или аминокислоты. Например, осмотически активные добавки могут быть выбраны из неорганических солей, таких как хлориды, сульфаты, карбонаты и бикарбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, таких как литий, натрий, калий, магний, кальций, а также их фосфаты, гидро- или дигидрофосфаты, ацетаты, сукцинаты, бензоаты, цитраты или аскорбаты. Кроме того, можно использовать пентозы, такие как арабиноза, рибоза или ксилоза, гексозы, такие как глюкоза, фруктоза, галактоза или манноза, дисахариды, такие как сахароза, мальтоза или лактоза, или трисахариды,

такие как рафиноза. К водорастворимым аминокислотам относят глицин, лейцин, аланин и метионин. Предпочтительно используют хлорид натрия.

Фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в рамках настоящего изобретения являются, например, буферные вещества, такие как бикарбонат натрия, связующие средства, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон или сополимеры винилпирролидона и винилацетата (Kollidon® VA 64), дезинтегрирующие средства, такие как натрий карбоксиметилкрахмал, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, смачивающие средства, такие как натрия лаурилсульфат, регулятор текучести, такой как высокодисперсный диоксид кремния, защитные коллоиды, такие как описаны в европейском патенте EP-B-0277092 (стр. 5, строки 10-25), пластификаторы, такие как описаны, например, в европейском патенте EP-B-0277092 (стр. 5, строки 29-32), поверхностно-активные вещества, такие как описаны, например, в европейском патенте EP-B-0277092 (стр. 5, строки 33-44), материалы-носители, такие как описаны, например, в европейском патенте EP-B-0277092 (стр. 5, строки 45-47), и один или несколько окрашивающих пигментов, таких как, например, оксид железа, в одном из двух слоев для дифференциации слоя активного вещества и осмотического слой. Подходящими защитными коллоидами являются, например, метилированные производные целлюлозы, например метилцеллюлоза с содержанием метоксигрупп от примерно 27,0 до 32,0 % и степенью замещения примерно от 1,75 до 2,1 или метилгидроксипропилцеллюлоза с содержанием примерно от 16,0 до 30,0% метокси- и от 4,0 до 32,0 %

гидроксипропокси-групп. Подходящими пластификаторами являются, например, глицерин, триэтилцитрат, диэтилфталат или диэтилсебацат. Подходящими поверхностно-активными веществами являются, например, анионные поверхностно-активные вещества типа алкилсульфата, например натрия-, калия- или магния- n-додецилсульфат, -n-тетрадецилсульфат, -n-гексадецилсульфат или -n-октадецилсульфат, сульфат алкилового эфира, например, натрия-, калия- или магния-n-додецилоксиэтилсульфат, -n-тетрадецилоксиэтилсульфат, -n-гексадецилоксиэтилсульфат или -n-октадецилоксиэтилсульфат или алкансульфонат, например, натрия-, калия- или магния-n-додекансульфонат, -n-тетрадекансульфонат, n-гексадекансульфонат или -n-октадекансульфонат. Кроме того подходящими поверхностно-активными веществами являются неионные поверхностно-активные вещества типа сложного эфира полигидроксиспирта и жирных кислот, такие как сорбитана монолаурат, -олеат, -стеарат или -пальмитат, сорбитана тристеарат или -триолеат, полиоксиэтиленовые аддукты сложных эфиров полигидроксиспиртов и жирных кислот, такие как полиоксиэтиленсорбитана монолаурат, -олеат, -стеарат, -пальмитат, -тристеарат или -триолеат, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, такие как полиоксиэтилстеарат, стеарат полиэтиленгликоля 400, стеарат полиэтиленгликоля 2000, в частности блок-полимеры этиленоксида и пропиленоксида типа Pluronic® (BWC) или Synperonic® (ICI). Подходящими материалами-носителями являются, например, лактоза, сахароза, сорбит, маннит, крахмал, например картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин, или целлюлоза.

Оболочка осмотической системы высвобождения активного вещества, как в случае однокамерной, так и в случае двухкамерной системы, состоит из водопроницаемого пленкообразующего материала, непроницаемого для компонентов ядра. Такие материалы оболочки в принципе известны и описаны, например, в европейском патенте EP1024793. В качестве материалов оболочки можно использовать, например, ацилированные производные целлюлозы.

Ацилированные производные целлюлозы (сложный эфир целлюлозы) представляют собой целлюлозы, замещенные от одного до трех раз ацетильной группой или замещенные от одного до двух раз ацетильной группой и одним дополнительным отличным от ацетила ацильным остатком, например, ацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, ацетатэтилкарбамат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-метилкарбамат целлюлозы, ацетат-сукцинат целлюлозы, ацетат-диметиламиноацетат целлюлозы, ацетат-этилкарбонат целлюлозы, ацетхлорацетат целлюлозы, ацетат-этилоксалат целлюлозы, ацетат-метилсульфонат целлюлозы, ацетат-бутилсульфонат целлюлозы, ацетат-пропионат целлюлозы, ацетат-диэтиламиноацетат целлюлозы, ацетат-октоат целлюлозы, ацетат-лаурат целлюлозы, ацетат-п-толуолсульфонат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, и ацетат целлюлозы из группы ацетата целлюлозы, и ацетат целлюлозы, и материалы оболочки из группы простых эфиров целлюлозы, таких как, например, этилцеллюлоза или других производных ацетат целлюлозы, а также агар ацетат и ацетат амилозы.

В качестве материала оболочки подходят также этилцеллюлоза и полимерные эпоксиды, сополимеры алкиленоксида и простых алкилглицидиловых эфиров, полигликоли и производные полимолочной кислоты и другие их производные. Кроме того можно использовать смеси акрилатов, которые по своей природе нерастворимы в воде (например, сополимер сложного этилового эфира акриловой кислоты и сложного метилового эфира метакриловой кислоты).

В рамках настоящего изобретения в качестве материала оболочки предпочтительно используют ацетат целлюлозы или смеси ацетата целлюлозы и полиэтиленгликоля.

Посредством количества и типа компонентов, используемых для получения оболочки осмотической системы высвобождения лекарственного средства, влияют известным образом на скорость проникания жидкости желудочно-кишечного тракта. В основном скорость проникания жидкости желудочно-кишечного тракта снижается с увеличением количества материала оболочки.

На оболочку при необходимости можно нанести лак, например светозащитный и/или окрашивающий лак. Особенно подходящими материалами являются, например, полимеры, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза и/или гидроксипропилметилцеллюлоза, при необходимости в комбинации с подходящими пластификаторами, такими как полиэтиленгликоль или полипропиленгликоль, и пигментами, такими как диоксид титана или оксиды железа. Примером может служить

нанесение лака с созданием пленочного покрытия, для чего сначала поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль 3350 растворяют в воде при комнатной температуре и смешивают при перемешивании. При перемешивании постепенно добавляют тальк, диоксид титана и оксид железа. Суспензии лака можно наносить на ядра таблеток, например, с помощью подходящего лакирующего устройства, например аппарата для нанесения гладкого покрытия (нем. Glatt-Coater). В качестве альтернативы вместо нанесения лака можно использовать дражирование. В основном такой лак наносят с использованием водной или органической среды для нанесения. В рамках настоящего изобретения термин лак также дополнительно означает покрытия оболочки, которые наносят альтернативным способом, например способом без растворителя.

В качестве лаков также могут быть использованы, например, так называемые "готовые лаки". Они уже содержат смесь вспомогательных веществ, поэтому их лишь растворяют в воде и наносят. В качестве примера можно назвать Opadry II 85F230009 Orange (готовый лак на PVA-основе фирмы Colorcon), который содержит частично гидролизованный поливиниловый спирт, тальк, полиэтиленгликоль (PEG 3350), диоксид титана, красный оксид железа, желтый оксид железа и полисорбат 80 (Твин 80).

Оболочка осмотической системы высвобождения лекарственного средства по настоящему изобретению имеет по меньшей мере одно отверстие или соответственно канал, через которые постепенно выходит активное вещество вместе с другими компонентами ядра. Отверстие в оболочке

производят посредством лазерного сверления, механического сверления или, например, штамповки. В оболочке может присутствовать одно или несколько отверстий. Размер отверстия (диаметр) составляет предпочтительно от 0,2 до 1,6 мм, особенно предпочтительно от 0,3 до 1,2 мм. Характеристики и способы изготовления отверстия известны сами по себе и описаны, например, в патентах США US 4063064, US 4088864, US 3916899 или европейском патенте EP-B-0277092. Присутствующий при необходимости лак также может иметь одно или несколько отверстий.

В описанных вариантах осуществления в качестве осмотически активной добавки предпочтительно используется по меньшей мере одна водорастворимая соль неорганических или органических кислот, особенно предпочтительно хлорид натрия.

В описанных вариантах осуществления в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ предпочтительно используются связующие средства, такие как гидроксипропилцеллюлоза, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, регуляторы текучести, такие как высокодисперсный диоксид кремния, и окрашивающие пигменты, такие как оксид железа.

Для получения осмотической двухкамерной системы компоненты слоя активного вещества, например, могут быть смешаны и гранулированы во влажном или сухом, предпочтительно в сухом, состоянии, компоненты осмотического слоя могут быть смешаны и гранулированы, а затем оба гранулята могут быть спрессованы на прессе для двухслойного

таблетирования в двухслойные таблетки. Полученное таким образом внутреннее ядро затем покрывают оболочкой. Оболочку со стороны активного вещества снабжают одним или несколькими отверстиями. В качестве альтернативы, введение одного или нескольких отверстий на этой технологической стадии можно не проводить. В этом случае только после нанесения покрытия одним или несколькими лаками обе стороны таблетки снабжают в каждом случае отверстием, каждое из которых проходит снаружи до внутреннего ядра, то есть пересекает лак и оболочку.

При получении осмотической двухкамерной системы как компоненты слоя активного вещества, так и компоненты осмотического слоя предпочтительно гранулируют в каждом случае, в частности, с помощью валковой грануляции.

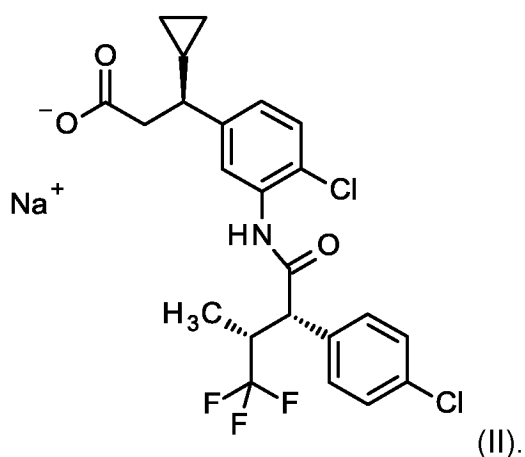
Другим объектом настоящего изобретения является способ получения указанной осмотической системы высвобождения, отличающийся тем, что компоненты ядра смешивают друг с другом, гранулируют и таблетируют, полученное таким образом ядро покрывают оболочкой, а оболочку затем снабжают одним или несколькими отверстиями, подходящими для выхода соединения формулы (II).

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения указанной осмотической системы высвобождения, отличающийся тем, что компоненты слоя активного вещества смешивают и гранулируют и компоненты осмотического слоя смешивают и гранулируют, затем оба гранулята спрессовывают на прессе для двухслойного таблетирования в

двухслойные таблетки, полученное таким образом ядро далее покрывают оболочкой, и оболочку со стороны слоя активного вещества снабжают одним или несколькими отверстиями.

Согласно изобретению из-за физико-химических свойств активного вещества предпочтительными являются осмотические двухкамерные системы (двухтактные системы, англ. *push-pull-systems*), в которых слой активного вещества и осмотический слой присутствуют отдельно и в качестве примера и предпочтительно составлены в виде двухслойных таблеток. При этом преимущества перед осмотическими однокамерными системами заключаются в более равномерной скорости высвобождения в течение более длительного периода времени, а также в возможности снижения необходимого избытка активного вещества, обусловленного системой.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение (3S)-3-(4-хлор-3-{[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино} фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия формулы (II)



Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма указанного соединения имеет максимумы пиков 2 тета-угла при 8,1; 22,3; 22,6°.

Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма указанного соединения имеет максимумы пиков 2 тета-угла при 8,1; 17,2; 18,8; 22,3; 22,6°.

Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма указанного соединения имеет максимумы пиков 2 тета-угла при 6,5; 8,1; 17,2; 18,8; 22,3; 22,6; 25,5°.

Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма указанного соединения имеет максимумы пиков 2 тета-угла при 6,5; 8,1; 16,4; 17,2; 18,0; 18,8; 19,4; 22,3 и 25,5°.

Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что ИК-спектр указанного соединения имеет максимумы полос при 3381, 1691, 1565 cm^{-1} .

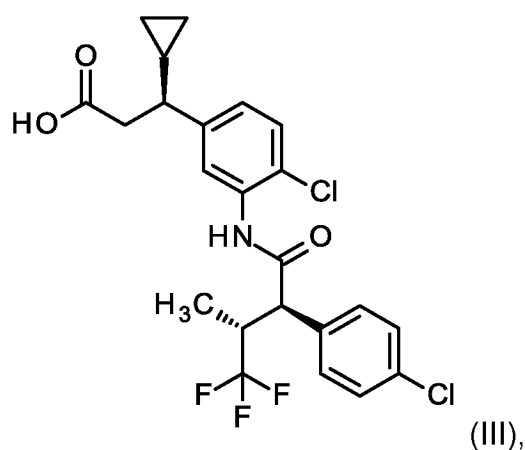
Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что ИК-спектр указанного соединения имеет максимумы полос при 3381, 1691, 1565, 1524, 1419 см^{-1} .

Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что ИК-спектр указанного соединения имеет максимумы полос при 3381; 1691, 1565, 1524, 1419, 1101 см^{-1} .

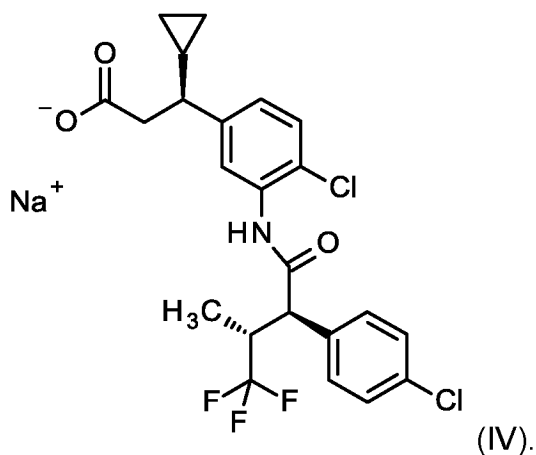
Еще одним объектом является соединение формулы (II) в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что ИК-спектр указанного соединения имеет максимумы полос при 3381, 1691, 1565, 1524, 1419, 1135, 1101, 817 см^{-1} .

Соединение формулы (II) в кристаллической модификации 1 может быть получено из соединения формулы (I). Получение соединения формулы (I) в аморфной форме описано в международной заявке WO 2012/139888 в качестве примера 22. Получение соединения формулы (I) в кристаллической форме описано в европейской заявке на патент EP17204842.3 (опубликованной в виде международной заявки WO 2019/105881). Соединение формулы (I), как в аморфной форме, так и в кристаллической форме, одинаково пригодно для получения соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1 показанными ниже способами.

При получении соединения формулы (II) из соединения формулы (I) существует опасность, что соединение формулы (I) эпитеризуется в (3S)-3-(4-хлор-3-[[[(2R,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино}фенил]-3-циклопропилпропановую кислоту формулы (III)



или соединение формулы (II) эпитеризуется в (3S)-3-(4-хлор-3-[[[(2R,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино}фенил]-3-циклопропилпропаноат натрия формулы (IV)



Так, например, в случае получения соединения формулы (II) с раствором гидроксида натрия или в случае применения в качестве растворителя метанола или этанола, в значительной степени происходит эимеризация. В следствии этого в таких реакциях образуются соответствующие количества соединения формулы (III) и (IV), в результате чего снижается выход желаемого соединения формулы (II). Поэтому эимеризацию следует предотвращать. Неожиданным образом в случае описанных ниже способов получения отмечается незначительная степень указанной побочной реакции.

Для получения соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1 соединение формулы (I), предпочтительно в атмосфере защитного газа, например в атмосфере азота, растворяют в полярном и апротонном растворителе. В качестве полярного и апротонного растворителя может быть использован, например, ацетонитрил, толуол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) или тетрагидрофуран (THF), предпочтительно используют ацетонитрил. Затем используют гидроксид натрия, предпочтительно в твердой форме. Смесь перемешивают, предпочтительно в течение нескольких часов. После фильтрации полученное твердое вещество промывают полярным и апротонным растворителем и сушат.

В частности, выбор растворителя, используемые количества гидроксида натрия, а также применение гидроксида натрия в твердой форме приводит к снижению нежелательной эимеризации соединения формулы (I) во время синтеза.

В частности, для производства больших количеств (в килограммах) соединения формулы (II) существует вероятность того, что часть твердого гидроксида натрия не провзаимодействует во время реакции и останется в твердом веществе, полученном после фильтрации. Поэтому был разработан альтернативный способ получения (способ получения 2).

В альтернативной методике получения соединения формулы (I), предпочтительно в атмосфере защитного газа, например в атмосфере азота, растворяют в полярном и апротонном растворителе и предпочтительно фильтруют. В качестве полярного и апротонного растворителя может быть использован, например, ацетонитрил, толуол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) или тетрагидрофуран (THF), предпочтительно используют ацетонитрил. Раствор охлаждают и предпочтительно при температуре от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, особенно предпочтительно от $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, наиболее предпочтительно при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, смешивают со стерически затрудненным алкоголятом натрия, таким как трет-бутанолат натрия или 2-метилбутан-2-олат натрия, растворенным в подходящем полярном апротонном растворителе. Стерически затрудненный алкоголят натрия предпочтительно используют в количестве от 0,7 до 1,0 молярных эквивалентов, особенно предпочтительно от 0,9 до 1,0 молярных эквивалентов и особенно предпочтительно 0,98 молярных эквивалентов в пересчете на соединение формулы (I). В качестве полярного и апротонного растворителя может быть использован, например, ацетонитрил, толуол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), 2-метил-тетрагидрофуран или тетрагидрофуран (THF), предпочтительно используют THF. Во время добавления стерически

затрудненного алкоголята натрия могут быть добавлены затравочные кристаллы соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1. Это приводит к более эффективному осаждению и более высокому выходу. Указанные затравочные кристаллы могут быть получены, например, посредством способа получения 1. Смесь перемешивают при температуре от -20 до 20 °С, предпочтительно от -5 до 5 °С, особенно предпочтительно при 0 °С, предпочтительно в течение нескольких часов. После фильтрации полученное твердое вещество промывают полярным и апротонным растворителем и сушат.

Неожиданным образом оказалось, что количество основания по отношению к используемому количеству соединения формулы (I) оказывает сильное влияние на степень эимеризации. Целесообразным является от 0,7 до 1,0 молярных эквивалентов, предпочтительно от 0,9 до 1,0 молярных эквивалентов и особенно предпочтительно 0,98 молярных эквивалентов основания, в пересчете на соединение формулы (I).

Альтернативно, соединение формулы (II) в кристаллической модификации 1 может быть получено посредством растворения аморфной формы соединения формулы (II) или других модификаций соединения формулы (II) в полярном растворителе, например тетрагидрофуране, изопропанолем или метаноле, и последующей кристаллизации.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) растворяют в полярном и апротонном

растворителе, смешивают с основанием, выбранным из списка, состоящего из гидроксида натрия или стерически затрудненного алкоголята натрия, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в полярном и апротонном растворителе, смешивают с основанием, выбранным из списка, состоящего из гидроксида натрия или стерически затрудненного алкоголята натрия, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в полярном и апротонном растворителе, предпочтительно ацетонитриле, толуоле, метил-трет-бутиловом эфире (MTBE) или тетрагидрофуране, особо предпочтительно ацетонитриле, смешивают с основанием, выбранным из списка, состоящего из гидроксида натрия или стерически затрудненного алкоголята натрия, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Если в качестве основания используют гидроксид натрия, то предпочтительно использовать гидроксид натрия в твердой форме.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в ацетонитриле, смешивают с гидроксидом натрия в твердой форме, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Основание предпочтительно используют в количестве от 0,7 до 1,0 молярных эквивалентов, особенно предпочтительно от 0,9 до 1,0 молярных эквивалентов и особенно предпочтительно 0,98 молярных эквивалентов в пересчете на соединение формулы (I).

Стерически затрудненные алкоголяты натрия включают все подходящие алкоголяты натрия, известные специалисту в данной области, химическая структура которых более сложна, чем метанолят натрия или этанолят натрия. Предпочтительными стерически затрудненными алкоголятами натрия являются, например, трет-бутанолят натрия или 2-метилбутан-2-олят натрия.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что стерически затрудненным алкогольатом натрия является трет-бутанолят натрия или 2-метилбутан-2-олят натрия.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в

полярном и апротонном растворителе, предпочтительно ацетонитриле, толуоле, метил-трет-бутиловом эфире (MTBE), или тетрагидрофуране, особо предпочтительно ацетонитриле, смешивают с основанием, выбранным из списка, состоящего из гидроксида натрия, трет-бутанолята натрия или 2-метилбутан-2-олята натрия, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в ацетонитриле, смешивают с трет-бутанолятом натрия, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в ацетонитриле, смешивают с 2-метилбутан-2-олятом натрия, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Основание предпочтительно используют в количестве от 0,7 до 1 молярных эквивалентов, особенно предпочтительно от 0,9 до 1 молярных эквивалентов и особенно предпочтительно 0,98 молярных эквивалентов в пересчете на соединение формулы (I).

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что

соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в ацетонитриле, смешивают с трет-бутанолятом натрия в количестве от 0,7 до 1 молярных эквивалентов, особенно предпочтительно от 0,9 до 1 молярных эквивалентов и особенно предпочтительно 0,98 молярных эквивалентов в пересчете на соединение формулы (I), и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Объектом настоящего изобретения является получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I), находящееся в растворенном состоянии в ацетонитриле, смешивают с 2-метилбутан-2-олятом натрия в количестве от 0,7 до 1 молярных эквивалентов, особенно предпочтительно от 0,9 до 1 молярных эквивалентов и особенно предпочтительно 0,98 молярных эквивалентов в пересчете на соединение формулы (I), и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

Смешивание с основанием и последующее перемешивание осуществляют независимо друг от друга при температуре от -20 °C до 50 °C, предпочтительно от -20 °C до 20 °C, особенно предпочтительно от -10 °C до 10 °C, наиболее предпочтительно при 0 °C.

При необходимости во время реакции могут быть добавлены затравочные кристаллы соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению обладают ценными фармакологическими

свойствами и могут применяться для лечения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «лечить» включает в себя ингибирование, задержку, остановку, облегчение, ослабление, ограничение, уменьшение, купирование, подавление или излечение заболевания, патологии, болезни, травмы или нарушения здоровья, проявления, течения или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний. Термин «терапия» при этом понимают как синоним термина «лечение».

Термины «предотвращение», «профилактика» или «предупреждение» в контексте настоящего изобретения применяются как синонимы и обозначают предотвращение или уменьшение риска того, чтобы получить, приобрести, перенести, иметь заболевание, патологию, болезнь, травму или нарушение здоровья, проявление или прогрессирование таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или профилактика заболевания, патологии, болезни, травмы или нарушения здоровья могут быть осуществлены частично или полностью.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению приводят к расслаблению сосудов, подавлению агрегации тромбоцитов, снижению кровяного давления, а также к увеличению коронарного кровотока и микроциркуляции. Эти эффекты

опосредованы прямой гем-независимой активацией растворимой гуанилатциклазы и увеличением внутриклеточного уровня цГМФ.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению особенно подходят для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD), сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатии, гипертонии и атеросклероза, легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (ЛГ), заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, заболеваний костей, в частности несовершенного остеогенеза, тромбозов, тромбоэмболических заболеваний, мышечных дистрофий, ишемий, сосудистых заболеваний, нарушения микроциркуляции, фиброзных заболеваний, в частности системного склероза, в частности возрастной дегенерации желтого пятна, воспалительных заболеваний и заболеваний обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению можно использовать для лечения и/или профилактики сердечных, сердечно-сосудистых и сердечно-легочных заболеваний, например высокого кровяного давления (гипертонии), сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, стабильной и нестабильной стенокардии, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и

вторичных форм легочной гипертензии (ЛГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), почечной гипертензии, периферических и сердечнососудистых заболеваний, аритмии, нарушений ритма предсердий и желудочков, а также нарушения проводимости, например, атриовентрикулярной блокады I-III степени, наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий, трепетаний предсердий, фибрилляции желудочков, трепетания желудочков, желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии, экстрасистол предсердия и желудочка, преждевременных деполяризаций, исходящих из атриовентрикулярного соединения, синдрома слабости синусового узла, обмороков, пароксизмальной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, острого коронарного синдрома (ОКС), аутоиммунных заболеваний сердца (перикардит, эндокардит, вальволит, аортит, кардиомиопатии), кардиомиопатии Боксёров, аневризм, шоковых состояний, таких как кардиогенный шок, септический шок и анафилактический шок.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению можно использовать для лечения и/или профилактики тромбоэмболических заболеваний и ишемий, таких как ишемия миокарда, инфаркт миокарда, инсульт, гипертрофия сердца, транзиторные и ишемические атаки, преэклампсия, воспалительных сердечно-сосудистых заболеваний, спазмов периферических артерий и коронарных артерий, образования отеков, например, отека легких, отека головного мозга, отека почек или отека, вызванного сердечной недостаточностью, нарушений периферического кровообращения,

реперфузионных повреждений, артериальных и венозных тромбозов, микроальбуминурии, слабости сердечной мышцы, эндотелиальной дисфункции, микрососудистых и макрососудистых повреждений (васкулит), а также для предотвращения рестеноза, например, после тромболитической терапии, чрескожно-транслюминальной ангиопластики (ЧТА), чрескожно-транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), трансплантации сердца, операций шунтирования и микрососудистых и макрососудистых повреждений (васкулит), повышенного уровня фибриногена и липопротеинов низкой плотности (LDL), а также повышенных концентраций ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), а также для лечения и/или профилактики эректильной дисфункции и женской сексуальной дисфункции.

В контексте настоящего изобретения термин «легочная гипертензия» охватывает как ее первичные, так и вторичные подформы, так, как они были определены в соответствии с классификацией Дана Пойнт согласно их соответствующей этиологии (см. D.Montana и G. Simonneau в A.J. Peacock и др. (Ред.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3^e издание, Hodder Arnold Publ., 2011, с. 197-206; M.M. Hoeper и др., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54 (1), с. 85- с. 96]. К ним относятся, в частности в группе 1, легочная артериальная гипертензия (PAH), которая включает помимо прочих идиопатические и семейные формы (IPAH или FPAH), острая легочная гипертензия, в частности, острый респираторный дистресс-синдром (acute respiratory distress syndrom - ARDS), острые повреждения легких (acute lung injury – ALI) и респираторный дистресс-синдром новорожденных (infant respiratory distress syndrom – IRDS). Кроме

того, РАН также включает персистирующую легочную гипертензию у новорожденных, а также ассоциированную легочную артериальную гипертензию (АРАН), которая ассоциирована с коллагенозом, врожденными системно-легочными пороками сердца, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекциями, приемом определенных лекарств и медикаментов (например, средств, подавляющих аппетит), с заболеваниями с выраженным поражением вен/капилляров, такими как веноокклюзионная болезнь лёгких и лёгочный капиллярный гемангиоматоз, или с другими заболеваниями, такими как заболевания щитовидной железы, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, наследственная телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания и спленэктомия. В группе 2 классификации Дана Пойнт обобщаются пациенты с лёгочной гипертензией, обусловленной заболеваниями левых камер сердца, такими как желудочковые, предсердные или клапанные заболевания. Группа 3 включает формы легочной гипертензии, которые ассоциированы с заболеванием легких, такие как, например, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), интерстициальные заболевания легких (ILD), легочный фиброз (IPF) и/или гипоксемия, синдром апноэ во сне, альвеолярная гиповентиляция, хроническое заболевание, обусловленное пребыванием на большой высоте, системные пороки развития. К группе 4 причисляют пациентов с легочной гипертензией с хроническими тромботическими и/или эмболическими заболеваниями, например, с тромбоэмболической обструкцией проксимальных и дистальных легочных артерий (СТЕРН) или с нетромботической эмболизацией (например, в

результате опухолевых заболеваний, паразитов, инородных тел). Более редкие формы легочной гипертензии, такие как, например, у пациентов с саркоидозом, гистиоцитозом Х или лимфангиоматозом обобщаются в группе 5.

В контексте настоящего изобретения термин «сердечная недостаточность» включает как острые, так и хронические формы проявления сердечной недостаточности, также как и ее специфические или родственные нозологические формы, такие как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правых отделов сердца, недостаточность левых отделов сердца, глобальная сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, врожденный порок сердца, порок клапанов сердца, сердечная недостаточность при пороках клапанов сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность клапана аорты, трикуспидальный стеноз, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированные пороки клапанов сердца, воспаление сердечной мышцы (миокардит), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность, вызванная диабетом, токсическая алкогольная кардиомиопатия, кардиальные болезни накопления, а также диастолическая и систолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность со сниженной фракцией

выброса (HFrEF), сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний обмена веществ. В рамках настоящего изобретения заболевания обмена веществ представляют собой, например, заболевания метаболизма глюкозы, а также заболевания и осложнения, которые связаны с нарушенным метаболизмом глюкозы. К заболеваниям метаболизма глюкозы относятся, например, сахарный диабет (тип 1 или тип 2), инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, гипогликемия, гиперинсулинемия или гипоинсулинемия. Заболевания, связанные с нарушением метаболизма глюкозы, включают, например, микро- и макроангиопатии, диабетические ретинопатии, диабетические невропатии, диабетические нефропатии, замедленное/нарушенное заживление ран, диабетическую стопу, ишемию тканей, язвы на конечностях, гангрену, метаболический ацидоз, кетоз, дислипидемию, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, стабильную или нестабильную стенокардию, кардиомиопатии, сердечную недостаточность, сердечные аритмии, рестеноз сосудов, заболевания периферических артерий, ожирение, синдром X, нарушения липидного обмена, атеросклероз или высокое кровяное давление. Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению также пригодны для поддержания, улучшения и восстановления функций клеток поджелудочной железы, в частности для

поддержания, улучшения и восстановления количества и размера β -клеток поджелудочной железы.

В рамках настоящего изобретения заболевания обмена веществ также представляют собой заболевания липидного обмена, такие как нарушения липидного обмена, гиполиппротеинемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, комбинированная гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, абеталиппротеинемия, ситостеролемия, ожирение (адипозитас), тучность (общее ожирения), атеросклероз, а также метаболический синдром. Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны также для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики мышечных или нервно-мышечных заболеваний. Термин «мышечное или нервно-мышечное заболевание» относится к медицинскому состоянию, касающемуся мышц и/или нервной системы, осуществляющей непосредственное управление мышцами. Они могут быть приобретенными или иметь генетическое происхождение. В частности мышечными или нервно-мышечными заболеваниями являются мышечная дистрофия Дюшенна (DMD), мышечная дистрофия Беккера (BMD), врожденная мышечная дистрофия, миопатия Миёши, мышечная дистрофия Эмери Дрейфуса, фациоскапуло-плечевая мышечная дистрофия, мышечная дистрофия бедренного пояса, мышечная дистрофия, сопровождающаяся

тоническими судорогами мышц, окулофарингеальная мышечная дистрофия, миастения гравис, дистрофии, миастенический синдром Ламберта-Итона и болезнь Шарко-Мари-Тута.

Кроме того, соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению можно использовать для лечения и/или профилактики первичного и вторичного феномена Рейно, нарушений микроциркуляции, хромоты, нарушений слуха, шума в ушах, периферических и вегетативных невропатий, диабетических микроангиопатий, диабетической ретинопатии, CREST-синдрома, эритематоза, онихомикоза, а также ревматических заболеваний.

Кроме того соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению могут находить применение для лечения и/или профилактики ишемических и/или реперфузионных повреждений органов или тканей, а также в качестве добавляемых веществ для перфузионных или консервирующих растворов для органов, частей органов, тканей или частей тканей человеческого или животного происхождения, особенно при хирургических вмешательствах или в области медицины трансплантаций.

Помимо этого соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний почек, в частности почечной недостаточности и нарушения функции почек. В контексте настоящего изобретения понятия почечной недостаточности и нарушения функции почек включают как

острые, так и хронические формы их проявления (хроническая почечная недостаточность; CKD), также как и лежащие в их основе или родственные этим заболевания почек, такие как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотензия, обструктивная уропатия, гломерулопатии, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, такие как первичные и врожденные заболевания почек, воспаления почек, иммунологические заболевания почек, такие как отторжение почечного трансплантата, и заболевания почек, вызванные иммунным комплексом, нефропатия, вызванная токсическими веществами, нефропатия, вызванная рентгеноконтрастным веществом, диабетическая и недиабетическая нефропатия, диабетическая болезнь почек (DKD), пиелонефрит, кисты почек, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые в плане диагностики могут характеризоваться, например, через аномально пониженное выведение креатинина и/или воды, аномально повышенными концентрациями в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью почечных ферментов, например, глутамилсинтетазы, измененными осмотической концентрацией мочи или количеством мочи, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, повреждениями гломерул и артериол, тубулярной дилатацией, гиперфосфатемией и/или потребностью в диализе. Настоящее изобретение также включает применение лекарственных форм согласно изобретению для лечения и/или профилактики вторичных проявлений почечной недостаточности, таких как, например, гипертония, отек легких, сердечная недостаточность,

уремия, анемия, электролитные нарушения (к примеру, гиперкалиемия, гипонатриемия) и нарушения костного и углеводного метаболизма.

Кроме того, соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики заболеваний мочеполовой системы, таких как, например, синдрома аденомы предстательной железы (BPS), гиперплазии предстательной железы (BPH), доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPE), нарушения опорожнения мочевого пузыря (BOO), симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (LUTS), интерстициальный цистит, нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь (OAB), недержание мочи, например, смешанное, позывы, стрессовое или от переполнения (MUI, UII, SUI, OUI), боль в тазовой области, а также эректильная дисфункция, женская половая дисфункция, атрофия влагалища, диспареуния или атрофический вагинит.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики астматических заболеваний, хронических обструктивных заболеваний легких (COPD), острого респираторного синдрома (ARDS) и острого повреждения легких (ALI), дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD), фиброза легких, эмфиземы легких (например, эмфиземы легких, вызванной сигаретным дымом), легочной венозной гипертензии, интерстициального заболевания легких, апноэ во сне, нарушения альвеолярной гиповентиляции, хронического воздействия пребывания на большой высоте, неонатального заболевания легких, альвеолярно-

капиллярной дисплазии, серповидноклеточной анемии, нарушений свертывания крови, хронической тромбоэмболии, тромбоэмболии легочной артерии, связанной с опухолью, заболеваний соединительной ткани, волчанки, шистосомоза, саркоидоза, хронического бронхита, капиллярного легочного гемангиоматоза; гистиоцитоза X, лимфангиоматоза и сжатия легочных сосудов вследствие аденопатии, фиброзного медиастинита и муковисцидоза (CF).

Описанные в настоящем изобретении соединения формулы (II) и лекарственные формы согласно изобретению также представляют собой активные вещества и лекарственные формы для борьбы с заболеваниями в центральной нервной системе, которые характеризуются нарушениями системы NO/цГМФ. В частности, они подходят для улучшения восприятия, концентрации, обучения или памяти после когнитивных расстройств, таких как те, которые возникают, в частности, в ситуациях/заболеваниях/синдромах, таких как «легкие когнитивные нарушения», возрастные нарушения обучения и памяти, связанная с возрастом потеря памяти, деменция, сосудистая деменция, деменция смешанных форм, деменция, которая возникает после инсульта («постинсультная деменция»), посттравматическая черепно-мозговая травма, общие нарушения концентрации, нарушения концентрации у детей с проблемами обучения и памяти, деменция при болезни Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, деменция с дегенерацией лобных долей, включая синдром Пика, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с кортикобазальной дегенерацией, амиолатеральный склероз (ALS), болезнь Хантингтона,

демиелинизация, рассеянный склероз, таламическая дегенерация, деменция Крейтцфельдта-Якоба, ВИЧ-деменция, шизофрения с деменцией или психозом Корсакова, деменция Бинсвангера (подкорковая артериосклеротическая энцефалопатия), церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (iCADASIL или CADASIL-синдром), бессимптомное нейрокогнитивное расстройство (ANI), рассеянный склероз (MS) (включая клинически изолированный синдром (CIS), рецидивирующий рассеянный склероз (RRMS), первичный прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS) и вторичный прогрессирующий рассеянный склероз (SPMS), множественная системная атрофия (MSA), болезнь Паркинсона, паркинсонизм плюс, прогрессирующий надъядерный паралич взора (PSP, синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского), синдром дефицита внимания (ADD) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHS). Они также подходят для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, таких как тревожные, напряженные и депрессивные состояния, сексуальных расстройств и нарушений сна, обусловленных состоянием центральной нервной системы, а также для регулирования патологических нарушений приема пищи, стимулянтов и наркотических средств. Они также подходят для лечения и/или профилактики повреждений, таких как черепно-мозговая травма (TBI), включая, например, сотрясения мозга и травматические энцефалопатии (СТЕ) или нетравматические инсульты (включая ишемические инсульты, аневризмы или гипоксию), повреждений головного мозга, когнитивных расстройств, травм головного мозга, нейродегенеративных заболеваний

или невропатических болей. Они также подходят для лечения и/или профилактики дистоний, например генерализованных, очаговых, сегментарных, вегетативных, острых дистонических реакций и генетических/первичных дистоний и дискинезий, включая острые, хронические/поздние, немоторные и леводопа-индуцированные дискинезии (LID). Они также подходят для лечения и/или профилактики заболеваний, которые характеризуются снижением синаптической пластичности и синаптических процессов, например, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, синдром Вильямса, синдром Ренпеннинга, расстройства аутистического спектра, включая аутизм, синдром Аспергера или распространенные нарушения развития. Они также подходят для лечения и/или профилактики умственных, аффективных или психических расстройств, например, биполярного расстройства, шизофрении, общего психоза, психоза, вызванного лекарствами, бреда, шизоаффективного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), депрессивных расстройств, тревожных расстройств, панических расстройств или посттравматических стрессовых расстройств (PTSD).

Кроме того, соединение формулы (II) и лекарственные формы согласно изобретению подходят также для регулирования мозгового кровообращения и поэтому представляют собой эффективные средства для борьбы с мигренями. Также они подходят для профилактики и борьбы с последствиями случаев церебральных инфарктов (апоплексических ударов), таких как кровоизлияния в мозг, церебральная ишемия и черепно-мозговая травма. Также лекарственные формы согласно изобретению могут использоваться для подавления болевых состояний.

Наряду с этим, соединение формулы (II) и лекарственные формы согласно изобретению обладают противовоспалительным действием и, таким образом, могут использоваться в качестве противовоспалительных средств для лечения и/или профилактики заражения крови (SIRS), множественных повреждений органов (MODS, MOF), воспалительных заболеваний почек, хронических воспалений кишечника (IBD, болезни Крона, UC), панкреатита, перитонита, ревматоидных заболеваний и воспалительных заболеваний кожи.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики острой боли, центрального болевого синдрома, невропатии, вызванной химиотерапией, и нейропатических болей, диабетической невропатии, фибромиалгии, воспалительных болей, невропических болей, послеоперационных болей, тонических болей или висцеральных болей.

Кроме того, соединение формулы (II) и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики фиброзных заболеваний внутренних органов, таких как, например, легкие, сердце, почки, костный мозг и, в частности, печень, а также дерматологических фиброзов и фиброзных заболеваний глаз. В контексте настоящего изобретения термин «фиброзные заболевания» включает, в частности, такие заболевания, как фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, фиброз эндомиокарда, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почек, фиброзное повреждение в результате диабета, фиброз костного мозга и аналогичные фиброзные заболевания, склеродермия,

системный склероз, морфеа, келоид, гипертрофическое рубцевание, невусы, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витроретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз). Лекарственные формы согласно изобретению также могут применяться для лечения стеатогепатита, особенно неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), для ускорения заживления ран, для борьбы с послеоперационным рубцеванием, например, после оперирования глаукомы, и для косметических целей в случае стареющей и ороговевшей кожи.

Кроме того, соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики заболеваний костей, таких как, например и предпочтительно, несовершенный остеогенез (OI), переломы костей, нарушения заживления костей, рахит, остеомалация, аваскулярный некроз костей, болезнь Педжета, остеодистрофия, остеопения, остеолитические поражения, вызванные метастазами в кости, лучевой терапией или химиотерапией, пародонтит, гиперкальциемия, остеонекроз, остеосаркома, остеолитический экспансивный метастаз, семейный экспансивный остеолит, расширяющаяся скелетная и идиопатическая гиперплазия, ювенильный кортикальный деформирующий гиперостоз, болезнь Камурати-Энгельмана, расшатывание протеза, перипротезный остеолит, дрессокраниальная дисплазия (CCD), множественная миелома, потеря альвеолярной кости, потеря костной массы, вызванная иммобилизацией или дефицитом половых гормонов, потеря костной массы, связанная с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из кахексии, анорексии, алопеции, и с воспалительными заболеваниями,

выбранными из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза, спондилоартрита, системной красной волчанки (SLE), системного склероза, метастатического рака и воспалительного заболевания кишечника, остеоартрит, нарушения заживления костей после остеотомии, идиопатическая потеря костной массы в детстве, искривление позвоночника, остеопороз, первичный остеопороз, вторичный остеопороз и в частности остеопороз, первичный остеопороз или вторичный остеопороз, который не вызван недостатком половых гормонов.

Кроме того, соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики дисфункций желудочно-кишечных сфинктеров, таких как ахалазия, спазмы сфинктера и гипертонические сфинктеры, в частности ахалазия нижнего пищеводного сфинктера (LES), ахалазия пищевода, спастический LES, гипертензивный LES (HTNLES), ахалазия пилорического сфинктера (пилорический спазм), гипертензивный пилорический спазм, гипертензивный пилорический спазм, ахалазия илеоцекального сфинктера или клапана (ICV), гипертензивный ICV, спазм ICV или спастического ICV, дисфункция сфинктера Одди (SOD), ахалазия сфинктера Одди, спастический сфинктер Одди, гипертонический сфинктер Одди, ахалазия внутреннего анального сфинктера (IAS), гипертонический IAS, спастический IAS или судороги IAS. В дополнительном варианте осуществления вышеупомянутые дисфункции желудочно-кишечного сфинктера вызваны неврологическим, метаболическим, эндокринным или нейродегенеративным заболеванием.

Кроме того, соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики офтальмологических заболеваний, под которыми в контексте изобретения следует понимать, например, следующие заболевания: возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), включая сухую (неэкссудативную) и влажную (экссудативную, неоваскулярную) AMD, хориоидальная неоваскуляризация (CNV), хориоидальные неоваскулярные мембраны (CNVM), цистоидный макулярный отек (CME), эпиретинальные мембраны (ERM) и макулярный разрыв сетчатки, хориоидальная неоваскуляризация, ассоциированная с миопией, ангиоидные и сосудистые полосы, отслоение сетчатки, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек (DME), атрофические и гипертрофические изменения пигментного эпителия сетчатки, венозная окклюзия сетчатки, хориоидальная венозная окклюзия сетчатки макулярный отек, макулярный отек, ассоциированный с окклюзией вен сетчатки, пигментный ретинит, болезнь Штаргардта, преждевременная ретинопатия, глаукома, воспалительные заболевания глаз, например, увеит, склерит или эндофтальмит, катаракта, рефракционные аномалии, например, близорукость, гиперметропия, астигматизм или кератоконус, ангиогенез роговицы как следствие, например, кератита, трансплантации роговицы или кератопластики, ангиогенез роговицы как следствие гипоксии (например, в результате продолжительного ношения контактных линз), птеригиум конъюнктивы, суброговичный отек и отек внутри роговицы.

Благодаря своему профилю действия соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению особенно

подходят для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых и сердечно-легочных заболеваний, таких как первичная и вторичная формы легочной гипертензии, сердечная недостаточность, стенокардия и гипертензия, а также тромбозных заболеваний, ишемий, заболеваний сосудов, нарушений микроциркуляции, почечной недостаточности, фиброзных заболеваний и атеросклероза.

Предпочтительно соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению особенно подходят для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD), сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатии, гипертензии и атеросклероза, легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (PH), офтальмологических заболеваний, в частности непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) и диабетического макулярного отека (DME), заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, заболеваний костей, в частности несовершенного остеогенеза, тромбозных заболеваний, мышечных дистрофий, ишемий, сосудистых заболеваний, нарушения микроциркуляции, фиброзных заболеваний, в частности системного склероза, воспалительных заболеваний и заболеваний обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

Предпочтительно соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD).

Предпочтительно соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики офтальмологических заболеваний, в частности непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) и диабетического макулярного отека (DME).

Предпочтительно соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности, включая сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF) и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

Предпочтительно соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики сердечно-легочных заболеваний, особенно легочной гипертензии.

Предпочтительно соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или

профилактики заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, включая сосудистую деменцию и смешанные формы деменции.

Предпочтительно соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики «мышечных или нервно-мышечных заболеваний», в частности мышечной дистрофии Дюшенна (DMD) и мышечной дистрофии Беккера (BMD).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (II) согласно изобретению и лекарственных форм согласно изобретению для лечения и/или профилактики серповидно-клеточной анемии, причем травмированные пациенты получают синтетический кровезаменитель, и для консервирования кровезаменителей.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (II) согласно изобретению и лекарственных форм согласно изобретению для лечения и/или профилактики синдрома поликистозных яичников (PCOS).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (II) согласно изобретению и лекарственных форм согласно изобретению для лечения и/или профилактики преэклампсии.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (II) согласно изобретению и лекарственных форм согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности ранее названных заболеваний.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (II) согласно изобретению и лекарственных форм согласно изобретению в способе лечения и/или профилактики заболеваний, в частности ранее названных заболеваний.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, ранее названных заболеваний, с применением эффективного количества соединения формулы (II) или по меньшей мере одной лекарственной формы согласно изобретению.

Соединение формулы (II) согласно изобретению и лекарственные формы согласно изобретению могут быть использованы индивидуально или в случае необходимости в комбинации с другими активными веществами. Другим объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одну из лекарственных форм согласно изобретению и одно или несколько других активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики указанных ранее заболеваний. В качестве подходящих комбинаций активных веществ в качестве примерных и предпочтительных следует назвать:

- органические нитраты и доноры NO, такие как, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбидмононитрат, изосорбиддинитрат, молсидомин или SIN-1 и ингаляционный NO;
- другие вещества, повышающие концентрацию цГМФ, такие как протопорфирин IX, арахидоновая кислота или производные фенилгидразина;
- субстраты NO-синтазы, такие как, например, производные N-гидроксигуанидина, производные L-аргинина, производные N-алкил-N'-гидроксигуанидина, производные N-арил-N'-гидроксигуанидина или производные гуанидина;
- соединения, которые ингибируют расщепление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4, 5, 9 и/или 10, в частности, ингибиторы ФДЭ-4, такие как такие как рофлумиласт или ревамиласт, и ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дасантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;
- NO-независимые, однако гем-зависимые стимуляторы гуанилатциклазы, в частности, риоцигуат, нелоцигуат, верицигуат, пралисигуат (IW-1973), олинчигуат (IW-1701), а также соединения описанные в международных заявках WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549;

- аналоги простаглицлина и агонисты IP-рецепторов, в качестве примера и предпочтительно, илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол, NS-304, селексипаг или ралинепаг;
- антагонисты эндотелииновых рецепторов, например и предпочтительно, босентан, дарусентан, амбризентан, мацитентан или ситаксентан;
- ингибиторы человеческой нейтрофильной эластазы (HNE), например и предпочтительно, сивелестат или DX-890 (релтран);
- соединения, ингибирующие каскады трансдукционных сигналов, в частности, из группы ингибиторов тирозинкиназы, например и предпочтительно, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, седираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефетиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб, маситиниб или тандутиниб;
- ингибиторы Rho-киназы, например и предпочтительно, фазудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;
- антиобструктивно действующие средства, которые применяются, например, для лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD) или бронхиальной астмы, как, например и предпочтительно, ингалятивные или системно применяемые миметики бета-рецепторов (например, бедорадрин) или ингалятивно применяемые антимускариновые вещества;

- противовоспалительные и/или иммуноподавляющие средства, как те, которые применяют, например, для лечения хронической обструктивной болезни легких (COPD), бронхиальной астмы или фиброза легких, например и предпочтительно, системно или ингалятивно применяемые кортикостероиды, флутиформ, пирфенидон, ацетилцистеин, азатиоприн или BIBP-1120;
- химиотерапевтические препараты, как те, которые применяют, например, для лечения новообразований (неоплазий) легких или других органов;
- активные вещества, которые используют для системного и/или ингалятивного лечения заболеваний легких, например, при цистическом фиброзе (альфа-1-антитрипсин, азтреонам, ивакафтор, лумакафтор, аталурен, амикацин, левофлоксацин), хронической обструктивной болезни легких (COPD) (LAS40464, PT003, SUN-101), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS) и острых повреждений легких (ALI) (интерферон-бета-1а, траумакин), синдрома обструктивного апноэ во сне (VI-0521), расширения бронхов (маннитол, ципрофлоксацин), облитерирующего бронхита (циклоспорин, азтреонам) и сепсиса (пагибаксимаб, волувен, ART-123);
- активные вещества, применяемые для лечения мышечной дистрофии, такие как идебенон;
- средства с антитромботическим действием, в качестве примера и предпочтительно, из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

- активные вещества, изменяющие жировой обмен, в качестве примера и предпочтительно из группы агонистов тиреоидного рецептора, ингибиторов синтеза холестерина, таких как, например и предпочтительно, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или синтеза сквалена, ингибиторы ACAT, ингибиторы белка переноса эфиров холестерина (CETP), ингибиторы MTP, PPAR-альфа-, PPAR-гамма-и/или PPAR-дельта-агонисты, ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы липазы, адсорберы полимерной желчной кислоты, ингибиторы реабсорбции желчных кислот и антагонисты липопротеина (а);
- активные вещества, которые ингибируют неоангиогенез, например, и предпочтительно, ингибиторы сигнальных путей VEGF и/или PDGF, ингибиторы сигнальных путей интегрин, ингибиторы сигнальных путей ангиопоэтина-связывания, ингибиторы сигнальных путей PI3K-Akt-mTor, ингибиторы сигнального пути Ras-Raf-Mek-Erk, ингибиторы сигнального пути MAPK, ингибиторы сигнального пути FGF, ингибиторы сигнального пути сфингозин-1-фосфата, ингибиторы пролиферации эндотелиальных клеток или активные вещества, индуцирующие апоптоз;
- активные вещества, которые снижают проницаемость сосудистой стенки (образование отека), например и предпочтительно, кортикостероиды, ингибиторы сигнального пути ALK1-Smad1/5, ингибиторы сигнальных путей VEGF и/или PDGF, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы калликреин-кининовой системы или ингибиторы сигнальных путей сфингозин-1-фосфата;

- активные вещества, которые уменьшают повреждение сетчатки при окислительном стрессе, например и предпочтительно, ингибиторы системы комплемента, в частности, антагонисты рецептора комплемента C5a или агонисты рецептора 5-HT_{1A};
- антиоксиданты и поглотители радикалов;
- активные вещества, снижающие кровяное давление, например и предпочтительно, из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина AII, ингибиторов ACE, блокаторов бета-рецепторов, блокаторов альфа-рецепторов, диуретиков, ингибиторов фосфодиэстеразы, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, усилителей уровня цГМФ, ингибиторов эндотелин превращающего фермента, ингибиторов вазопептидазы и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов;
- антиаритмические средства, такие как например блокаторы натриевых каналов, блокаторы бета-рецепторов, блокаторы калиевых каналов или блокаторы кальциевых каналов;
- антагонисты альфа-1 адренорецепторов;
- агонисты альфа-2-адренорецепторов центрального действия;
- агонисты I-1-имидазолиновых рецепторов;
- агонисты дофаминовых рецепторов D1;
- антагонисты 5-HT₂;
- антагонисты вазопрессина;
- сенсibilизатор кальциевых каналов;

- бронходилататоры, такие как, например, агонисты бета-2-адренорецепторов, холиноблокаторы, теопиллин или ингибиторы PDE;
- кортикостероиды, такие как преднизолон;
- антагонисты рецептора PGD₂;
- нестероидные противоастматические средства, такие как агонисты бета-2-адренорецепторов или комбинации агонистов бета-2-адренорецепторов и кортикостероидов;
- нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDs) и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2);
- лекарственные средства от избыточного веса и ожирения, такие как, например, метамфетамин, амфепрамон, фентермин, бензфетамин, фендиметразин, мазиндол, орлистат, сибутрамин или римонабант и комбинации, такие как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, салметерол, ксинафоат/флутиказон; лоркасерин, фентермин/топирамат, цетилистат, эксенатид, лираглутид, метформин, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-S7AS3, PSN-821, сальметерол ксинафоат/флутиказон, соматропин (рекомбинантный), тесаморелин, тезофенсин, велнеперит, зонисамид, белораниб, ресвератрол, собетиром, тетрагидроканнабиварин и бета-лапахон;
- ингибиторы аденилатциклазы, такие как, например, колфорсин дапропат;
- положительные инотропные вещества, такие как дигоксин;

- препараты для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил;
- противодementные препараты, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как, например, донепезил, галантамин и ривастигмин; или антагонисты NMDA-рецептора, такие как, например, мемантин;
- лекарственные средства для лечения психических расстройств, такие как антагонисты дофаминовых рецепторов D4, такие как клозапин, антагонисты дофаминовых рецепторов D2, такие как немонаприд, смешанные антагонисты дофаминовых рецепторов D1/D2, такие как зуклопентиксол, модуляторы GABA A-рецепторов, такие как карбамазепин, ингибиторы натриевых каналов, ингибиторы моноаминоксидазы, такие как моклобемид, трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, амоксапин, нортриптилин или кломипрамин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), такие как пароксетин, флуоксетин или циталопрам, доксепин, тразодон или агомелатин, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (SNARIs), такие как венлафаксин, или дофаминергические антидепрессанты, такие как бупропион;
- ингибиторы нейтральной эндопептидазы (ингибиторы NEP), такие как сакубитрил, омапатрилат или метиленовый синий, AVE-7688, или в двойной комбинации («ARNIs») с блокаторами рецепторов ангиотензина (например, валсартаном), как например, LCZ696;

- натрийуретические пептиды, такие как например, «предсердные натрийуретические пептиды» (ANP, анаритид), «натрийуретические пептиды типа В» или «натрийуретические пептиды головного мозга» (BNP, несиритид), «натрийуретические пептиды типа С» (CNP), а также уродилатин;
- противодиабетические средства, например и предпочтительно, из группы инсулина и производных инсулина, сульфонилмочевин, бигуанида, производных меглитинида, ингибиторов глюкозидазы, агонистов PPAR-гамма, агонистов рецептора GLP 1, антагонистов глюкагона, сенситизаторов инсулина, агонистов рецептора CCK1, ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (глиптины), ингибиторов SGLT-2, агонистов рецептора лептина, антагонистов калиевых каналов и ингибиторов ферментов печени, которые участвуют в стимуляции глюконеогенеза и/или гликогенолиза;
- противоинфекционные средства, например и предпочтительно, из группы антибактериальных, противогрибковых и/или противовирусных веществ; и или
- вещества для лечения глаукомы, например и предпочтительно, из группы адренергиков, блокаторов бета-рецепторов, ингибиторов карбоангидразы, парасимпатомиметиков и простагландинов; и/или
- вещества для лечения заболеваний костей, например и предпочтительно, бисфосфонаты, витамин D или его метаболиты, ранелат стронция, селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), паратироидный гормон или его аналоги и/или RANKL

(лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B)-модуляторы.

Под средствами антитромботического действия предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, например и предпочтительно, аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором тромбина, таким как например и предпочтительно, ксимелагатран, мелагатран, дабигатран, бивалирудин или клексан.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с GPIIb/IIIa-антагонистами, такими как например и предпочтительно, тирофибан или абсиксимаб.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором фактора Ха, таким как, например и предпочтительно, ривароксабан, апиксабан, фидексабан, разаксабан, фондапаринукс, идапаринукс, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с гепарином или производным гепарина с низкой молекулярной массой весом (LMW).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистом витамина К, например и предпочтительно, кумарином, фенпрокумоном или варфарином.

Под средствами, понижающими кровяное давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов фермента ACE, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также мочегонные средства.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистом кальция, таким как, например и предпочтительно, нифедипин, амлодипин, верапамил или дилтиазем.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистом альфа-1-адренорецепторов, например и предпочтительно, празозином.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с блокатором бета-рецепторов, таким как, например и предпочтительно, пропранолол, атенолол, тимолол, пиндолол, альпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепиндолол, каразолол, соталол, метопролол, бетаксолол, целипролол, бисопролол, картеолол, эсмолол, лабеталол, карведилол, адапролол, ландиолол, небиволол, эпанолол или бусиндолол.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистом ангиотензина AII, таким как, например и предпочтительно, лосартан, кандесартан, валсартан, телмисартан или эмбусартан.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором АСЕ, таким как, например и предпочтительно, эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, делаприл, фозиноприл, квиноприл, периндоприл или трандоприл.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистом эндотелина, например и предпочтительно, бозентаном, дарузентаном, амбризентаном или ситаксентаном.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором ренина, например и предпочтительно, алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистом минералокортикоидных рецепторов, например спиронолактоном или эплереноном, особенно предпочтительно с нестероидными антагонистами минералокортикоидных рецепторов, такими как финеренон.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные

формы согласно изобретению вводятся в комбинации с диуретиком, таким как например и предпочтительно, фуросемид, буметанид, торземид, бендрофлуметиазид, хлортиазид, гидрохлортиазид, гидрофлумстиазид, метиклотиазид, политиазид, трихлорметиазид, хлорталидон, индапамид, метолазон, квинетазон, ацетазоламид, дихлорфенамид, метазоламид, глицерин, изосорбид, маннитол, амилорид или триамтерен.

Под средствами, изменяющими жировой обмен, понимают предпочтительно соединения из группы ингибиторов CETP, агонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, таких как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы или синтеза сквалена, ингибиторы ACAT, ингибиторы MTP, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта рецепторов, ингибиторов абсорбции холестерина, полимерных адсорбентов желчной кислоты, ингибиторов реабсорбции желчной кислоты, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина (a).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором CETP, таким как, например и предпочтительно, торсетрапиб (CP-529 414), JJT-705 или CETP-вакцина (Avant).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с агонистом

тироидных рецепторов, таким как, например и предпочтительно, D-тироксин, 3,5,3'-трийодотиронин (T3), CGS 23425 или акситиром (CGS 26214).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором HMG-CoA-редуктазы из класса статинов, таким как, например и предпочтительно, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин или питаваастатин.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором синтеза сквалена, например и предпочтительно, BMS-188494 или TAK-475.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором ACAT, например и предпочтительно, авасимибом, мелинамидом, пакtimiбом, эфлюцимибом или SMP-797.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором МТР,

например, и предпочтительно имплитапид, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с агонистом PPAR-гамма, например и предпочтительно, пиоглитазоном или розиглитазоном.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с агонистом PPAR-дельта, например и предпочтительно, GW 501516 или BAY 68-5042.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина, например и предпочтительно, эзетимибом, тикезидом или памакезидом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором липазы, например и предпочтительно, орлистатом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные

формы согласно изобретению вводятся в комбинации с полимерным адсорбером желчной кислоты, например и предпочтительно, холестирамином, колестиполом, колесолвамом, холестагелем или колестимидом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибитором реабсорбции желчной кислоты, таким как, например и предпочтительно, ингибиторы ASBT (=IBAT), такие как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистом липопротеина (a), например и предпочтительно, гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, например и предпочтительно, донепезилом, галантамином или ривастигмином.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные

формы согласно изобретению вводятся в комбинации с антагонистами NMDA-рецептора, например и предпочтительно, мемантином.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации со стимуляторами рГЦ, например и предпочтительно, риоцигуатом, нелоцигуатом, верицигуатом, пралицигуатом (IW-1973) или олинцигуатом (IW-1701).

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с противодиабетическими средствами, например и предпочтительно, с метформином.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с ингибиторами SGLT-2, например и предпочтительно, дапаглифлозином, эмпаглифлозином, канаглифлозином, ипраглифлозином и/или тофоглифлозином.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с веществами для лечения заболеваний костей, такими как, например и предпочтительно,

витамин D или его метаболиты, ранелат стронция, селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM) и/или RANKL-модуляторы.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) согласно изобретению или лекарственные формы согласно изобретению вводятся в комбинации с бисфосфонатами, такими как, например и предпочтительно, этидронат, клодронат, тилудронат, терипаратид, памидронат, неридронат, олпадронат, алендронат, ибандронат, ризедронат или золедронат.

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики заболеваний.

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD), сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатии, гипертонии и атеросклероза, легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (ЛГ), заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, заболеваний костей, в частности несовершенного остеогенеза, тромбозных заболеваний, мышечных дистрофий, ишемий, сосудистых заболеваний, нарушения микроциркуляции, фиброзных

заболеваний, в частности системного склероза, офтальмологических заболеваний, воспалительных заболеваний и заболеваний обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD).

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатий, гипертонии и атеросклероза.

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики легочных и сердечно-легочных заболеваний, особенно легочной гипертензии (PH).

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, особенно деменции.

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, особенно сосудистой деменции и деменции Альцгеймера.

Еще одним объектом является соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики нарушений обмена веществ, особенно метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики заболеваний.

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD), сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатии, гипертонии и артериосклероза, легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (PH), заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, заболеваний костей, в частности несовершенного

остеогенеза, тромбоэмболических заболеваний, мышечных дистрофий, ишемий, сосудистых заболеваний, нарушения микроциркуляции, фиброзных заболеваний, в частности системного склероза, офтальмологических заболеваний, воспалительных заболеваний и заболеваний обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD).

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатий, гипертонии и атеросклероза.

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для

лечения и/или профилактики легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (PH).

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции.

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, в частности сосудистой деменции и деменции Альцгеймера.

Еще одним объектом является применение осмотической системы высвобождения согласно изобретению, содержащей соединение формулы (II), предпочтительно в кристаллической форме модификации 1, для лечения и/или профилактики нарушений обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

Еще одним объектом изобретения являются лекарственные средства, содержащие соединение формулы (II) в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, выбранными из группы, состоящей из органических нитратов, доноров NO, ингибиторов цГМФ-ФДЭ, стимуляторов гуанилатциклазы, антитромботически действующих

средств, средств, снижающих артериальное давление, антагонистов MR, агонистов IP-рецепторов, противовоспалительных активных веществ, средств против деменции, противодиабетических средств, активных веществ, изменяющие метаболизм липидов, а также активных веществ для лечения заболеваний костей и мышц.

В лекарственных формах согласно изобретению соединение формулы (II) предпочтительно содержится в количестве от примерно 1 до 240 мг, особенно предпочтительно в количестве от примерно 1 мг до 120 мг, наиболее предпочтительно в количестве от примерно 2,5 мг до 50 мг. Объектом настоящего изобретения являются ранее упомянутые фармацевтические лекарственные формы согласно изобретению, причем соединение формулы (II) содержится предпочтительно в количестве 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 12 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг и 240 мг. Количества соединения формулы (II) обозначают номинальные количества в фармацевтической лекарственной форме, при определенных обстоятельствах дополнительно может содержаться избыток до 20% количества действующего вещества.

В общем, было обнаружено, что для получения эффективных результатов полезно вводить от примерно 0,01 до 10 мг/кг массы тела в день.

Несмотря на это, при необходимости может потребоваться отклониться от указанных количеств, а именно, в зависимости от массы тела, способа

применения, индивидуальной переносимости в отношении активного вещества, типа композиции и момента времени или соответственно интервала, в котором осуществляется применение. Так, в некоторых случаях может быть достаточным обойтись количеством, меньшим, чем указанное минимальное количество, в то время как в других случаях указанная верхняя граница должна быть превышена. В случае приема большего количества может быть рекомендовано разделять эти количества на несколько разовых принимаемых доз в течение дня.

Экспериментальная часть

Сокращения и аббревиатуры:

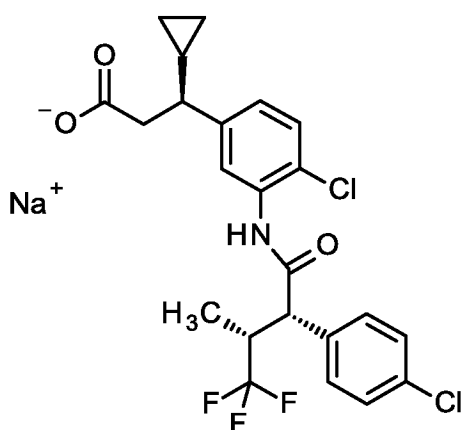
сп	сантипуаз
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография, высокого давления-
К	кельвин
мин	минуты
мл	миллилитр
мкл	микролитр
мм	миллиметр
мкм	микрометр
мПа	миллипаскаль
Ph. Eur.	Европейская фармакопея
с	секунды
об	обороты

USP фармакопея США
УФ ультрафиолет

Примеры осуществления изобретения

Иллюстративное соединение 1

(3S)-3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]
амино}фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия в кристаллической
модификации 1



Методика получения 1:

В реакционный сосуд помещали в атмосфере азота 1425 г соединения формулы (I) (получение описано в международной заявке WO 2012/139888, примере 22 и европейской заявке EP17204842.3 (опубликована как международная заявка WO 2019/105881)) и 13,3 кг ацетонитрила. Смесь перемешивают до образования раствора.

Добавляют 117 г твердого гидроксида натрия и полученную суспензию тщательно перемешивают в течение 25 часов. Суспензию фильтруют. Выделенные твердые вещества промывают 1,2 кг ацетонитрила и сушат при пониженном давлении при 30 °C в течение 19 часов.

Выход: 1375 г (92 %)

Содержание соединения формулы (II): 96,4 % (ВЭЖХ-метод 1)

Содержание соединения формулы (III): < 0,20 % (ВЭЖХ-метод 2)

Содержание натрия: 4,8 %

XRPD (Порошковый рентгеноструктурный анализ): Модификация 1

Методика получения 2

В реакционный сосуд помещают в атмосфере азота 34,4 кг ацетонитрила и 4,0 кг соединения формулы (I) (определенное содержание 99,1 %) (получение описано в международной заявке WO 2012/139888, примере 22 и европейской заявке EP17204842.3 (опубликована как международная заявка WO 2019/105881)) Смесь перемешивают при 20 °C. Полученный раствор фильтруют, и фильтр промывают 3 кг ацетонитрила. Фильтрат охлаждают до 0 °C. Медленно добавляют 3,9 кг тетрагидрофуранового раствора трет-бутанолята натрия (определенное содержание 19,6%) при температуре от -5 °C до +5 °C. После добавления примерно 2/3 раствора

трет-бутанолята натрия добавляют затравочные кристаллы соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1. После завершения дозирования линию дозирования промывают дополнительными 3,0 кг тетрагидрофурана. Полученную смесь перемешивают при 0 °С в течение 17 часов. Суспензию фильтруют, и выделенные твердые частицы дважды промывают 5,6 кг холодного ацетонитрила. Продукт сушат при пониженном давлении при 40 °С в течение 16 часов.

Выход: 4,0 г (97 %)

Содержание соединения формулы (II): 98,7 % (ВЭЖХ-метод 1)

Содержание соединения формулы (III): 0,19 % (ВЭЖХ-метод 2)

Содержание натрия: 4,4 %

XRPD (Порошковый рентгеноструктурный анализ): Модификация 1

Аналитические методы

ВЭЖХ-метод 1:

Исследования по определению содержания и примесей проводят на обращенно-фазовой ВЭЖХ-колонке с УФ-детектированием при 210 нм. Неподвижная фаза представляет собой ВЭЖХ-колонку Zorbax Eclipse Plus

RRHD C18 (50 мм × 2,1 мм, размер частиц 1,8 мкм) или подходящую альтернативу.

Для оптимального разделения максимумов было выбрано градиентное элюирование. Градиент подвижной фазы показан в ниже следующей таблице 1.

Подвижная фаза А представляет собой воду с 0,1% трифторуксусной кислоты, подвижная фаза В представляет собой ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислоты.

Таблица 1

Время [мин]	% А	% В
0,0	95	5
25,0	20	80

Скорость потока 1,0 мл/мин, температура колонки 20 °С, объем ввода 2 мкл. Растворы для испытаний получают растворением в смеси равных частей ацетонитрила и воды до концентрации 0,46 мг/мл.

Количественное определение осуществляют либо посредством внешней калибровки с использованием эталонного стандарта, либо с помощью весов. Время удерживания соединения формулы (II) составляет примерно 16,2 минуты, время удерживания соединения формулы (III) составляет примерно 12,0 минут.

ВЭЖХ-метод 2:

Исследования на наличие примесей проводят на нормально-фазовой ВЭЖХ-колонке с УФ-детектированием при 220 нм. Неподвижная фаза представляет собой ВЭЖХ-колонку Chiralpak AD-H (250 мм × 4,6 мм, размер частиц 5 мкм) или подходящую альтернативу.

Для оптимального разделения максимумов было выбрано изократическое элюирование.

Подвижная фаза состоит из 93 % объем. изогексана и 7 % объем. смеси 2-пропанола с 0,2 % трифторуксусной кислоты и 1 % воды.

Скорость потока 1,25 мл/мин, температура колонки 30 °С, объем ввода 5 мкл. Растворы для испытаний получают растворением в смеси изогексана и 2-пропанола (3/1 объем/объем) до концентрации 0,5 мг/мл.

Количественное определение осуществляют посредством внешней калибровки с использованием эталонного стандарта. Время удерживания соединения формулы (II) составляет примерно 11,4 минуты, время удерживания соединения формулы (III) составляет примерно 9,7 минут.

Метод 3 (анализ натрия):

Натрий анализируется ICP-MS-методом в качестве полуколичественного скринингового анализа. Приготовление проб осуществляют посредством микроволнового разложения с азотной кислотой.

Метод 4 - Рентгеновская дифрактометрия для анализа соединения формулы (I) в кристаллической форме модификации I:

Приготовление проб:	Проба в виде плоского слоя порошка между двумя пленками.
Прибор:	Рентгеновский порошковый дифрактометр (STOE STADI P)
Генератор:	40 кВ / 40 мА
Детектор:	чувствительный к местоположению детектор
Излучение:	германий-монохроматизированное CuK α 1-излучение
Режим измерения:	пропускание
Область измерения:	$2^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$
Величина шага:	0.5°
Время измерения:	15 сек/шаг

Таблица 2: Рентгеновская дифрактометрия соединения формулы (I) в кристаллической модификации 1

Отражения					
Модификация 1					
6,5	17,2	24,1	28,6	32,7	38,1
7,6	17,5	24,4	28,8	33,1	38,5
8,1	18,0	24,7	29,0	33,7	38,7
9,6	18,8	25,1	29,3	34,0	38,9
10,3	19,4	25,2	29,5	34,7	39,4
11,0	19,8	25,5	29,8	35,5	39,6
14,7	21,0	25,8	30,4	35,8	39,8
15,1	21,4	26,5	30,8	36,1	
15,6	21,7	26,8	31,2	36,3	
16,0	22,3	27,2	31,6	36,7	
16,4	22,6	28,1	32,3	37,7	

Рентгеновская дифрактограмма соединения формулы (I) в модификации 1 представлена на фиг.10.

Метод 5 - ИК-спектроскопия для анализа соединения формулы (I) в кристаллической форме модификации 1:

Приготовление пробы: Пробу приготовили в виде КВг-диска.

Прибор Bruker Vertex 80v

Количество сканов 32

Разрешение 2 см^{-1}

Технология Пропускание

Таблица 3: ИК-спектры соединения формулы (I) в кристаллической модификации 1

Максимумы полос [см ⁻¹]					
Модификация 1					
3381	1524	1245	975	735	532
3066	1492	1185	937	721	516
2997	1458	1169	906	712	492
2975	1419	1135	895	669	447
2954	1389	1108	844	654	422
2914	1376	1101	827	628	
1691	1312	1069	817	593	
1595	1286	1044	788	566	
1565	1263	1022	753	546	

ИК-спектр соединения формулы (I) в модификации 1 представлен на фиг.11.

Далее представлены осмотические системы высвобождения, а также их получение. Осмотические системы высвобождения в каждом случае содержат избыток активного вещества, поскольку по техническим причинам часть активного вещества остается в осмотической системе высвобождения.

Осмотическая система высвобождения 1 (двухкамерная система, полиэтиленоксид в качестве гидрофильного набухающего полимера)

Состав таблетки в мг на таблетку

Ядро

Слой активного вещества

Соединение формулы (II), микронизированное	2,75 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	5,70 мг
Полиэтиленоксид*	100,45 мг
Высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil 200, Degussa)	0,90 мг
Стеарат магния	<u>0,30 мг</u>
	110,1 мг

Осмотический слой

Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	3,69 мг
Хлорид натрия	21,51 мг
Полиэтиленоксид**	47,60 мг
Оксид железа красный	0,72 мг
Стеарат магния	<u>0,18 мг</u>
	<u>73,70 мг</u>
Суммарно (Ядро)	183,8 мг

Оболочка

Ацетат целлюлозы	12,40 мг
Полиэтиленгликоль 3350	1,60 мг
	<u>14,0 мг</u>
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	197,8 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 5-6 часов.

Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 1 показан на фиг.12.

Осмотическая система высвобождения 2 (двухкамерная система, полиэтиленоксид в качестве гидрофильного набухающего полимера)

Состав таблетки в мг на таблетку

Ядро**Слой активного вещества**

Соединение формулы (II), микронизированное	6,00 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	5,70 мг
Полиэтиленоксид*	97,40 мг
Высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil 200, Degussa)	0,90 мг
Стеарат магния	<u>0,30 мг</u>
	110,3 мг

Осмотический слой

Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	3,69 мг
Хлорид натрия	21,51 мг
Полиэтиленоксид**	47,60 мг
Оксид железа красный	0,72 мг
Стеарат магния	<u>0,18 мг</u>
	73,7 мг
Суммарно (Ядро)	184,0 мг

Оболочка

Ацетат целлюлозы	12,60 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>1,40 мг</u>
	14,0 мг
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	198,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 6 часов.

Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 2 показан на фиг.13.

Осмотическая система высвобождения 3 (двухкамерная система, полиэтиленоксид в качестве гидрофильного набухающего полимера)

Состав таблетки в мг на таблетку

Состав слоя активного вещества и осмотического слоя (ядра) соответствует примеру осуществления 2.

Оболочка

Ацетат целлюлозы	25,20 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>2,80 мг</u>
	<u>28,0 мг</u>
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	212,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 6 часов. Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 3 показан на фиг.14.

Осмотическая система высвобождения 4 (двухкамерная система, полиэтиленоксид в качестве гидрофильного набухающего полимера)

Состав таблетки в мг на таблетку

Состав слоя активного вещества и осмотического слоя (ядра) соответствует примеру осуществления 2.

Оболочка

Ацетат целлюлозы	34,20 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>3,80 мг</u>
	<u>38,0 мг</u>
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	222,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 15 часов.

Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 4 показан на фиг.15.

Осмотическая система высвобождения 5 (двухкамерная система, полиэтиленоксид в качестве гидрофильного набухающего полимера)

Состав таблетки в мг на таблетку

Ядро

Слой активного вещества

Соединение формулы (II), микронизированное	5,75 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	5,70 мг
Полиэтиленоксид*	97,65 мг
Высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil 200, Degussa)	0,90 мг
Стеарат магния	<u>0,30 мг</u>
	110,3 мг

Осмотический слой

Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	3,69 мг
Хлорид натрия	21,51 мг
Полиэтиленоксид**	47,60 мг
Оксид железа красный	0,72 мг
Стеарат магния	<u>0,18 мг</u>
	73,7 мг
Суммарно (Ядро)	184,0 мг

Оболочка

Ацетат целлюлозы	27,00 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>3,00 мг</u>
	30,0 мг
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	214,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 10 часов.

Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 5 показан на фиг.16.

Осмотическая система высвобождения 5 была исследована (n = 10) на содержание соединения формулы (II) (содержание активного вещества). Исходя из 100% заявленного содержания активного вещества, было измерено минимальное содержание активного вещества 93,8% и

максимальное содержание активного ингредиента 103,7%. Стандартное отклонение составило около 3,1%.

Осмотическая система высвобождения 6 (двухкамерная система, полиэтиленоксид в качестве гидрофильного набухающего полимера)

Состав таблетки в мг на таблетку

Ядро

Слой активного вещества

Соединение формулы (II), микронизированное	17,24 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	5,70 мг
Полиэтиленоксид*	86,16 мг
Высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil 200, Degussa)	0,90 мг
Стеарат магния	<u>0,30 мг</u>
	110,3 мг

Осмотический слой

Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	3,69 мг
Хлорид натрия	21,51 мг
Полиэтиленоксид**	47,60 мг

Оксид железа красный	0,72 мг
Стеарат магния	<u>0,18 мг</u>
	73,70 мг
Суммарно (Ядро)	184,0 мг

Оболочка

Ацетат целлюлозы	27,00 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>3,00 мг</u>
	30,00 мг
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	214,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 10 часов. Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 6 показан на фиг.17.

Осмотическая система высвобождения 6 была исследована (n = 10) на содержание соединения формулы (II) (содержание активного вещества). Исходя из 100% заявленного содержания активного вещества, было измерено минимальное содержание активного вещества 96,3 % и максимальное содержание активного ингредиента 101,2 %. Стандартное отклонение составило около 1,4 %.

**Осмотическая система высвобождения 7 (двухкамерная система,
Kollidon VA 64 в качестве гидрофильного набухающего полимера)**

Состав таблетки в мг на таблетку

Ядро

Слой активного вещества

Соединение формулы (II), микронизированное	5,75 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	5,70 мг
Kollidon VA 64	97,65 мг
Высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil 200, Degussa)	0,90 мг
Стеарат магния	<u>0,30 мг</u>
	110,3 мг

Осмотический слой

Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	3,69 мг
Хлорид натрия	21,51 мг
Полиэтиленоксид**	47,60 мг
Оксид железа красный	0,72 мг
Стеарат магния	<u>0,18 мг</u>
	<u>73,70 мг</u>
Суммарно (Ядро)	184,0 мг

Оболочка

Ацетат целлюлозы	27,00 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>3,00 мг</u>
	<u>30,00 мг</u>
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	214,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 8,5 часов.

Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 7 (которая дополнительно была покрыта 6 мг композиции лака, как описано далее) показан на фиг.18.

Осмотическая система высвобождения 8 (однокамерная система, Kollidon VA 64 и ксантановая камедь в качестве гидрофильных набухающих полимеров)

Состав таблетки в мг на таблетку

Ядро

Соединение формулы (II), микронизированное	6,00 мг
Ксантановая камедь (60 меш)	100,0 мг
Kollidon VA 64	55,0 мг
Хлорид натрия	55,0 мг
Карбонат натрия	17,0 мг
Натрийкарбоксиметилкрахмал (Explotab)	23,0 мг

Гидроксипропилметилцеллюлоза (3 сп)	10,0 мг
Высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil 200, Degussa)	1,50 мг
Стеарат магния	<u>1,50 мг</u>
Суммарно (Ядро)	269,0 мг

Оболочка

Ацетат целлюлозы	12,00 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>8,00 мг</u>
	<u>20,00 мг</u>
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	289,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 18 часов.

Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 8 показан на фиг.19.

Осмотическая система высвобождения 9 (однокамерная система, полиэтиленоксид в качестве гидрофильного набухающего полимера)

Состав таблетки в мг на таблетку

Ядро

Соединение формулы (II), микронизированное	5,75 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза (5 сп)	10,0 мг
Полиэтиленоксид*	60,65 мг

Полиэтиленоксид**	57,0 мг
Хлорид натрия	25,0 мг
Высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil 200, Degussa)	1,0 мг
<u>Стеарат магния</u>	<u>0,6 мг</u>
Суммарно (Ядро)	160,0 мг

Оболочка

Ацетат целлюлозы	21,6 мг
Полиэтиленгликоль 3350	<u>2,4 мг</u>
	<u>24,00 мг</u>
Суммарно (осмотическая система высвобождения)	184,0 мг

80% соединения формулы (II) высвобождается примерно через 14 часов.

Профиль высвобождения соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 9 показан на фиг.20.

* Вязкость 5%-ного водного раствора (при 25 °С, вискозиметр Брукфилда, модель RVT, шпиндель № 1, частота вращения: 50 об/мин): 40-100 мПа·с (например POLYOX™ водорастворимая смола NF WSR N-80; фирмы Dow)

** Вязкость 1%-ного водного раствора (при 25 °С, вискозиметр Брукфилда, модель RVT, шпиндель № 2, частота вращения: 2 об/мин): 5000-8000 мПа·с (например POLYOX™ водорастворимая смола NF WSR коагулянт; фирмы Dow)

При необходимости на представленные осмотические системы высвобождения может быть нанесен лак. Для осмотических систем высвобождения 5, 6 и 7 был получен лак с представленным далее составом, и нанесен на осмотическую систему высвобождения в количестве 6 мг.

Лак

Поливиниловый спирт	2,4 мг
Полиэтиленгликоль 3350	1,212 мг
Тальк	0,888 мг
Диоксид титана	1,02 мг
Оксид железа желтый	0,2784 мг
Оксид железа красный	0,2016 мг
Суммарно (Лак)	6,0 мг

Специалисту в данной области известно, что количество лака можно регулировать, например, в зависимости от размера и поверхности осмотической системы высвобождения. Процентный состав компонентов лака при этом остается прежним.

Получение осмотических систем высвобождения 1 - 6:

Для получения слоя активного вещества соединение формулы (II) в микронизированной форме, гидроксипропилметилцеллюлозу (соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монографии „Hyromellose“; вязкость

5 мПа·с; измеренная в 2%-ном водном растворе, при 25 °С) и полиэтиленоксид (соответствующий Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография „Macrogols, High Molecular Mass“; вязкость от 40 до 100 мПа·с; измеренная в 5%-ном водном растворе, при 25 °С; POLYOX™ водорастворимая смола NF WSR N-80; фирмы Dow) смешивали в миксере. Указанную предварительную смесь просеивали, снова перемешивали и затем подвергали сухому гранулированию посредством валковой грануляции и в конце просеивали. Полученный гранулят смешивали с высокодисперсным оксидом кремния (соответствующим Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Silica, colloidal anhydrous“; диоксид кремния, Aerosil® 200). После добавления ранее просеянного стеарата магния (соответствующего Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Magnesium Stearate“) осуществляли окончательное перемешивание для получения готовой к прессованию смеси.

Для получения осмотического слоя оксид железа красный, гидроксипропилметилцеллюлозу (соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монографии „Hypromellose“; вязкость 5 мПа·с; измеренная в 2%-ном водном растворе, при 25 °С), полиэтиленоксид (соответствующий Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография „Macrogols, High Molecular Mass“; вязкость от 5000 до 8000 мПа·с; измеренная в 1% водном растворе, при 25 °С; POLYOX™ водорастворимая смола NF WSR коагулянт; фирмы Dow) и хлорид натрия (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Sodium Chloride“) смешивали в миксере. Указанную предварительную смесь подвергали сухому гранулированию и затем просеивали. После добавления ранее просеянного стеарата магния (соответствующего Ph. Eur. (выпуск 9)

монография „Magnesium Stearate“) осуществляли окончательное перемешивание для получения готовой к прессованию смеси.

Получение двухслойных таблеток осуществляли посредством таблетирования на прессе для двухслойного таблетирования. Сначала пресс для таблетирования настраивали на массу слоя активного вещества в таблетке (нижняя часть таблетки). Затем гранулы для осмотического слоя (верхняя часть таблетки) подавали на предварительно спрессованную нижнюю часть таблетки, чтобы получить соответствующую общую массу двухслойного ядра таблетки (диаметр приблизительно 8 мм).

Для получения оболочки ацетат целлюлозы (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Cellulose acetate“) растворяли в ацетоне. Водный раствор содержащий полиэтиленгликоль 3350 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Macrogols“; средняя молекулярная масса 3350 г/л) добавляли к раствору ацетата целлюлозы и перемешивали. Данный раствор напыляли на ядра двухслойных таблеток с помощью лакирующего устройства, подходящего для органических покрытий.

Отверстие с примерным размером (диаметром) 1 мм просверливали в оболочке со стороны слоя активного вещества, например, с помощью полуавтоматического сверлильного устройства. Дифференциация слоя активного вещества и осмотического слоя была возможна благодаря цвету. Слой активного вещества был от белого до слегка оранжевого. Осмотический слой был оранжево-красным из-за добавленного оксида железа.

При необходимости можно нанести лак, который, в свою очередь, может содержать необязательные вспомогательные вещества, такие как пигменты для окрашивания. Для этого поливиниловый спирт (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Poly(vinyl alcohol)“) и полиэтиленгликоль 3350 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Macrogols“; средняя молекулярная масса 3350 г/л) растворяли в воде при комнатной температуре и смешивали при перемешивании. При перемешивании поочередно добавляли тальк (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Talc“), диоксид титана (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Titanium dioxide“) и оксид железа (например CAS номер 1309-37-1 для оксида железа красного и CAS номер 51274-00-1 или 20344-49-4 для оксида железа желтого). Полученную суспензию лака наносят на ядра таблеток с помощью подходящего лакирующего устройства, например аппарата для нанесения гладкого покрытия (нем. Glatt-Coater). Такое лакирование проводилось на осмотических системах высвобождения 5 и 6.

Получение осмотической системы высвобождения 7:

Для получения слоя активного вещества соединение формулы (II) в микронизированной форме, гидроксипропилметилцеллюлозу (соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монографии „Hypromellose“; вязкость 5 мПа·с; измеренная в 2%-ном водном растворе, при 25 °C) и Kollidon VA 64 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Copovidone“) смешивали в миксере. Указанную предварительную смесь просеивали, снова перемешивали и затем подвергали сухому гранулированию

посредством валковой грануляции и в конце просеивали. Полученный гранулят смешивали с высокодисперсным оксидом кремния (соответствующим Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Silica, colloidal anhydrous“; диоксид кремния, Aerosil® 200). После добавления ранее просеянного стеарата магния (соответствующего Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Magnesium Stearate“) осуществляли окончательное перемешивание для получения готовой к прессованию смеси.

Для получения осмотического слоя оксид железа красный, гидроксипропилметилцеллюлозу (соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монографии „Hypromellose“; вязкость 5 мПа·с; измеренная в 2%-ном водном растворе, при 25 °C), полиэтиленоксид (соответствующий Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография „Macrogols, High Molecular Mass“; вязкость от 5000 до 8000 мПа·с; измеренная в 1% водном растворе, при 25 °C; POLYOX™ водорастворимая смола NF WSR N-80; фирмы Dow) и хлорид натрия (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Sodium Chloride“) смешивали в миксере.

Указанную предварительную смесь подвергали сухому гранулированию и затем просеивали. После добавления ранее просеянного стеарата магния (соответствующего Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Magnesium Stearate“) осуществляли окончательное перемешивание для получения готовой к прессованию смеси.

Получение двухслойных таблеток осуществляли посредством таблетирования на прессе для двухслойного таблетирования. Сначала

пресс для таблетирования настраивали на массу слоя активного вещества в таблетке (нижняя часть таблетки). Затем гранулы для осмотического слоя (верхняя часть таблетки) подавали на предварительно спрессованную нижнюю часть таблетки, чтобы получить соответствующую общую массу двухслойного ядра таблетки (диаметр приблизительно 8 мм).

Для получения оболочки ацетат целлюлозы (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Cellulose acetate“) растворяли в ацетоне. Водный раствор содержащий полиэтиленгликоль 3350 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Macrogols“; средняя молекулярная масса 3350 г/л) добавляли к раствору ацетата целлюлозы и перемешивали. Данный раствор напыляли на ядра двухслойных таблеток с помощью лакирующего устройства, подходящего для органических покрытий.

Отверстие с примерным размером (диаметром) 1 мм просверливали в оболочке со стороны слоя активного вещества с помощью полуавтоматического сверлильного устройства. Дифференциация слоя активного вещества и осмотического слоя была возможна благодаря цвету. Слой активного вещества был от белого до слегка оранжевого. Осмотический слой был оранжево-красным из-за добавленного оксида железа.

Затем осуществляли лакирование лаком, содержащим пигменты для окрашивания. Для этого поливиниловый спирт (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Poly(vinyl alcohol)“) и полиэтиленгликоль 3350 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Macrogols“; средняя

молекулярная масса 3350 г/л) растворяли в воде при комнатной температуре и смешивали при перемешивании. При перемешивании поочередно добавляли тальк (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Talc“), диоксид титана (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Titanium dioxide“) и оксид железа (например CAS номер 1309-37-1 для оксида железа красного и CAS номер 51274-00-1 или 20344-49-4 для оксида железа желтого). В качестве альтернативы можно суспендировать в воде готовый лак того же состава. Полученную водную суспензию лака напыляли на ядра таблеток в подходящем лакирующем устройстве.

Получение осмотической системы высвобождения 8:

Соединение формулы (II) в микронизированной форме, ксантан («Xanthan FN стандартный, пищевого качества» (производства Jungbunzlauer Ladenburg GmbH) соответствующий Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография «Xanthan gum», Kollidon VA 64 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Crovidone“), хлорид натрия (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Sodium Chloride“), бикарбонат натрия и натрийкарбоксиметилкрахмал (Explotab) смешивали в миксере (предварительная смесь). Гидроксипропилметилцеллюлозу (соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монографии „Hydromellose“; вязкость 3 мПа·с; измеренная в 2%-ном водном растворе, при 25 °C) растворяли в воде (жидкость для гранулирования).

Предварительную смесь подавали в гранулятор с псевдоожиженным слоем и гранулировали с жидкостью для гранулирования в псевдоожиженном слое. Затем гранулят сушили в псевдоожиженном слое. Просушенный и просеянный гранулят с высокодисперсным оксидом кремния (соответствующим Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Silica, colloidal anhydrous“; диоксид кремния, Aerosil® 200) смешивали. После добавления ранее просеянного стеарата магния (соответствующего Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Magnesium Stearate“) осуществляли окончательное перемешивание для получения готовой к прессованию смеси.

Таблетирование осуществляли с диаметром таблетки примерно 9 мм и пределом прочности таблетки примерно 50-60 Н.

Для получения оболочки ацетат целлюлозы (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Cellulose acetate“) растворяли в ацетоне. Водный раствор содержащий полиэтиленгликоль 3350 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Macrogols“; средняя молекулярная масса 3350 г/л) добавляли к раствору ацетата целлюлозы и перемешивали. Данный раствор напыляли на ядра таблеток с помощью лакирующего устройства, подходящего для органических покрытий.

Отверстие с примерным размером (диаметром) 1 мм просверливали в оболочке с помощью полуавтоматического сверлильного устройства.

Получение осмотической системы высвобождения 9:

Для получения ядра таблетки соединение формулы (II) в микронизированной форме, гидроксипропилметилцеллюлозу (соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монографии „Hyromellose“; вязкость 5 мПа·с; измеренная в 2%-ном водном растворе, при 25 °С), хлорид натрия (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Sodium Chloride“) и полиэтиленоксид смешивали в миксере. Указанную предварительную смесь просеивали, снова перемешивали и затем смешивали с высокодисперсным оксидом кремния (соответствующим Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Silica, colloidal anhydrous“; диоксид кремния, Aerosil® 200). После добавления ранее просеянного стеарата магния (соответствующего Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Magnesium Stearate“) осуществляли окончательное перемешивание для получения готовой к прессованию смеси. В качестве альтернативы предварительную смесь можно подвергнуть сухому гранулированию посредством валковой грануляции и в конце просеять.

Таблетирование осуществляли с диаметром таблетки примерно 8 мм и пределом прочности таблетки примерно 80-110 Н.

Для получения оболочки ацетат целлюлозы (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Cellulose acetate“) растворяли в ацетоне. Водный раствор содержащий полиэтиленгликоль 3350 (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Macrogols“; средняя молекулярная масса 3350 г/л) добавляли к раствору ацетата целлюлозы и перемешивали. Данный

раствор напыляли на ядра таблеток с помощью лакирующего устройства, подходящего для органических покрытий.

Отверстие с примерным размером (диаметром) 1 мм просверливали в оболочке с помощью, например, полуавтоматического сверлильного устройства.

Если не указано более подробно, вещества, используемые для получения осмотических систем высвобождения, обозначают известные специалисту в данной области под указанным названием фармацевтические вспомогательные вещества, и отвечают, если они приведены в одной из фармакопей, соответствующим требованиям фармакопейных монографий европейской (Ph. Eur 9), американской (USP 41 и NF 36) и/или японской (JP, 17-е издание) фармакопей.

Характеристики высвобождения

Высвобождение активного вещества из таблеток определяли методом фармакопеи США USP 39 (глава <711> Растворение) с использованием аппарата 2 (тест с мешалкой (Paddle Test)). Для определения скорости высвобождения в каждый сосуд для высвобождения USP-аппарата 2 помещали таблетку, и после отфильтровывания нерастворенных компонентов определяли с помощью ВЭЖХ количество перешедшего в раствор активного вещества. В качестве высвобождающей среды использовали фосфатный буфер с pH 6,8 без добавления поверхностно-активного вещества, и лопастная мешалка USP-аппарата 2 имела

скорость вращения 100 оборотов в минуту. Если не указано иное, определяли скорость высвобождения по крайней мере шести испытательных образцов. В каждом случае приводится среднее значение высвобожденного количества активного вещества.

На фиг. 12 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 1 в зависимости от времени.

На фиг. 13 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 2 в зависимости от времени.

На фиг. 14 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 3 в зависимости от времени.

На фиг. 15 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 4 в зависимости от времени.

На фиг. 16 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 5 в зависимости от времени.

На фиг. 17 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 6 в зависимости от времени.

На фиг. 18 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 7 в зависимости от времени.

На фиг. 19 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 8 в зависимости от времени.

На фиг. 20 показано процентное высвобождение соединения формулы (II) из осмотической системы высвобождения 9 в зависимости от времени.

Термоаналитические исследования бинарных физических смесей

Чтобы продемонстрировать совместимость в термоаналитических исследованиях, соединения формулы (II) и (I) с гидрофильными набухающими полимерами помещали в равных частях в ступку и измельчали с помощью пестика до однородной порошковой смеси (смешивание при растирании в соотношении 1 : 1, бинарная смесь). В качестве гидрофильного набухающего полимера исследовали полиэтиленоксид (соответствующий Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография „Macrogols, High Molecular Mass“; вязкость от 40 до 100 мПа·с; измеренная в 5%-ном водном растворе, при 25 °C; POLYOX TM водорастворимая смола NF WSR N-80; фирмы Dow), ксантан („Xanthan FN стандартный, пищевого качества“ производства Jungbunzlauer Ladenburg GmbH), соответствующий Ph. Eur. (Выпуск 9) Монография «Xanthan gum», сополимер винилпирролидона и винилацетата (Kollidon VA 64) (соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Copovidone“, поливинилпирролидон (PVP 25), соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Povidone“, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (Eudragit® L100), соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Methacrylic acid – Methyl Methacrylate Copolymer (1:1)“, сополимер метакриловой кислоты и

метилметакрилата (Eudragit® RL PO), соответствующий Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Ammonio Methacrylate Copolymer (TYPE A)“, гидроксипропилцеллюлозу (HPC LM Nisso), соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Hydroxypopylcellulose“, и полиакриловую кислоту (соответствующую Ph. Eur. (выпуск 9) монография „Carbomers“; Маркировка: *Polyacrylic acid, MW 1,080,000, aver. MN 135,000*; фирмы Acros Organics).

Физические смеси, а также соответствующие индивидуальные компоненты подвергали термоаналитическому исследованию. Термограммы регистрировали на динамическом дифференциальном калориметре (DSC, англ. *differential scanning calorimeter*). Для этого в каждом случае нагревали примерно 5 мг образца в алюминиевом тигле в атмосфере азота (50 мл/мин) при скорости нагрева 10 К/мин до конечной температуры плавления соответствующего соединения.

На фиг. 1 показана термограмма соединения формулы (I), полиэтиленоксида и бинарной смеси соединения формулы (I) с полиэтиленоксидом.

На фиг.2 показана термограмма соединения формулы (II), полиэтиленоксида и бинарной смеси соединения формулы (II) с полиэтиленоксидом.

На фиг. 3 показана термограмма соединения формулы (II), ксантана и бинарной смеси соединения формулы (II) с ксантаном.

На фиг. 4 показана термограмма соединения формулы (II), сополимера винилпирролидона и винилацетата и бинарной смеси соединения формулы (II) с сополимером винилпирролидона и винилацетата.

На фиг. 5 показана термограмма соединения формулы (II), PVP25 и бинарной смеси соединения формулы (II) с PVP25.

На фиг. 6 показана термограмма соединения формулы (II), HPC LM и бинарной смеси соединения формулы (II) с HPC LC.

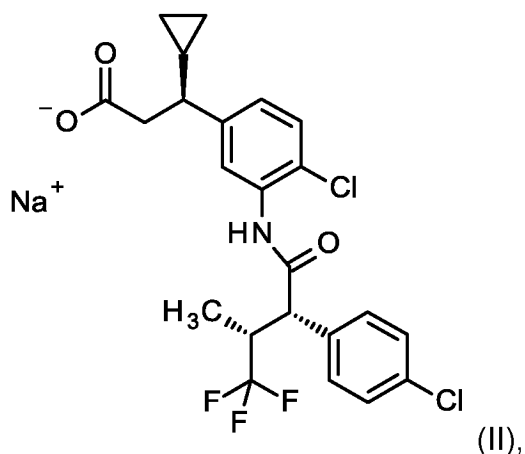
На фиг. 7 показана термограмма соединения формулы (II), Eudragit L100 и бинарной смеси соединения формулы (II) с Eudragit L100.

На фиг. 8 показана термограмма соединения формулы (II), Eudragit RL PO и бинарной смеси соединения формулы (II) с Eudragit RL PO.

На фиг. 9 показана термограмма соединения формулы (II), полиакриловой кислоты и бинарной смеси соединения формулы (II) с полиакриловой кислотой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Осмотическая система высвобождения состоящая из ядра и оболочки, причем оболочка состоит из водопроницаемого материала, непроницаемого для компонентов ядра, и имеет по меньшей мере одно отверстие, а ядро содержит (3S)-3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино}фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия формулы (II)



- и по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер.
- Осмотическая система высвобождения по п.1, причем ядро включает двухкамерную систему, состоящую из слоя активного вещества и осмотического слоя.
 - Осмотическая система высвобождения по п. 2, причем слой активного вещества содержит

- от 1 % масс. до 50 % масс. соединения формулы (II),
- от 20 % масс. до 99 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера,

при необходимости по меньшей мере одну осмотически активную добавку и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

и осмотический слой содержит

- от 40 % масс. до 90 % масс. по меньшей мере одного гидрофильного набухающего полимера,
- от 10 % масс. до 60 % масс. осмотически активной добавки,

и при необходимости по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

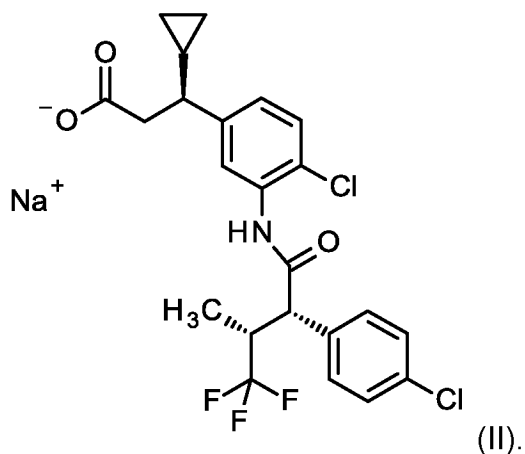
4. Осмотическая система высвобождения по одному из пп. 1 - 3, причем по меньшей мере один гидрофильный набухающий полимер представляет собой полиэтиленоксид.
5. Способ получения осмотической системы высвобождения по одному из пп. 1 - 4, отличающийся тем, что компоненты ядра смешивают друг с другом, гранулируют и таблетируют, полученное таким образом ядро покрывают оболочкой, а оболочку затем снабжают

одним или несколькими отверстиями, подходящими для выхода соединения формулы (II).

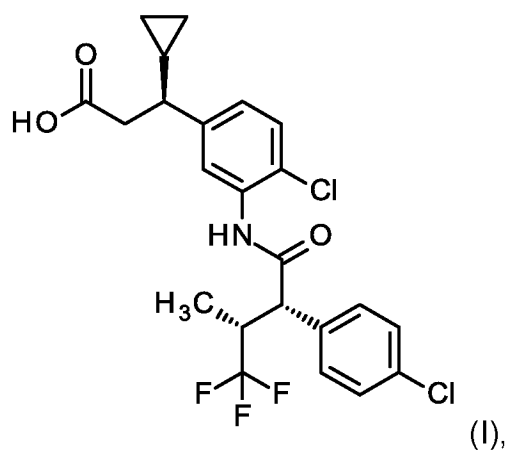
6. Способ получения осмотической системы высвобождения по одному из пп. 2 - 4, отличающийся тем, что

- смешивают компоненты слоя активного вещества и гранулируют, и
- смешивают компоненты осмотического слоя и гранулируют,
- затем оба гранулята прессуют в двухслойную таблетку на прессе для двухслойного таблетирования,
- полученное таким образом ядро покрывают оболочкой, а
- оболочку со стороны активного вещества снабжают одним или несколькими отверстиями.

7. (3S)-3-(4-Хлор-3-{{[(2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноил]амино}фенил)-3-циклопропилпропаноат натрия формулы (II)



8. Соединение формулы (II) по п. 7 в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма указанного соединения имеет максимумы пиков 2 тета-угла при 8,1; 17,2; 18,8; 22,3; 22,6°.
9. Соединение формулы (II) по одному из пп. 7 или 8 в кристаллической форме модификации 1, отличающееся тем, что ИК-спектр указанного соединения имеет максимумы полос при 3381, 1691, 1565, 1524, 1419 см^{-1} .
10. Получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации 1 по одному из пп. 8 или 9, отличающееся тем, что соединение формулы (I)



находящееся в растворенном состоянии в полярном и апротонном растворителе, смешивают с основанием, выбранным из списка, состоящего из гидроксида натрия или стерически затрудненного

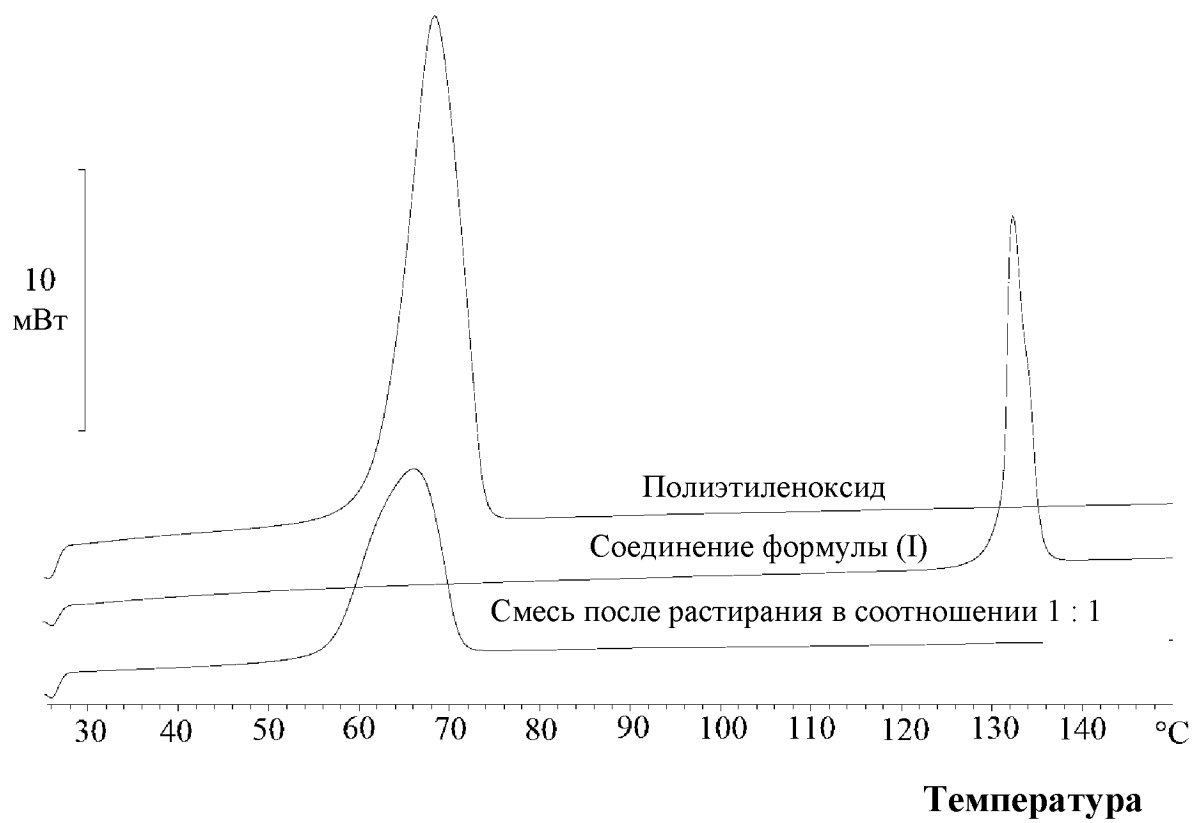
алкоголята натрия, и после перемешивания выделяют осажденное твердое вещество и сушат.

11. Соединение по одному из пп. 7 - 9 для лечения и/или профилактики заболеваний.
12. Соединение по одному из пп. 7 - 9 для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD), сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатии, гипертонии и атеросклероза, легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (PH), офтальмологических заболеваний, в частности непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) и диабетического макулярного отека (DME), заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, заболеваний костей, в частности несовершенного остеогенеза, тромбозов и тромбоэмболических заболеваний, мышечных дистрофий, ишемий, сосудистых заболеваний, нарушения микроциркуляции, фиброзных заболеваний, в частности системного склероза, воспалительных заболеваний и заболеваний обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

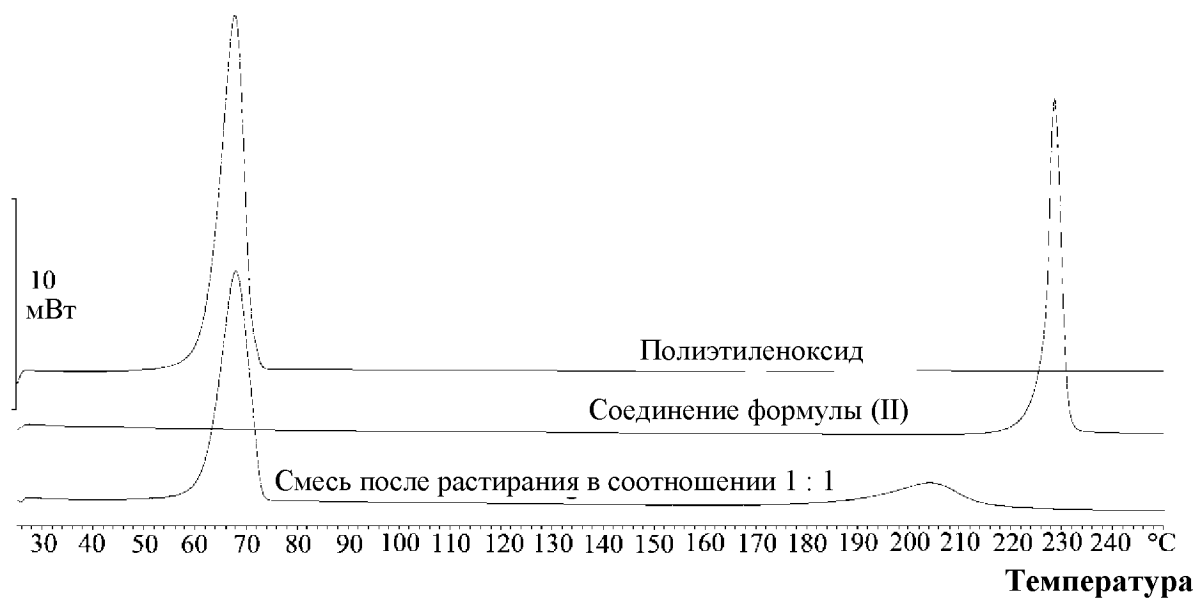
13. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 7-9, в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, выбранными из группы, состоящей из органических нитратов, доноров NO, ингибиторов цГМФ-ФДЭ, стимуляторов гуанилатциклазы, антитромботически действующих средств, средств, снижающих артериальное давление, антагонистов MR, агонистов IP-рецепторов, противовоспалительных активных веществ, средств против деменции, противодиабетических средств, активных веществ, изменяющие метаболизм липидов, а также активных веществ для лечения заболеваний костей и мышц.
14. Осмотическая система высвобождения по одному из пп. 1 - 4 для лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD), сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатии, гипертонии и атеросклероза, легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (PH), офтальмологических заболеваний, в частности непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) и диабетического макулярного отека (DME), заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, заболеваний костей, в частности несовершенного остеогенеза, тромбоэмболических заболеваний, мышечных дистрофий, ишемий, сосудистых заболеваний, нарушения микроциркуляции, фиброзных

заболеваний, в частности системного склероза, воспалительных заболеваний и заболеваний обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета.

15. Способ лечения и/или профилактики почечных и сердечно-почечных заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности (CKD) и диабетической болезни почек (DKD), сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности (HFrEF и HFpEF), инфаркта миокарда, стенокардии, кардиомиопатии, гипертонии и атеросклероза, легочных и сердечно-легочных заболеваний, в частности легочной гипертензии (PH), офтальмологических заболеваний, в частности непролиферативной диабетической ретинопатии (NPDR) и диабетического макулярного отека (DME), заболеваний центральной нервной системы, в частности деменции, заболеваний костей, в частности несовершенного остеогенеза, тромбозов, сосудистых заболеваний, мышечных дистрофий, ишемий, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения микроциркуляции, фиброзных заболеваний, в частности системного склероза, воспалительных заболеваний и заболеваний обмена веществ, в частности метаболического синдрома, дислипидемии и диабета у людей и животных, посредством введения эффективного количества соединения, как определено в одном из пп. 7 - 9, или осмотической системы высвобождения, как определено в одном из пп. 1 - 4.



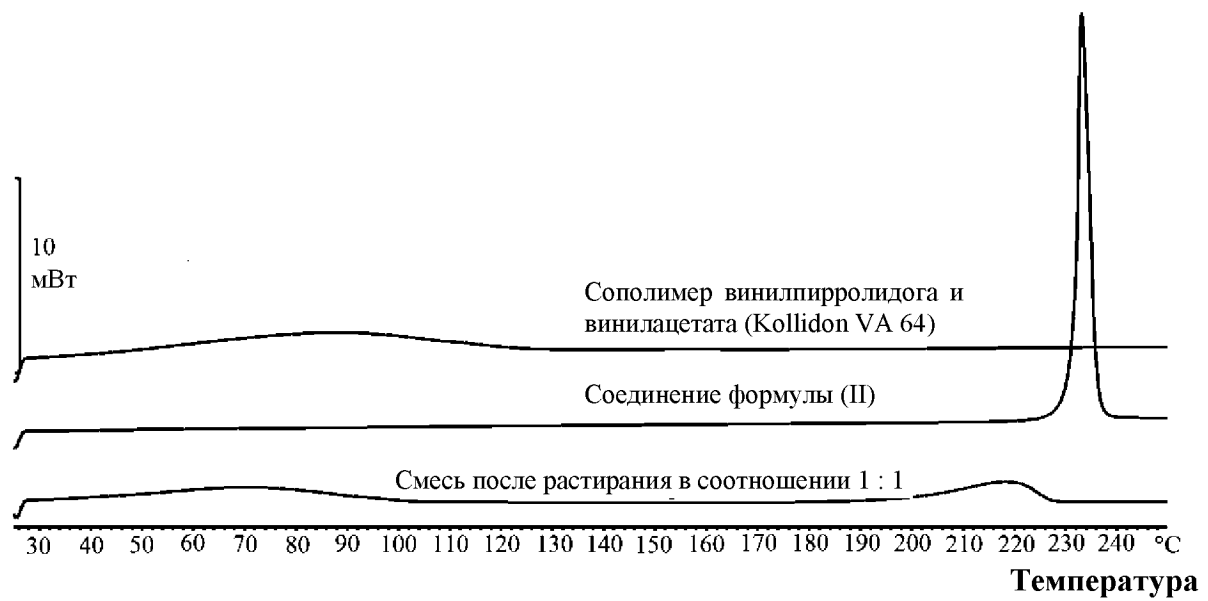
Фиг. 1



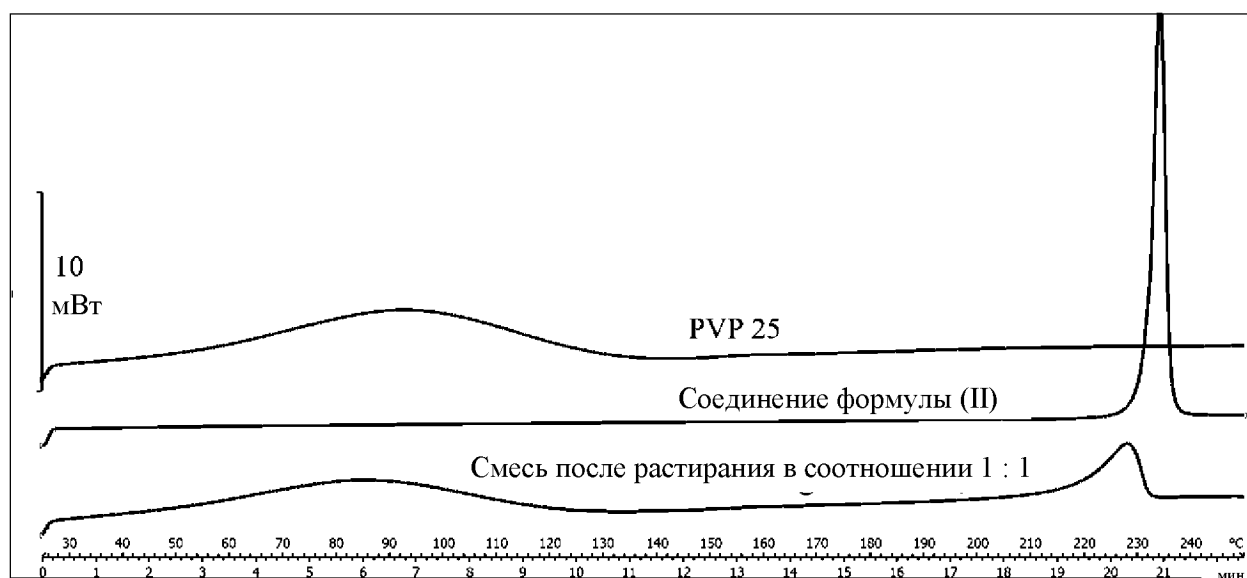
Фиг. 2



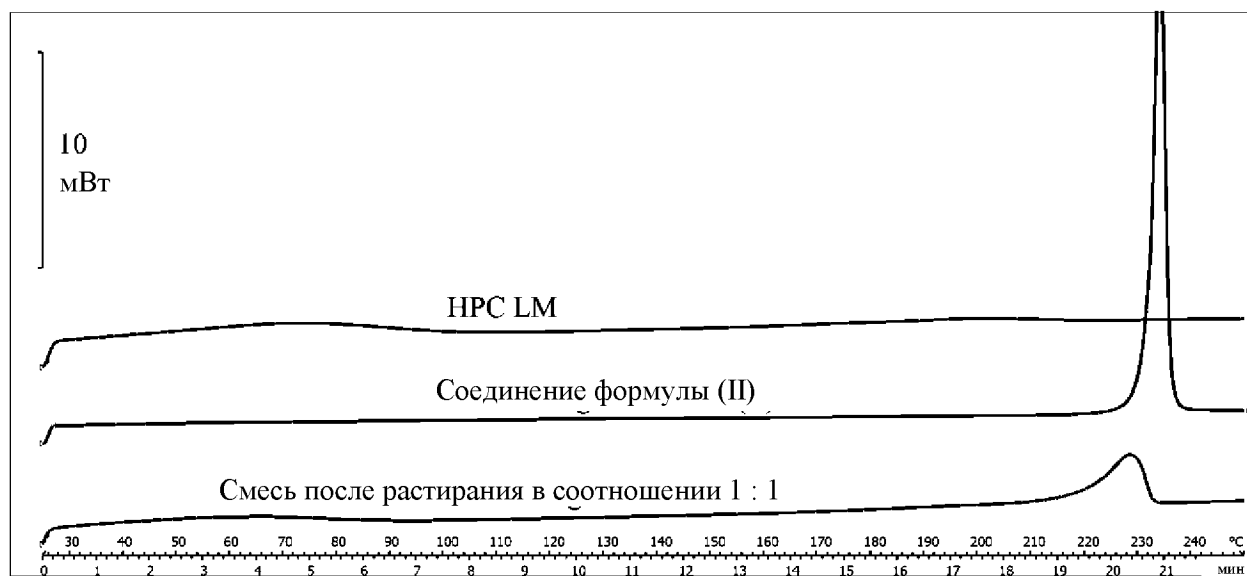
Фиг. 3



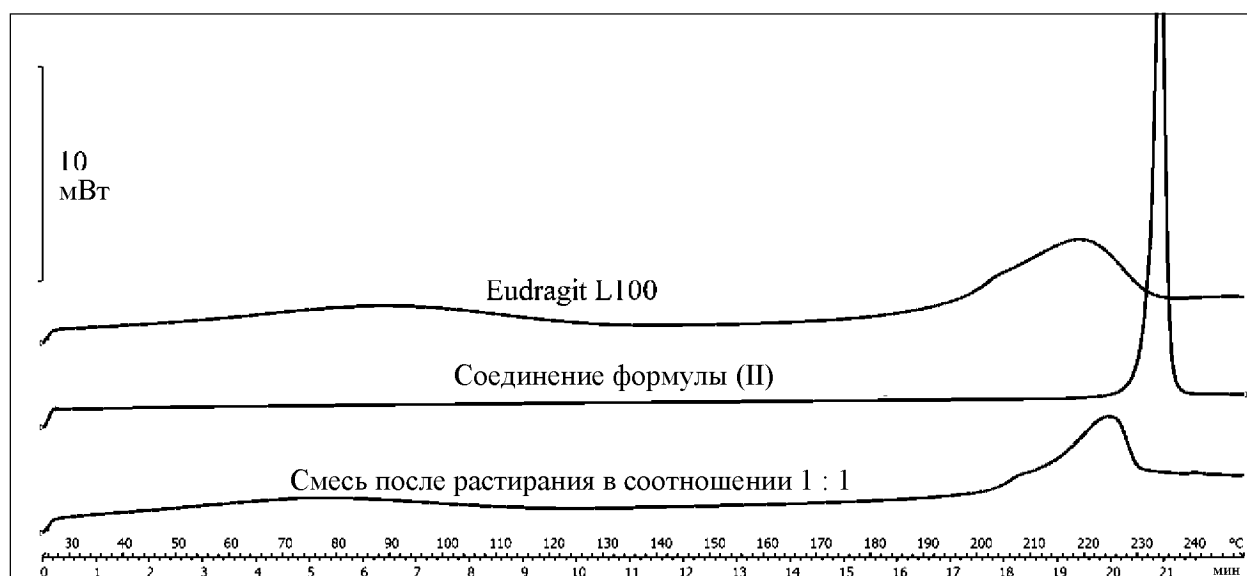
Фиг. 4



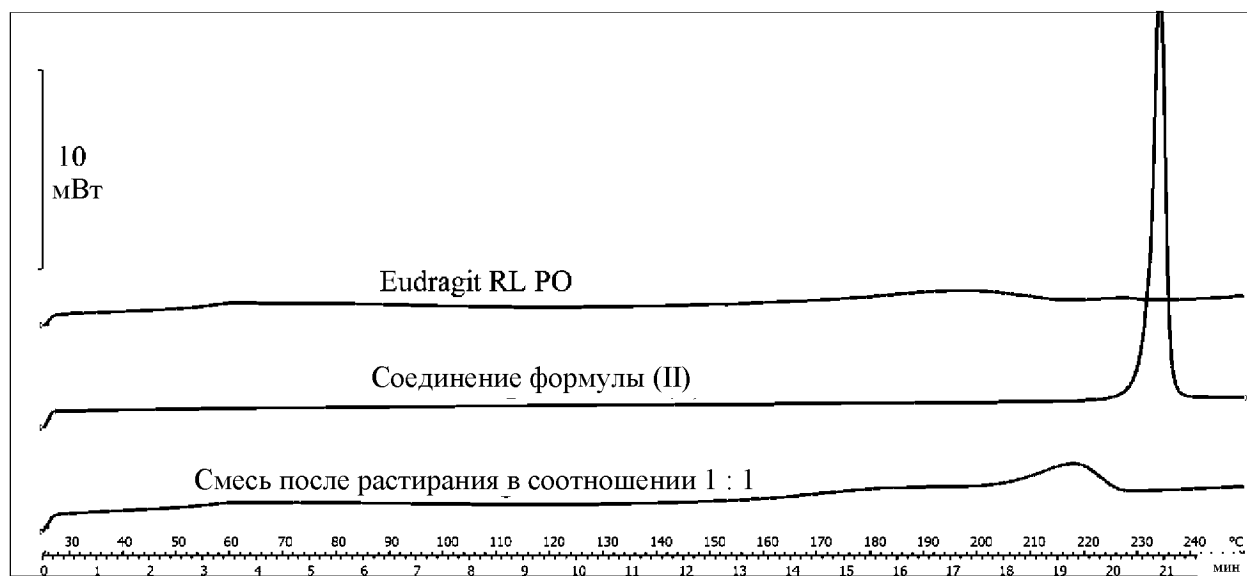
Фиг. 5



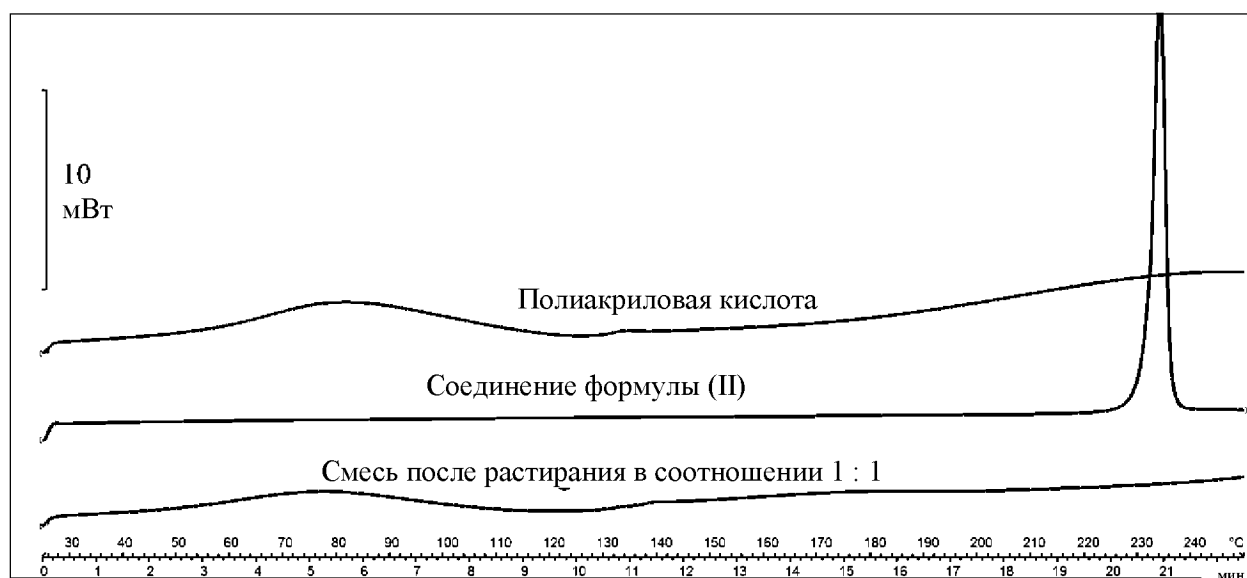
Фиг. 6



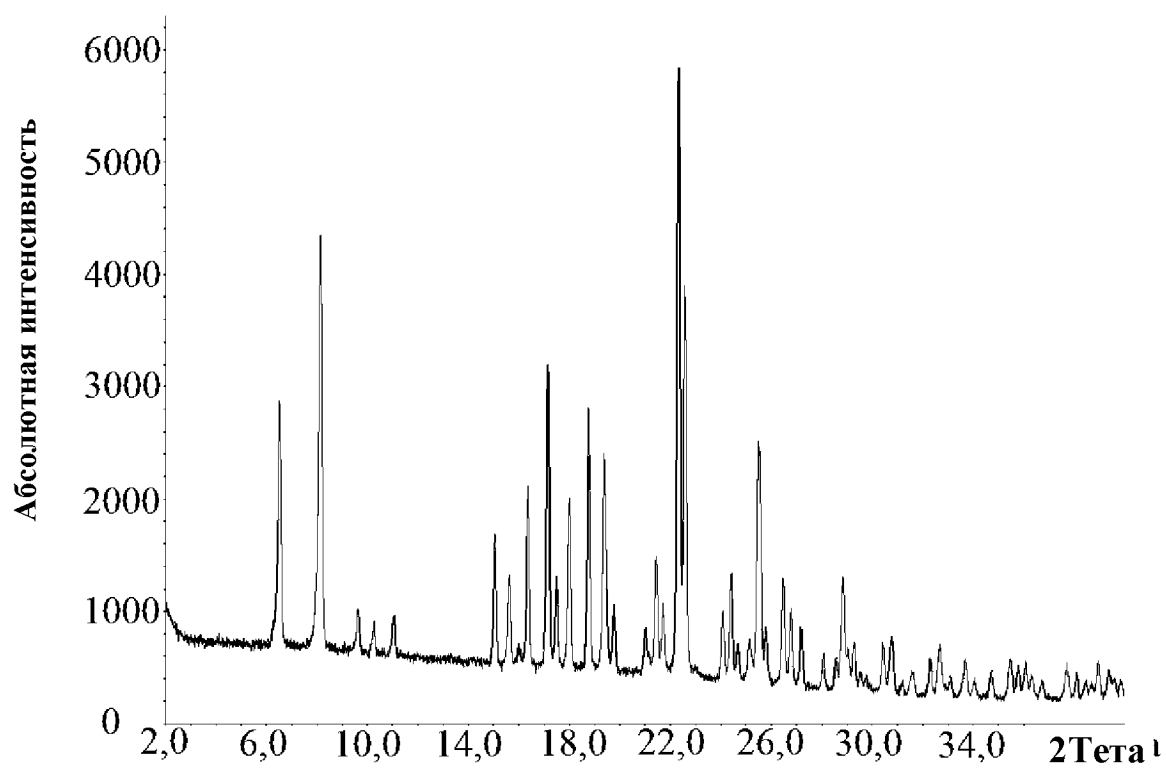
Фиг. 7



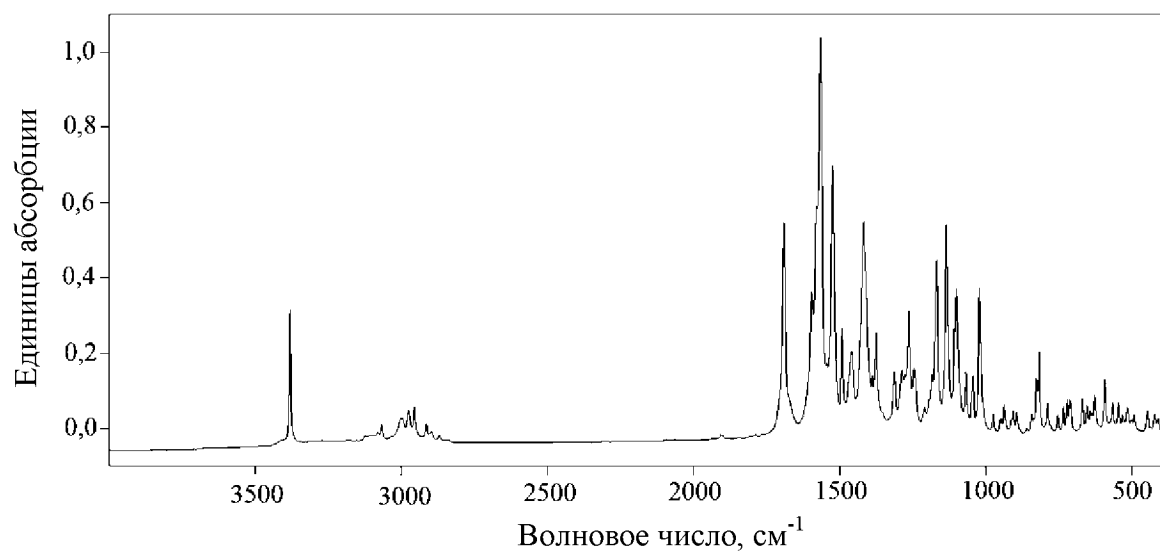
Фиг. 8



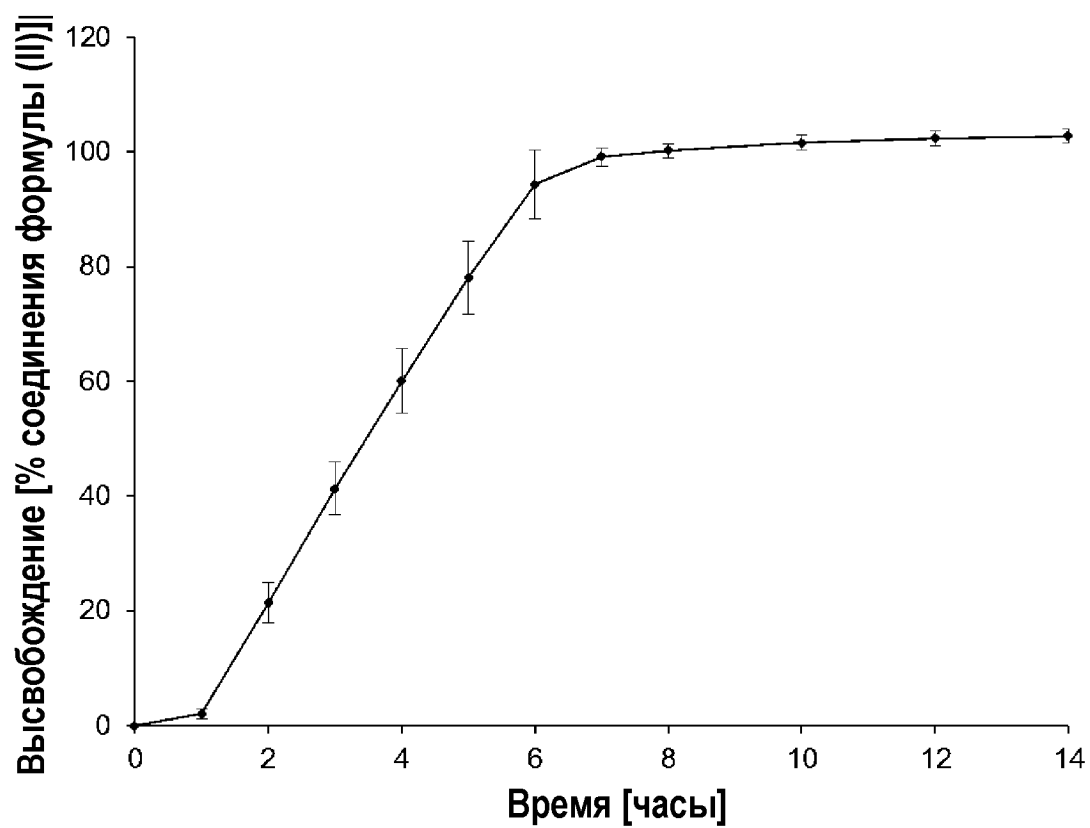
Фиг. 9



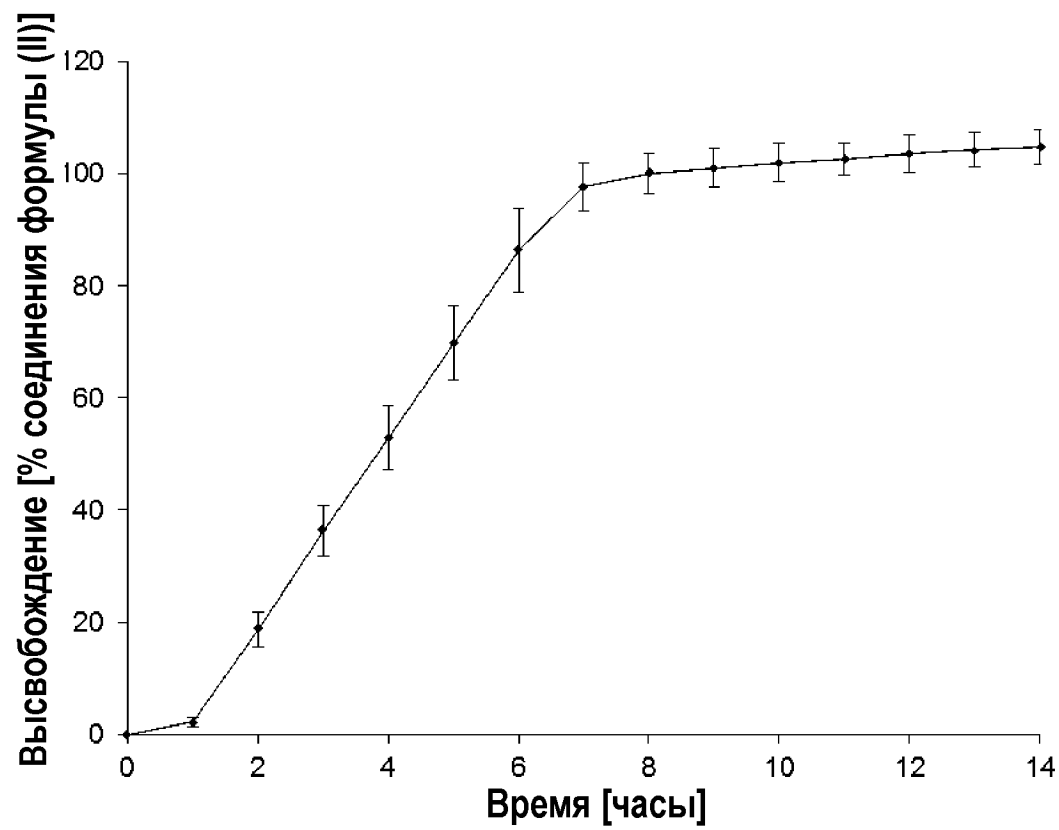
Фиг. 10



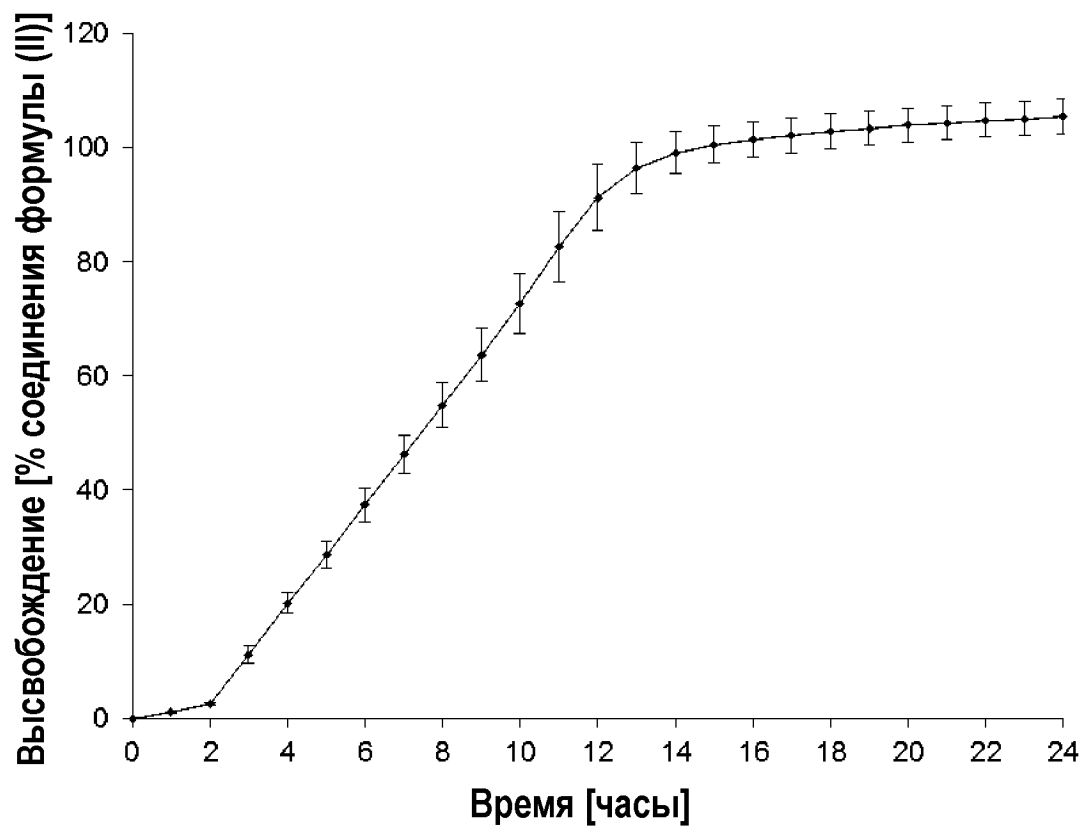
Фиг. 11



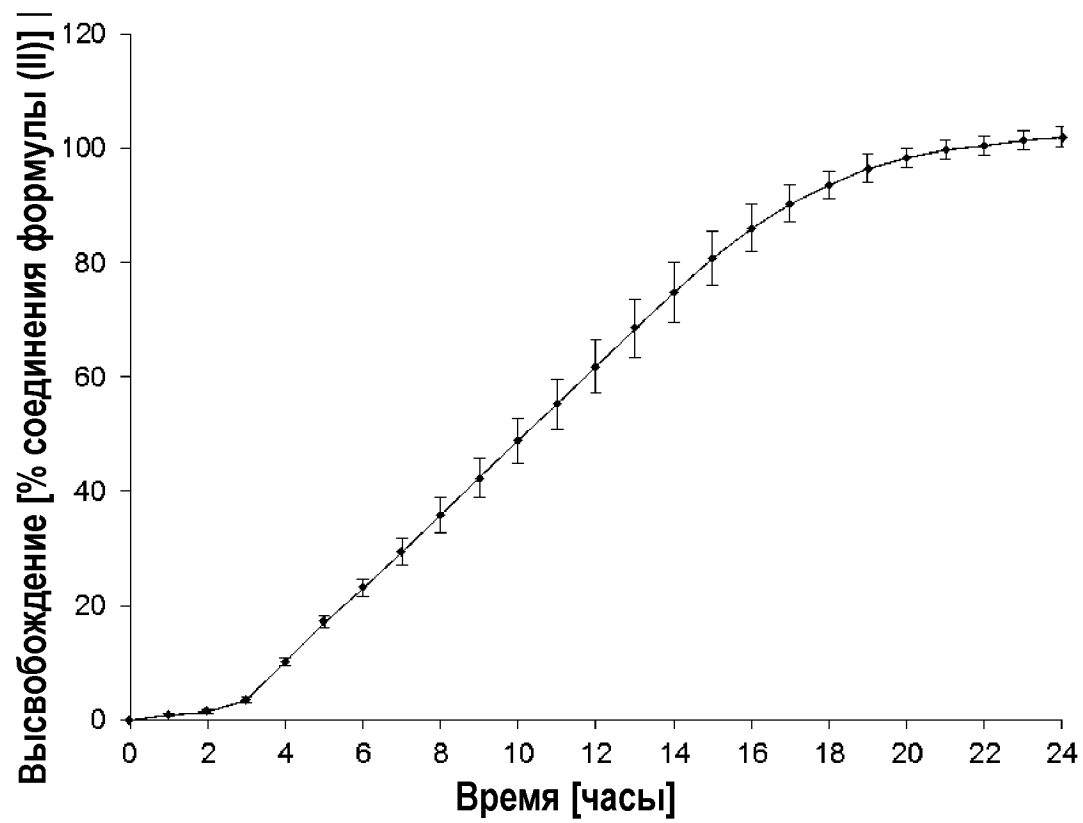
Фиг. 12



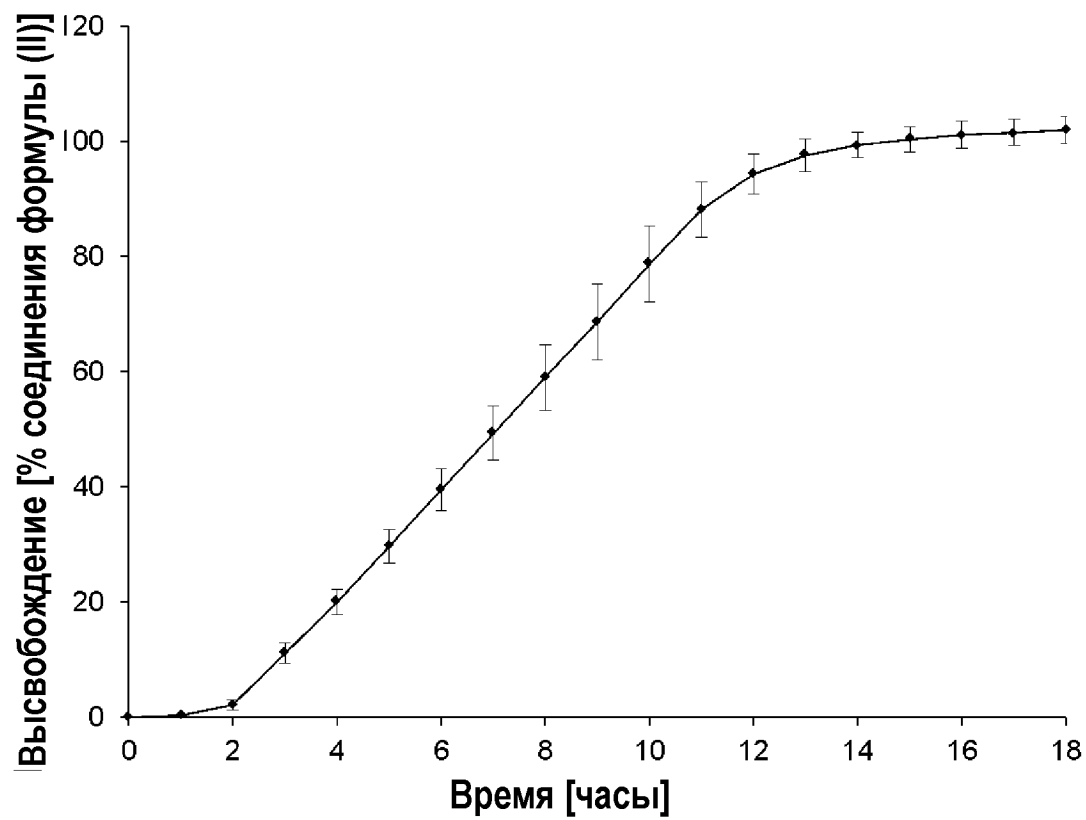
Фиг. 13



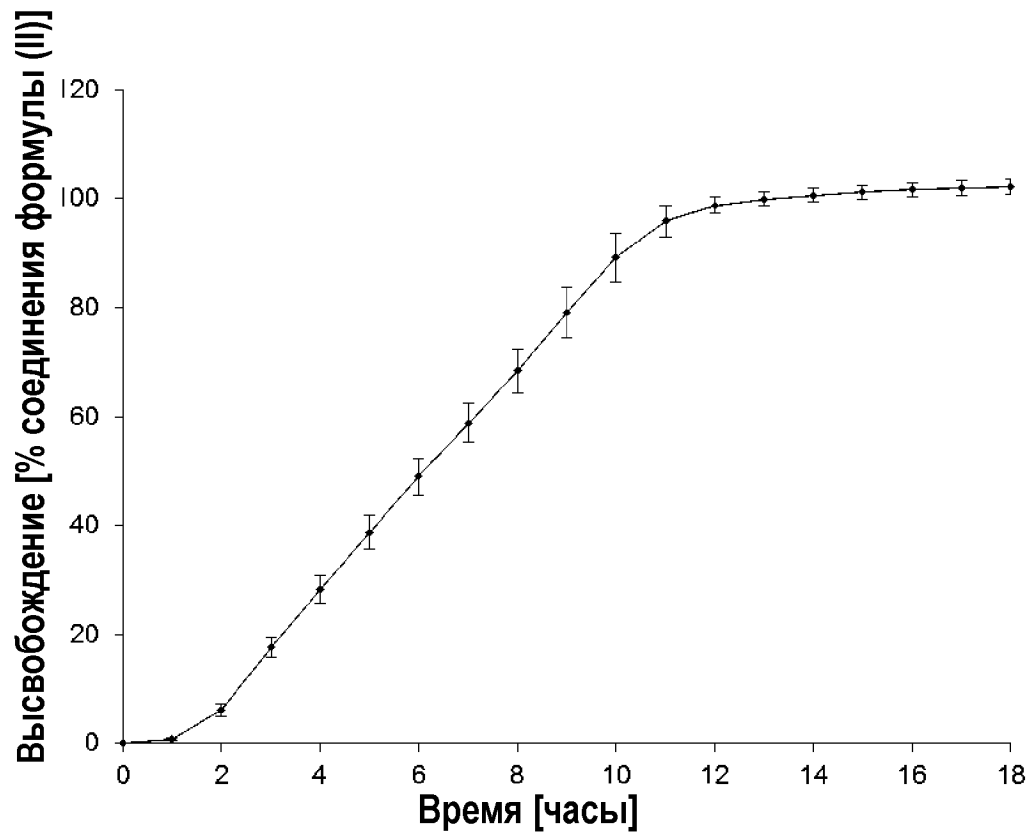
Фиг. 14



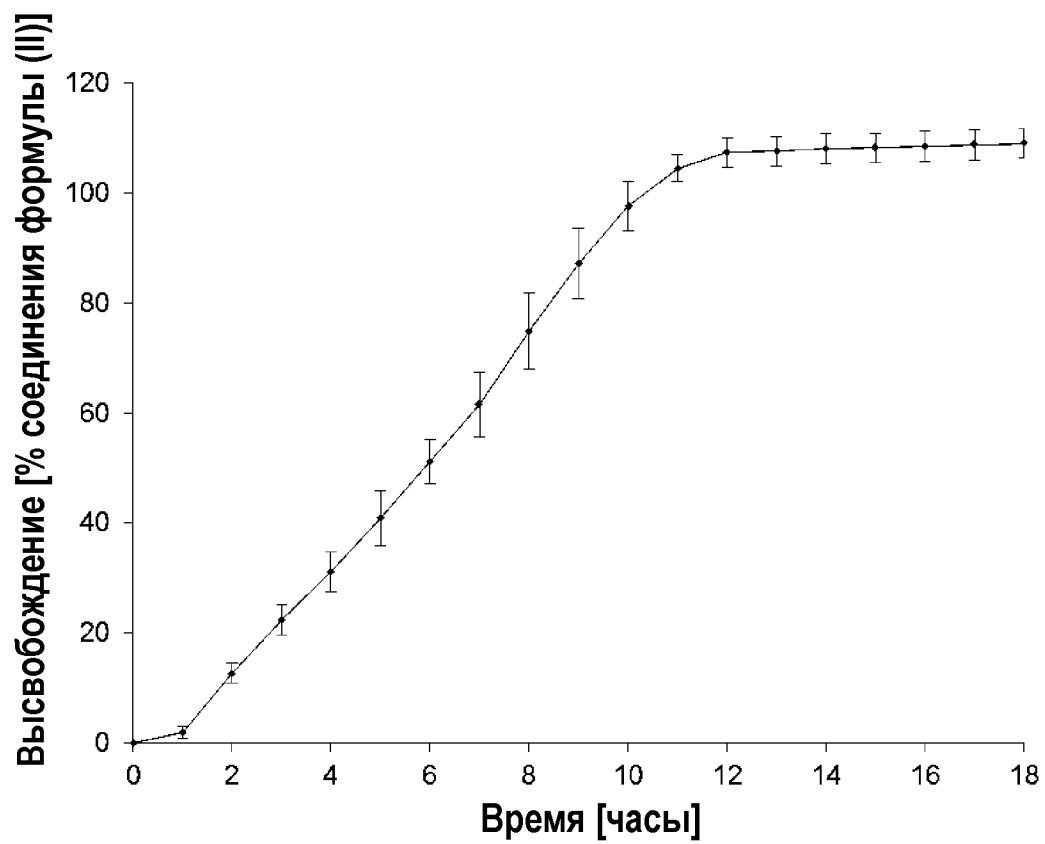
Фиг. 15



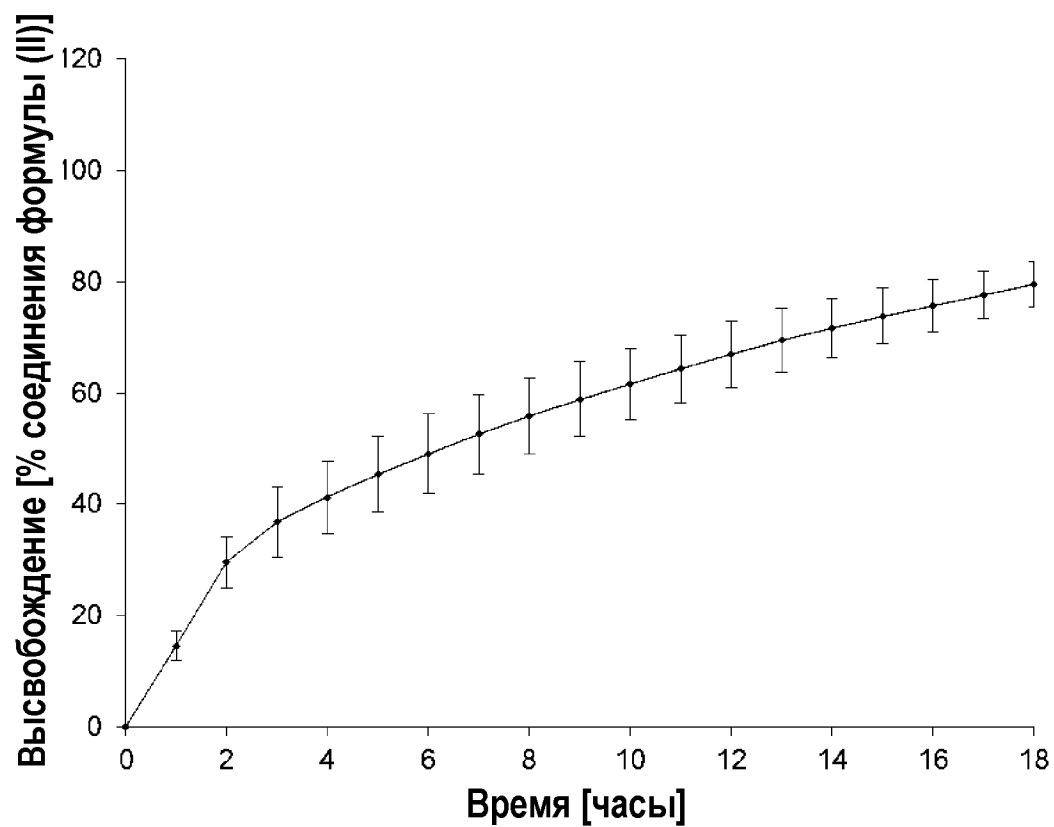
Фиг. 16



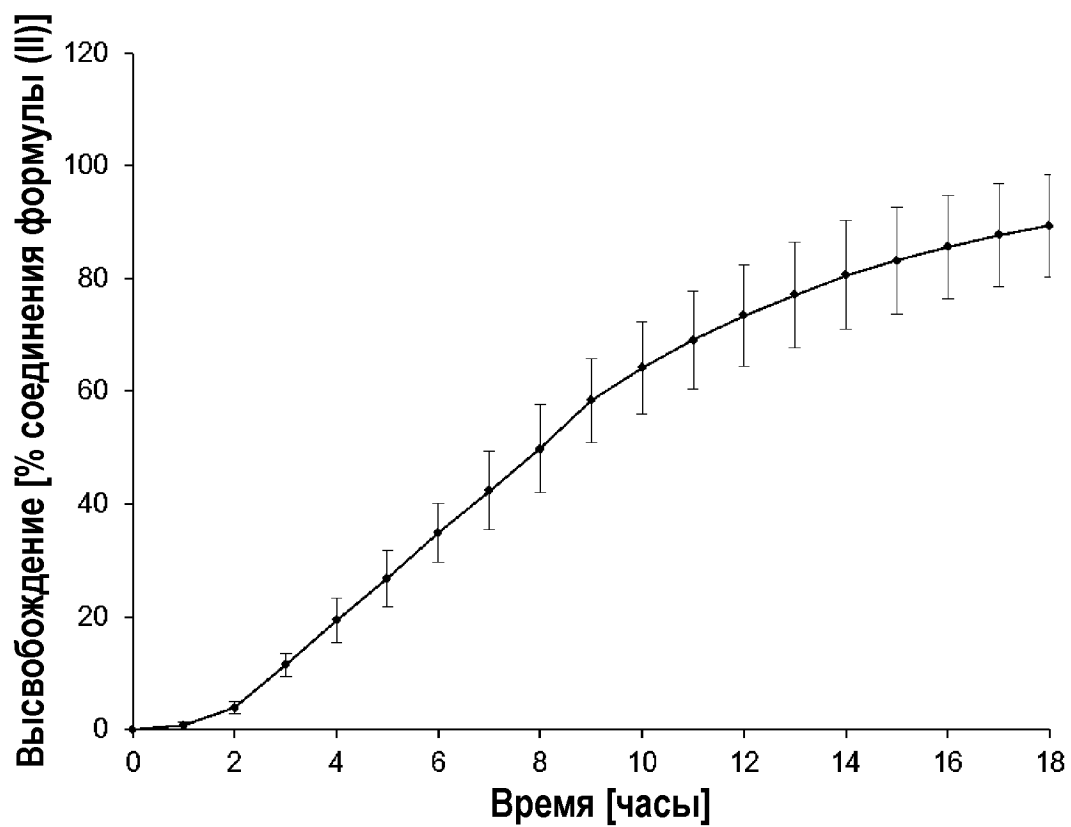
Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20