

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190552 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.06.18

(22) Дата подачи заявки  
2019.09.11

(51) Int. Cl. C07C 59/70 (2006.01)  
A61K 31/192 (2006.01)  
A61K 38/28 (2006.01)  
C07C 51/43 (2006.01)

---

(54) ЭРБУМИНОВАЯ СОЛЬ ТРЕПРОСТИНИЛА

---

(31) 62/732,799

(32) 2018.09.18

(33) US

(86) PCT/US2019/050632

(87) WO 2020/060823 2020.03.26

(71) Заявитель:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Ремик Дэвид Майкл (US)

(74) Представитель:

Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова  
М.Ю., Лебедев В.В., Строкова О.В.  
(RU)

---

(57) Предложена новая соль трепростинила и способы ее получения и применения.

---

A1

202190552

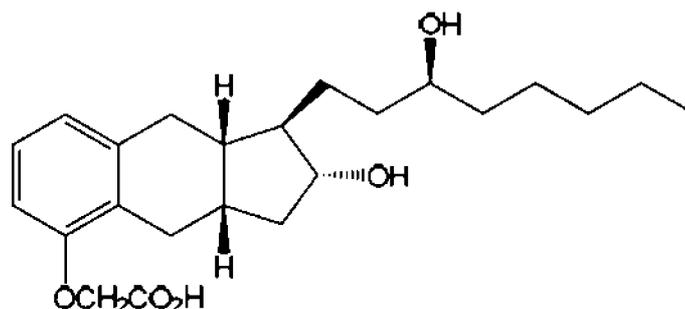
202190552

A1

## ЭРБУМИНОВАЯ СОЛЬ ТРЕПРОСТИНИЛА

В настоящем изобретении предложена новая соль трепростинила и её кристаллические формы.

- 5 Трепростинил (№ CAS 81846-19-7), химическое наименование которого (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-2-гидрокси-1-[(3S)-3-гидроксиоктил]-1H-бенз[f]инден-5-ил]окси]уксусная кислота имеет следующую формулу:



Он имеет молекулярную массу 390,5 и молекулярную формулу C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>.

- 10 Трепростинил является активным ингредиентом в препаратах Remodulin®, Tyvaso® и Orenitran™, которые показаны для лечения легочной артериальной гипертензии для уменьшения симптомов, связанных с физической нагрузкой (Remodulin®), и для улучшения способности к выполнению физических упражнений (Tyvaso® и Orenitran™). Tyvaso® и Orenitran™ представляют собой ингаляционную и пероральную лекарственные формы, соответственно, а Remodulin® показан для подкожного или
- 15 внутривенного применения в виде непрерывной инфузии.

Одобренные в настоящее время составы включают трепростинил в форме натриевой соли и свободной кислоты, но физическая и химическая стабильность этих форм трепростинила чувствительны к условиям, в которых они испытываются, хранятся и

20 используются, особенно с точки зрения термостабильности и гигроскопичности, и, таким образом, для них требуются специальные процессы и оборудование, включая жесткий контроль температуры и влажности.

Таким образом, существует потребность в улучшенных формах трепростинила с улучшенными характеристиками, не требующих такого жесткого контроля параметров

25 окружающей среды.

Ранее предпринимались попытки создания улучшенных форм трепростинила. Например, в патенте США № 8252839 предложена диэтаноломиновая соль трепростинила и указано, что описанные в нем соединения обладают повышенной пероральной биодоступностью для форм свободной кислоты или солевых

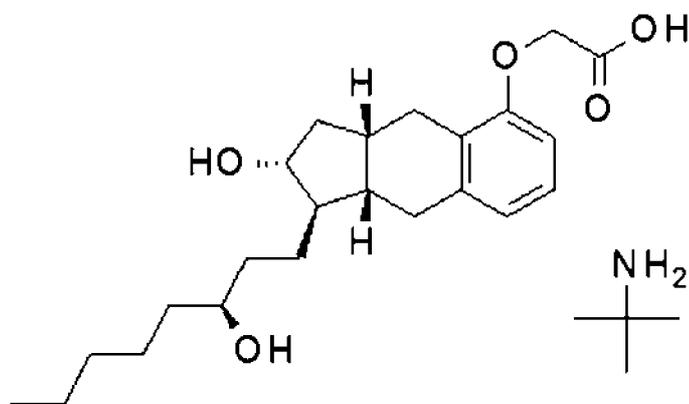
30 форм. Аналогичным образом, в патенте США № 8350079 предложена моногидратная

форма трепростинила, полученная из соли диэтанолamina, которая, как утверждается, обеспечивает повышенную стабильность при комнатной температуре. Наконец, в патенте США № 9701611 предложены соли трепростинила с металлами групп IA или IIIA и указано, что такие соли обладают повышенной растворимостью.

5 Тем не менее, сохраняется потребность в новых формах трепростинила с улучшенными физическими свойствами, которые при обращении, хранении и применении в лаборатории и/или производственных условиях не требуют чрезмерного контроля параметров окружающей среды.

10 Из-за чувствительности свободной кислоты и натриевой соли — двух наиболее распространенных физических форм трепростинила — к параметрам окружающей среды были предприняты усилия по поиску формы трепростинила с улучшенными физическими свойствами. Было обнаружено, что эрбуминовая соль трепростинила обладает неожиданно улучшенными физическими свойствами, включая пониженную чувствительность к влаге и улучшенную термическую стабильность. Повышенная термическая стабильность соли  
15 эрбумина обеспечивает улучшенные характеристики в условиях сушки и упрощает транспортировку, хранение и анализ.

В одном из аспектов в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила, имеющая следующую структуру:



20 В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила в кристаллической форме, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (РПД), полученной от источника излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ), содержащей пики при  $5,1^\circ$  и по меньшей мере при одном из углов  $10,2^\circ$ ,  $20,5^\circ$  и  $6,8^\circ$  с допуском для углов дифракции в  $0,2^\circ$ .

25 В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила в кристаллической форме, характеризующаяся дифрактограммой РПД, полученной от источника излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ),

содержащей пики при  $5,1^\circ$  и при каждом из углов  $10,2^\circ$ ,  $20,5^\circ$  и  $6,8^\circ$  с допуском для углов дифракции в  $0,2^\circ$ .

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила в кристаллической форме, характеризующейся  
5 дифрактограммой РПД, полученной от источника излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ), содержащей пики при  $5,1^\circ$ ,  $10,2^\circ$ ,  $20,5^\circ$ ,  $6,8^\circ$  и по меньшей мере одном из углов  $13,7^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $19,6^\circ$  и  $21,5^\circ$  с допуском для углов дифракции в  $0,2^\circ$ .

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложена эрбуминовая соль трепростинила в кристаллической форме, характеризующейся  
10 дифрактограммой РПД, полученной от источника излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ), содержащей пики при  $5,1^\circ$ ,  $10,2^\circ$ ,  $20,5^\circ$ ,  $6,8^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $19,6^\circ$  и  $21,5^\circ$  с допуском для углов дифракции в  $0,2^\circ$ .

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила и  
15 по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный фармакологически активный ингредиент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный ингредиент с фармакологической  
20 активностью представляет собой инсулин. В некоторых вариантах осуществления инсулин представляет собой инсулин лизпро.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики гипергликемии у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции,  
25 содержащей любую из вышеописанных эрбуминовых солей трепростинила и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель, а также инсулин.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики гипертонии у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение  
30 фармацевтически эффективного количества любой из вышеописанных эрбуминовых солей трепростинила.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение любой из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила для лечения или профилактики гипертонии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение любой из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила для получения лекарственного средства для лечения или профилактики гипертонии.

5 В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение любой из описанных выше эрбуминовых солей трепростинила в качестве эталонного образца для определения активности трепростинила в композиции, содержащей трепростинил.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения эрбуминовой соли трепростинила согласно любому из описанных выше вариантов осуществления, включающий:

- 10
- a) приведение трепростинила в форме свободной кислоты в контакт с антирастворителем с получением суспензии;
  - b) приведение указанной суспензии в контакт с раствором, содержащим трет-бутиламин (эрбумин); и
  - c) выделение полученной твердой эрбуминовой соли трепростинила.

15 ФИГ. 1: Наложение термограмм трепростинил эрбумина, полученных с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

20 ФИГ. 2: Наложение термограмм трепростинила в форме свободной кислоты, полученных с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

ФИГ. 3: Изотерма динамической сорбции / резорбции паров эрбуминовой соли трепростинила.

ФИГ. 4. Изотерма динамической сорбции / резорбции паров натриевой соли трепростинила.

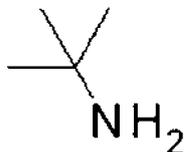
25 Как отмечалось выше, трепростинил является одобренным действующим веществом в нескольких препаратах, одобренных для лечения легочной артериальной гипертонии. Также было описано применение трепростинила в других терапевтических областях, включая улучшение функции почек (см. патент США № 7199157), лечение ишемических поражений (см. патент США № 8765813), лечение нейропатических

30 диабетических язв стопы (см. патент США № 8563614), лечение интерстициальной болезни лёгких и астмы (заявка на патент США №2014018431), а также лечение васкулопатии (см. заявку на патент США №2014193379).

35 Также отмечалось, что трепростинил способен ускорять профиль времени действия инсулина (см. патент США № 9439952). При использовании в данном документе термин «инсулин» относится к человеческому инсулину, бычьему инсулину, свиному инсулину

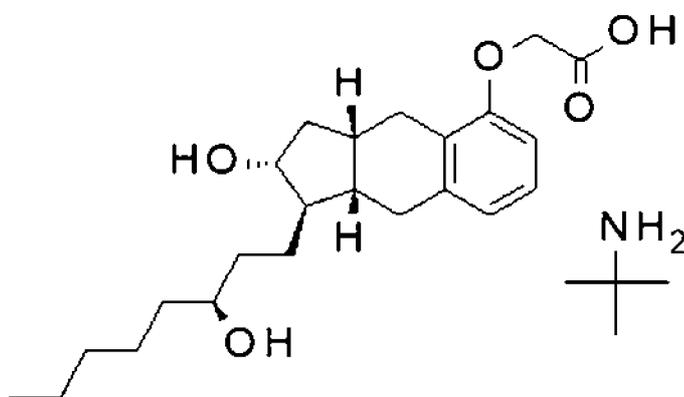
или любому его аналогу или производному, включая быстродействующие аналоги инсулина - инсулин лизпро, инсулин аспарт и инсулин глулизин.

Эрбумин (номер CAS 107133-36-8), который также называют трет-бутиламином, имеет формулу  $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$ , молярную массу 73,14 и следующую структуру:



5

Эрбуминовая соль трепростинила согласно настоящему изобретению имеет следующую структуру:



10 Следует понимать, что эрбуминовая соль трепростинила согласно настоящему изобретению может подходить для применения в любом из вышеописанных контекстов.

Кроме того, ввиду ее пониженной чувствительности к влаге эрбуминовая соль трепростинила согласно настоящему изобретению также может подходить в качестве эталонного образца для применения при анализе образца, содержащего любую форму трепростинила.

15

#### ПРИМЕРЫ

#### **Получение 2-[[[(1R,2R,3aS,9aS)-2-гидрокси-1-[(3S)-3-гидроксиоктил]-2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-1H-циклопента [g] нафталин-5-ил] окси] уксусной кислоты трет-бутиламин (трепростинила эрбумин)**

20 Трепростинил в форме свободной кислоты (100 мг) добавляли к ацетону (2 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Суспензию нагревали до 50 °С. В отдельном сосуде трет-бутиламин (26 мг, 1,4 эквив.) смешивали с ацетоном (1 мл). По каплям добавляли раствор основания, суспензия переходила в раствор на несколько минут, после чего снова образовывалась суспензия. Добавляли ацетон (1 мл) и продолжали

перемешивание в течение 2 часов. Смесь перемешивали и охлаждали на протяжении ночи. Путем вакуумного фильтрования через бумажный фильтр Whatman выделяли белое твердое вещество. Полученный осадок белого твердого вещества сушили на воздухе с получением 99 мг (выход 83 %) указанного в заголовке соединения.

5

### **Рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД) кристаллического трепростинила эрбумина**

Дифрактограммы РПД кристаллических твердых веществ снимали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником излучения  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ) и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от  $4$  до  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,008^\circ 2\theta$  и скоростью сканирования  $0,5$  с/шаг и с дивергенцией  $0,6$  мм, фиксированной противорассеивающей щелью  $5,28$  мм и щелью детектора  $9,5$  мм. Сухой порошок упаковывали в кварцевую кювету и гладкую поверхность получали с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллической формы снимали при температуре и относительной влажности окружающей среды. В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности дифракционных пиков могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и структура кристалла. Если присутствует влияние предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но характерные положения пиков полиморфа остаются неизменными. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии также хорошо известно, что для любой данной формы кристалла угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков смещаются из-за изменения температуры или влажности, при которой анализируется образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае изменчивость положения пика в  $\pm 0,2$   $2\theta$  учитывает эти потенциальные изменения, не мешая однозначной идентификации указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основе любой уникальной комбинации отличительных пиков (в единицах  $^\circ 2\theta$ ), как правило, более выраженных пиков. Дифрактограммы кристаллической формы, полученные при температуре и относительной влажности окружающей среды, корректировали по стандартным пикам NIST 675 при  $8,853$  и  $26,774^\circ 2\theta$ .

Полученный образец кристаллической эрбуминовой соли анализировали с помощью РПД как описано выше и охарактеризовали с помощью дифрактограммы РПД, содержащей дифракционные пики, представленные ниже в таблице 1, и, в частности, содержащей пики

35

при 5,1° в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 10,2°, 20,5° и 6,8°; с допуском для углов дифракции в 0,2°.

5 **Таблица 1:** Пики дифрактограммы РПД кристаллического трепростинил эрбумина

Пик	Угол ( $^{\circ}2\theta$ ) +/- 0,2 $^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	5,1	100
2	6,8	36,8
3	10,2	55,7
4	13,7	34,3
5	14,5	18,1
6	16,3	17,2
7	18,7	15,2
8	19,6	18,8
9	20,5	42,8
10	21,5	17,2

#### **Термическая характеристика трепростинила в форме эрбуминовой соли и свободной кислоты**

Термостабильность образцов эрбуминовой трепростинила соли, приготовленных как описано выше, и трепростинила в форме свободной кислоты, приобретенных у  
10 компании-поставщика, анализировали с помощью термогравиметрического анализа (ТГА), выполненного на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments TGA-Q5000 и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), которую выполняли на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Q2000.

На фигурах 1 (эрбуминовая соль) и 2 (свободная кислота) показаны наложения  
15 термограмм ТГА при 25–225 °С и термограмм ДСК при 25–300 °С. Данные ТГА показывают, что потеря веса при 25–100 °С составила 0,2318 % для эрбуминовой соли и 1,090 % при 26–70 °С для свободной кислоты. Данные ДСК для эрбуминовой соли показывают одно эндотермическое событие (вероятно, плавление или разложение), начинающееся при 143,73 °С, и три эндотермических события (71,17 °С, 95,57 °С и 125,15  
20 °С) для свободной кислоты, которые, вероятно, соответствует гидрату вместе по меньшей мере с двумя безводными кристаллическими формами. Данные термических характеристик показывают, что эрбуминовая соль имеет улучшенную термическую

стабильность по сравнению со свободной кислотой и термически стабильна по меньшей мере до 100 °С.

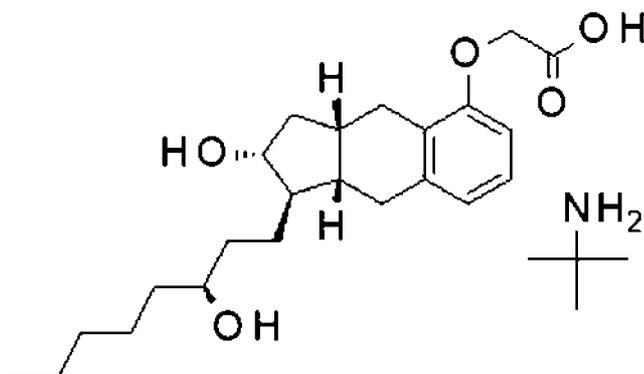
### **Гигроскопичность эрбуминовой и натриевой солей трепростинила**

5 Анализ гигроскопичности эрбуминовой соли трепростинила, полученной как описано выше, и натриевой соли трепростинила, приобретенной у компании-поставщика, проводили на сорбционном анализаторе TA Instruments Q5000SA. Профили гигроскопичности формируются на высушенных образцах при 25 °С, при увеличении относительной влажности на 5 % до 95 % и последующем снижении с 5 %-ными  
10 интервалами до 5 % относительной влажности. Образцы уравнивают при каждом приращении до тех пор, пока изменение в процентах от массы образца не станет  $< 0,0100$  в течение 5 минут.

Изотермы динамической сорбции / десорбции паров представлены на фигурах 3 (эрбуминовая соль) и 4 (натриевая соль). Что касается натриевой соли, при относительной  
15 влажности 80 % образец имеет увеличение веса на 25 %, что классифицируется как очень гигроскопичное, и после адсорбции десорбция воды не начинается пока относительная влажность не снизится до 45 %. Анализ методом РПД проводили как описано выше на образцах, собранных в различных точках процесса адсорбции / десорбции, и полученные  
20 данные показывают изменение кристаллической формы, когда натриевая соль подвергается воздействию высокой относительной влажности, с последующим необратимым переходом в аморфное или слабокристаллическое состояние при возвращении к низкой относительной влажности. С другой стороны, неожиданно для эрбуминовой соли при относительной  
25 влажности 80 % увеличение веса образца составляет  $< 0,2$  %, что характеризуется как от негигроскопичного до малогигроскопичного (как определено в European Pharmacopoeia Online, 9<sup>th</sup> edition, monograph 5.11, хотя экспериментальные условия отличаются от описанных в ней). Проводили анализ методом РПД, который не показал изменения физической формы с точки зрения аморфизации, как это было видно для натриевой соли. Эти данные подтверждают неожиданное отсутствие гигроскопичности у эрбуминовой соли, что позволяет улучшить условия хранения и контроль активности в условиях  
30 окружающей среды. Таким образом, данные по термической сорбции и сорбции влаги неожиданно показали, что эрбуминовая соль имеет значительно улучшенную физическую стабильность по сравнению со свободной кислотой и натриевой солью.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эрбуминовая соль трепростинила, имеющая следующую структуру:



2. Эрбуминовая соль трепростинила по п. 1 в кристаллической форме, характеризующейся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной от источника излучения  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ), содержащей пики при  $5,1^\circ$  и по меньшей мере при одном из углов  $10,2^\circ$ ,  $20,5^\circ$  и  $6,8^\circ$  с допуском для углов дифракции в  $0,2^\circ$ .
3. Эрбуминовая соль трепростинила по п. 2, отличающаяся тем, что указанная дифрактограмма содержит пики при каждом из углов  $10,2^\circ$ ,  $20,5^\circ$  и  $6,8^\circ$  с допуском для углов дифракции в  $0,2^\circ$ .
4. Эрбуминовая соль трепростинила по п. 3, отличающаяся тем, что дифрактограмма дополнительно содержит пики по меньшей мере при одном из следующих углов:  $13,7^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $19,6^\circ$  и  $21,5^\circ$  с допуском для углов дифракции в  $0,2^\circ$ .
5. Эрбуминовая соль трепростинила по п. 4, отличающаяся тем, что дифрактограмма дополнительно содержит пики при каждом из углов  $13,7^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $19,6^\circ$  и  $21,5^\circ$  с допуском для углов дифракции  $0,2^\circ$ .
6. Фармацевтическая композиция, содержащая эрбуминовую соль трепростинила по любому из пп. 1-4 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.
7. Фармацевтическая композиция по п. 5, дополнительно содержащая дополнительное вещество с фармакологической активностью.
8. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что дополнительное вещество с фармакологической активностью представляет собой инсулин.
9. Фармацевтическая композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанный инсулин представляет собой инсулин лизпро.

10. Способ лечения или профилактики гипергликемии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 8.

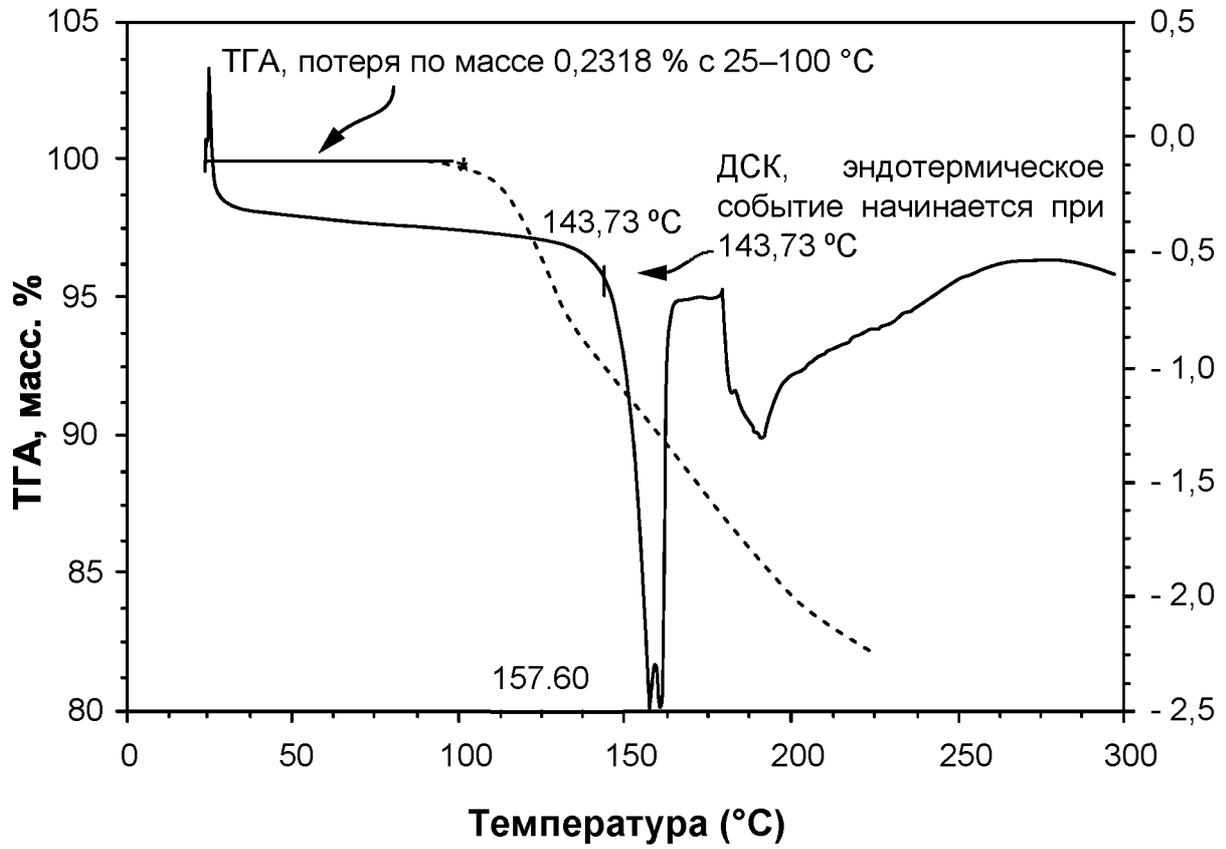
5 11. Способ лечения или профилактики гипертонии у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение фармацевтически эффективного количества эрбуминовой соли трепростинила по любому из пп. 1-5.

12. Применение эрбуминовой соли трепростинила по любому из пп. 1-5 в качестве эталонного образца для определения активности трепростинила в композиции, содержащей трепростинил.

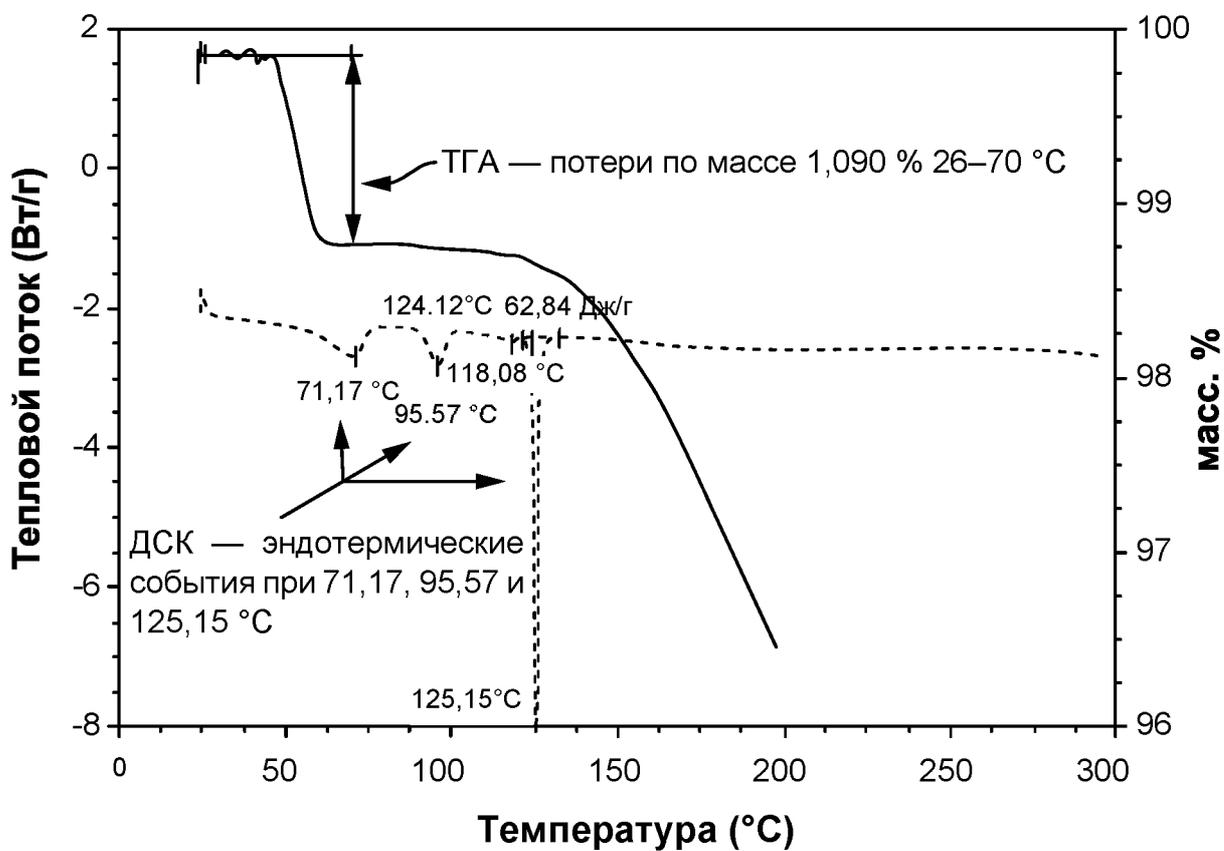
10 13. Способ получения эрбуминовой соли трепростинила по любому из пп. 1-5, включающий:

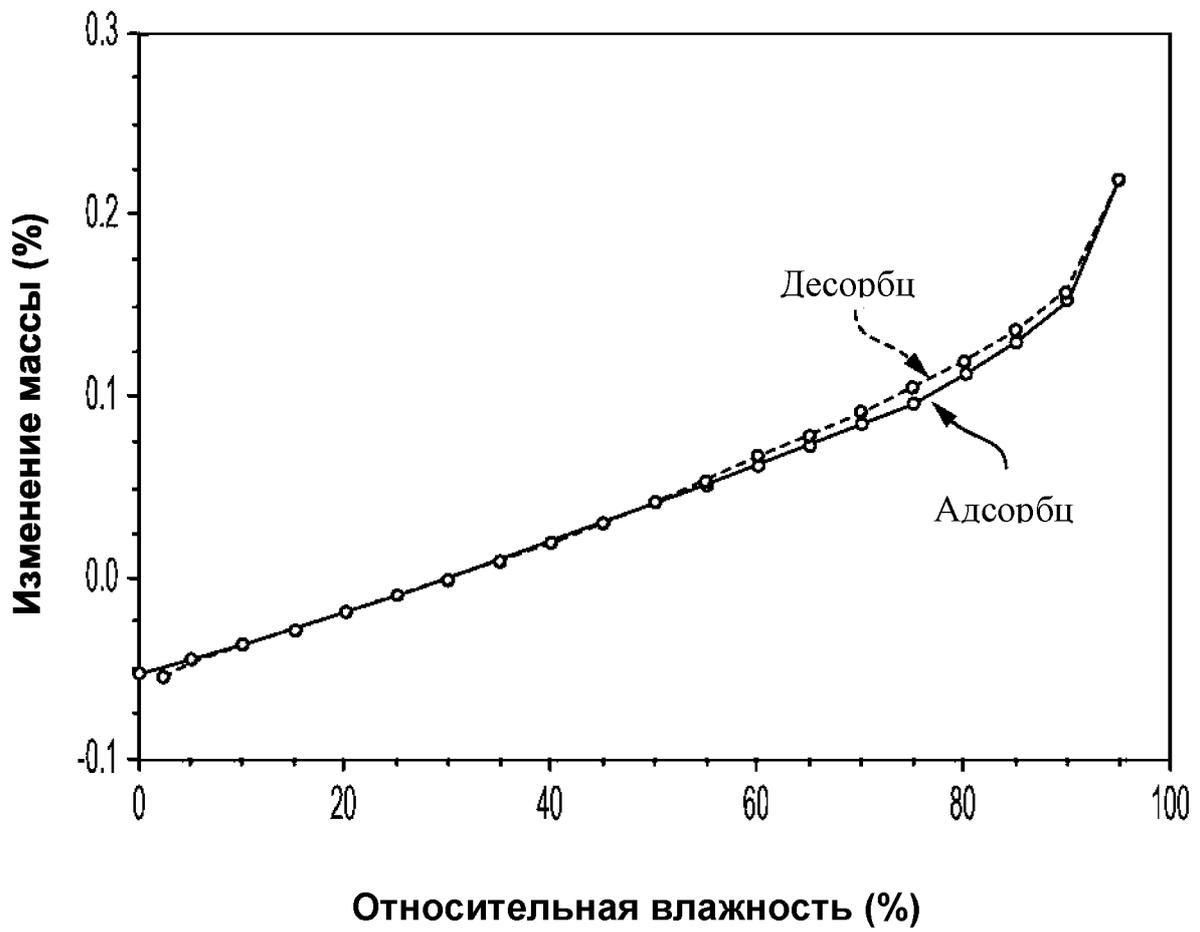
- a) приведение трепростинила в форме свободной кислоты в контакт с антирастворителем с получением суспензии;
- b) приведение указанной суспензии в контакт с раствором, содержащим трет-бутиламин (эрбумин);
- c) выделение полученной твердой эрбуминовой соли трепростинила.

15

**ФИГУРА 1**

## ФИГУРА 2



**ФИГУРА 3**

**ФИГУРА 4**