

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291210 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.05

(22) Дата подачи заявки
2020.10.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СЕЛЕКСИПАГ

(31) РСТ/ЕР2019/078905

(32) 2019.10.23

(33) ЕР

(86) РСТ/ЕР2020/079698

(87) WO 2021/078835 2021.04.29

(71) Заявитель:
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
ЛТД (СН)

(72) Изобретатель:

Шрадер Марк Патрик, Шликкер-
Шпайн Александра (СН)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 2-{4-[N-(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид (селексипаг, NS-304, АСТ-293987), которые пригодны для перорального введения.

A1

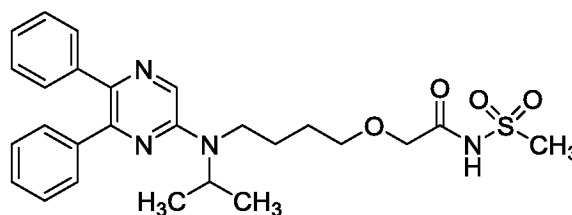
202291210

202291210

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СЕЛЕКСИПАГ

- 5 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиазин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид (селексипаг, NS-304, АСТ-293987; далее в настоящем документе СОЕДИНЕНИЕ), которые пригодны для перорального введения.



10 Селексипаг

- Получение и медицинское применение селексипага и его активного метаболита 2-(4-((5,6-дифенилпиазин-2-ил)(изопропил)амино)бутокс)уксусной кислоты (MRE-269, АСТ-333679) описаны в WO2002/088084; WO2009/157396; WO2009/107736; WO2009/154246; WO2009/157397; WO2009/157398; WO2010/150865; WO2011/024874;
- 15 Nakamura et al., Bioorg Med Chem (2007), 15, 7720-7725; Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2007), 322(3), 1181-1188; Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2008), 326(3), 691-699; O. Sitbon et al., N Engl J Med (2015), 373, 2522-33; Asaki et al., Bioorg Med Chem (2007), 15, 6692-6704; Asaki et al., J. Med. Chem. (2015), 58, 7128-7137. Определенные составы описаны в WO2013/024051, WO2014/069401 и WO2018/162527.
- 20 Было показано, что селексипаг эффективен при лечении легочной артериальной гипертензии у взрослых. В клиническом исследовании фазы III у пациентов с легочной артериальной гипертензией риск развития первичной комбинированной конечной точки, представляющей собой смерть или осложнение, связанное с легочной артериальной гипертензией, был существенно ниже у пациентов, получавших
- 25 селексипаг, чем у пациентов, получавших плацебо. Селексипаг получил разрешение на продажу, например в США, и предназначен для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ, группа I ВОЗ) для замедления прогрессирования заболевания и снижения риска госпитализации по поводу ЛАГ.

Считается, что селексилаг функционирует как пролекарство (сам по себе обладая некоторой агонистической активностью в отношении рецептора IP), которое может проявлять продолжительную селективную активность агониста рецептора IP в форме активного метаболита 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-

5 ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусной кислоты у млекопитающих, особенно людей. Метаболизм селексилага *in vivo* может эффективно выступать в качестве своего рода «медленно высвобождающего механизма», который потенциально продлевает активность и снижает типичные нежелательные эффекты, связанные с высокими концентрациями агонистов PGI₂ (Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2007), 322(3), 10 1181-1188).

Нежелательные эффекты, связанные с агонистами PGI₂, также устраняются с помощью конкретной схемы повышения дозы. Рекомендуемая начальная доза перорального селексилага для взрослых составляет 200 микрограмм два раза в день. Затем дозу повышают с приращением 200 микрограмм (два раза в день), как правило с 15 недельными интервалами, до наивысшей переносимой дозы не более 1600 микрограмм два раза в день. Если пациент достигает дозы, которую не может перенести, дозу необходимо снизить до предыдущей переносимой дозы.

Селексилаг представляет собой селективный агонист рецептора IP для перорального применения с подтвержденной эффективностью и безопасностью у взрослых с ЛАГ. На 20 сегодняшний день селексилаг является единственным агонистом рецептора IP, всемирно одобренным для долгосрочного лечения заболеваний по ФК II–III ВОЗ и главным образом в комбинации с текущими пероральными лекарственными препаратами первой линии от ЛАГ у взрослых пациентов, нуждающихся в дополнительной терапии из-за недостаточного контроля заболевания. Селексилаг 25 представляет собой важный дополнительный вариант лечения для этих пациентов.

Доступность селексилага, высокоселективного агониста рецептора IP для перорального применения и с ярко выраженным благоприятным воздействием на исход заболевания ЛАГ при дополнительной терапии, обеспечивает важное обоснование для инициации 30 терапии на основе пути простаглицлина на клинически соответствующей стадии заболевания ЛАГ без серьезных последствий для образа жизни пациента.

Детская ЛАГ представляет собой редкое и прогрессирующее нарушение, связанное со значительной заболеваемостью и смертностью. Текущие рекомендации по лечению в

педиатрической популяции включают в себя ингибиторы PDE-5, APЭ, а также ингаляционные, подкожные и внутривенные (в/в) агонисты пути простациклина. Однако в отсутствие рандомизированных контролируемых клинических испытаний, которые бы продемонстрировали эффективность таких видов терапии среди пациентов детского возраста, алгоритм лечения основан на данных исследований у взрослых. Было проведено исследование по сравнению биодоступности дозировок селексиага у взрослых и детей (M. Boehler et al, Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Feb;43(1):115-120. doi: 10.1007/s13318-017-0424-z).

Пациенты с печеночной недостаточностью или пациенты, испытывающие взаимодействие лекарственного препарата с ингибиторами CYP 2C8, также могут получить пользу от подбора дозы в соответствии с их заболеванием. Предпочтительно эти пациенты являются взрослыми.

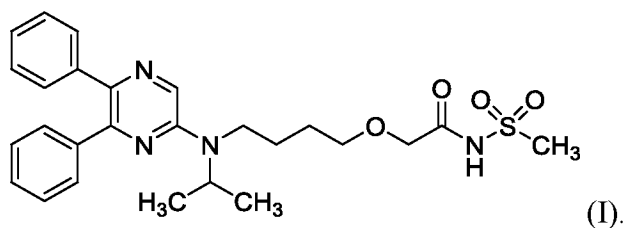
Кроме того, пациенты, не переносящие начальную дозу 200 мкг, могут получить пользу от новой дозы.

Таким образом, существует потребность в разработке способов лечения, которые могут модифицировать течение заболевания у пациентов детского возраста, или пациентов с печеночной недостаточностью, или пациентов, испытывающих взаимодействие лекарственного препарата с ингибиторами CYP 2C8, при этом все эти пациенты имеют ЛАГ и другие заболевания. Кроме того, следует предусмотреть дозировку в соответствии с массой тела. Более того, лечение должно быть в удобной для детей форме, такой как мини-таблетка.

В настоящем изобретении предложены средства лечения пациентов детского возраста, например, с ЛАГ, которые являются эффективными и безопасными для детей разных возрастных групп, например, от ≥ 2 до < 6 лет, от ≥ 6 до < 12 лет и от ≥ 12 до < 18 лет.

Более того, в настоящем изобретении предложено средство лечения пациентов, например, с ЛАГ, страдающих от печеночной недостаточности или испытывающих взаимодействие лекарственного препарата с ингибиторами CYP 2C8.

1) Первый вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) в количестве от 80 до 170 мкг



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или морфологическая форма.

Таким образом, сокращение «мкг» означает микрограмм, т. е. 1×10^{-6} грамма.

- 5 В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в количестве от 80 до 160 мкг, более предпочтительно в количестве от 90 до 110 мкг и от 140 до 160 мкг, а наиболее предпочтительно в количестве от 93 до 107 мкг и от 143 до 157 мкг, например, 100 мкг с допустимым отклонением $\pm 7\%$ и 150 мкг с допустимым отклонением $\pm 7\%$. Таким образом, допустимое отклонение применяют к группе из 20 таблеток.

Предпочтительно соединение формулы (I), а именно 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид, в кристаллической форме, в особенности в по существу чистой кристаллической форме (предпочтительно в по существу чистой кристаллической форме I или по существу чистой кристаллической форме II, как описано в WO2010/150865/EP2447254), используют для получения указанной композиции.

2) Дополнительный вариант осуществления относится к композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), дополнительно содержащей одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из:

- 20 а) наполнителя;
 б) разрыхлителя;
 в) связующего вещества и
 д) смазывающего вещества.

Наполнители, также называемые объемобразующими агентами или разбавителями, имеют несколько функций, таких как разбавление активного ингредиента в фармацевтической композиции, они могут обеспечивать долгосрочную стабилизацию или могут обеспечивать терапевтическое усиление, такое как облегчение абсорбции

лекарственного препарата или повышение растворимости. Они также могут быть полезны в процессе изготовления для облегчения обращения с активным веществом.

Разрыхлитель расширяется в мокром состоянии, что приводит к разрыву таблетки, например, в конкретных отделах системы пищеварения, высвобождая активный ингредиент для абсорбции.

Связующие вещества удерживают вместе ингредиенты в таблетке. Они обеспечивают возможность формирования таблеток и гранул с требуемой механической прочностью.

Смазывающие вещества предотвращают комкование ингредиентов и их прилипание к таблеточным пуансонам или машине для заполнения капсул. Смазывающие вещества также обеспечивают, чтобы формирование и выталкивание таблетки могло происходить с низким трением между твердым веществом и стенкой матрицы.

3) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 2), в которой

- наполнитель, если он присутствует, представляет собой один или более наполнителей, выбранных из группы, состоящей из: D-маннита, кукурузного крахмала, лактозы, предварительно желатинизированного крахмала, двузамещенного кальция фосфата дигидрата ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), микрокристаллической целлюлозы и мальтодекстрина; предпочтительные наполнители представляют собой D-маннит и кукурузный крахмал;
- разрыхлитель, если он присутствует, представляет собой один или более разрыхлителей, выбранных из группы, состоящей из: гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, кроскармеллозы натрия, натрия крахмалгликолята и поперечно сшитого поливинилпирролидона; предпочтительный разрыхлитель представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения;
- связующее вещество, если оно присутствует, представляет собой одно или более связующих веществ, выбранных из группы, состоящей из: гидроксипропилцеллюлозы, сахарозы, желатина, крахмала, предварительно желатинизированного крахмала, альгиновой кислоты, альгината натрия, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидинона, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, гуаровой камеди, глин, ионообменных смол и

силиката кальция; предпочтительное связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу;

- смазывающее вещество, если оно присутствует, представляет собой одно или более смазывающих веществ, выбранных из группы, состоящей из: стеарата магния, стеарата алюминия, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, талька, бензоата натрия, глицериловой одноосновной жирной кислоты, полиэтиленгликоля, гидрогенизированного хлопкового масла, касторового масла, сложных эфиров сахарозы, силиката кальция и диоксида кремния; предпочтительное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Все перечисленные вспомогательные вещества являются коммерчески доступными и хорошо известны специалисту в данной области.

Предпочтительный разрыхлитель представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС); Название по ИЮПАК: целлюлоза, 2-гидроксипропиловый эфир (с низкой степенью замещения). Особенно предпочтительной является L-НРС с содержанием гидроксипропоксила от 7 до 13%, в частности, от около 10 до 13% (в соответствии с методом USP/NF).

Предпочтительное связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу (НРС), которая является растворимой в воде из-за своего большого количества гидроксипропоксильных групп в каркасе целлюлозы. Название по ИЮПАК: целлюлоза, 2-гидроксипропиловый эфир. Особенно предпочтительной является вязкость (мПа*с) в 2% водном растворе при 20 °C от 2,0 до 6,0, предпочтительно от 2,0 до 5,9, особенно предпочтительно от 2,0 до 2,9. Молекулярная масса (метод ГПХ) предпочтительно составляет от 34 000 до 110 000, более предпочтительно от 40 000 до 100 000, наиболее предпочтительно 40 000 ($\pm 15\%$, предпочтительно $\pm 10\%$).

Приводится ссылка на обширную литературу по данному вопросу для этих и других фармацевтически приемлемых эксципиентов и процедур, упомянутых в настоящем документе; см., например, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition (and 6th edition) Pharmaceutical Press 2006; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" (опубликовано Lippincott Williams & Wilkins). Кроме

того, сделана ссылка на брошюру Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd, Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department, 05.8/1000.

4) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–3), которая

- D-маннит и кукурузный крахмал;
- гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения;
- гидроксипропилцеллюлозу и
- стеарат магния.

5) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 2)–4), причем

- (i) наполнитель содержится в количестве от 11,5 до 145,0 мг, предпочтительно от 12,0 до 45,0 мг, например, от 12,0 до 35,0 мг;
- (ii) разрыхлитель содержится в количестве от 0,6 до 8,5 мг, предпочтительно от 0,6 до 2,5 мг, например, от 0,7 до 2,0 мг;
- (iii) связующее вещество содержится в количестве от 0,5 до 6,5 мг, предпочтительно от 0,5 до 2,0 мг, например, от 0,5 до 1,5 мг; и
- (iv) смазывающее вещество содержится в количестве от 0,2 до 2,5 мг, предпочтительно от 0,2 до 0,7 мг, например, от 0,2 до 0,5 мг.

6) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–5), которая

- D-маннит в количестве от 7,0 до 90,0 мг, предпочтительно от 7,0 до 25,0 мг, например, от 7,0 до 20 мг;
- кукурузный крахмал в количестве от 4,5 до 60,0 мг, предпочтительно от 4,5 до 20,0 мг, например, от 4,5 до 15,0 мг;
- гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве от 0,6 до 9,0 мг, предпочтительно от 0,6 до 3,0 мг, например, от 0,7 до 1,8 мг;

- гидроксипропилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 6,5 мг, предпочтительно от 0,5 до 2,0 мг, например, от 0,5 до 1,5 мг; и
- стеарат магния содержится в количестве от 0,2 до 2,5 мг, предпочтительно от 0,2 до 0,7 мг, например, от 0,2 до 0,5 мг.

5

7) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)–6), которая представлена в форме таблетки или капсулы. Предпочтительно фармацевтическая композиция находится в форме таблетки.

- 10 Таблетки могут быть различной формы и быть, например, круглой, овальной, продолговатой, цилиндрической формы, в форме трилистника или любой другой подходящей формы. Предпочтительно таблетки являются круглыми.

Процедуры, которые могут быть использованы, могут быть обычными или известными в данной области или основываться на таких процедурах, например, как описано в L.

- 15 Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., 1986; H. Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991; Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) и *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) или более поздних изданиях.

- 20 8) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 7), причем таблетка покрыта оболочкой, при этом материал покрытия содержит один или более материалов, выбранных из группы, состоящей из пластификатора, пленкообразователя и пигмента.

Предпочтительно таблетка покрыта пленкой.

- 25 Примерами пленкообразователей является гипромеллоза, ацетатфталат целлюлозы (CAP), акрилатные полимеры, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP) или поливинилацетата фталат (PVAP). Следует отметить, что настоящий список не является ограничивающим. Предпочтительным пленкообразователем является гипромеллоза (INN), также известная как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC).

- 30 Пластификаторы добавляют к полимерам, используемым в качестве пленкообразующих агентов, чтобы сделать полимер податливым и мягким, повышая гибкость и пластичность пленок. Они играют важную роль в составах, таких как

желудочно-стойкие пленки, глазные пленки, трансдермальные пленки, буккальные пленки, пленки для рассасывания, и их добавляют к этим продуктам для снижения температуры стеклования, способствуя термической стабильности лекарственного препарата и других ингредиентов.

- 5 Предпочтительно пластификатор представляет собой гидрофильный пластификатор. Примерами гидрофильного пластификатора являются глицерин, полиэтиленгликоли, монометиловый эфир полиэтиленгликоля, пропиленгликоль, раствор сорбита и сорбитана и триэтилцитрат. Предпочтительным является пропиленгликоль.

- 10 Глидант представляет собой вещество, добавляемое для улучшения сыпучести и снижения трения или когезии между частицами. Распространенными примерами является стеарат магния, аэросил (коллоидный диоксид кремния), крахмал и тальк. Предпочтительные концентрации глиданта составляют 5–10%.

Ссылка делается на Aulton's Pharmaceuticals (The Design and Manufacture of Medicines), 5th edition (editors: Kevin Taylor Michael Aulton), Elsevier.

15

Предпочтительным способом нанесения покрытия, используемым в настоящем документе, является водное покрытие.

Предпочтительные пигменты представляют собой диоксид титана или диоксид железа любого цвета.

- 20 Кроме того, можно применять полирующие агенты, такие как карнаубский воск, пчелиный воск или парафин. Карнаубский воск является предпочтительным.

Во избежание каких-либо сомнений следует понимать, что фармацевтические композиции, определенные в вариантах осуществления 1)–9), могут дополнительно содержать дополнительные стандартные ингредиенты и/или добавки, которые могут
25 быть использованы отдельно или в комбинации.

Предпочтительные вспомогательные вещества указаны в таблице ниже, они все являются фармакопейными:

Таблица 1

Вспомогательное вещество	Функция
D-маннит	наполнитель/разбавитель
Кукурузный крахмал	наполнитель/разбавитель
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	разрыхлитель
Гидроксипропилцеллюлоза	связующее вещество
Магния стеарат	смазывающее вещество
Гипромеллоза	пленкообразователь
Пропиленгликоль	пластификатор
Диоксид титана	пигмент
Оксид железа любого цвета	пигмент
Карнаубский воск	полирующий агент
Очищенная вода	Растворитель

Дополнительным предпочтительным вспомогательным веществом является тальк, который функционирует в качестве глиданта.

5

Все вспомогательные вещества соответствуют Европейской Фармакопее, Фармакопее США и Фармакопее Японии.

9) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 7)–9), причем таблетка представляет собой мини-таблетку диаметром от 1,5 до 4 мм, предпочтительно от 2,5 до 4 мм, более предпочтительно от 2,7 до 3,5 мм, наиболее предпочтительно $3 \text{ мм} \pm 0,3 \text{ мм}$.

15 Фармацевтическая композиция в соответствии с предшествующими вариантами осуществления, которая предпочтительно представляет собой мини-таблетку, имеет массу от 12 до менее 50 мг, предпочтительно от 12 до 47 мг.

Фармацевтическая композиция в соответствии с предшествующими вариантами осуществления считается «стабильной», если в течение определенного периода времени 70%, предпочтительно 80%, более предпочтительно 90% и наиболее

предпочтительно 95% исходного содержания соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или морфологической формы сохраняется в течение указанного периода времени.

5 Стабильность фармацевтической композиции может быть проверена обычным способом, например, путем измерения соединения формулы I и его продуктов распада, растворения, хрупкости, времени распадаемости, внешнего вида и/или микроскопии, например, после хранения при температуре 25 °C и относительной влажности 60%, 30 °C и относительной влажности 75% и/или хранения при 40 °C и относительной влажности 75% в течение определенных периодов времени.

10 Предпочтительно твердые композиции по настоящему изобретению будут стабильными в течение по меньшей мере 6 или 12 месяцев при хранении при температуре от 5 до 50 °C. Более предпочтительно они будут стабильными в течение по меньшей мере 6 или 12 месяцев при хранении при температуре от 15 до 45 °C. Наиболее предпочтительно они будут стабильными в течение по меньшей мере 12 или
15 36 месяцев при хранении при температуре от 25 до 40 °C.

В более предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции являются стабильными в течение определенного периода времени, такого как 1 год и предпочтительно 2 года. Более предпочтительно, фармацевтические композиции являются стабильными в течение от 3 до 5 лет.

20 В предпочтительном варианте осуществления мини-таблетка в соответствии с изобретением обладает определенной стабильностью.

Термин «фармацевтическая композиция» является взаимозаменяемым с термином «состав» или «композиция».

25 При использовании слов «от ... до» для описания числового диапазона следует понимать, что конечные точки указанного диапазона явным образом описаны и включены в этот диапазон. Например, если описан температурный диапазон между 40 °C и 80 °C (или от 40 °C до 80 °C), это означает, что в диапазон включены конечные точки 40 °C и 80 °C; или если переменная определена как целое число от 1 до 4, это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

10) Фармацевтическая композиция в соответствии с предшествующими вариантами осуществления может использоваться в качестве лекарственного средства, предпочтительно для перорального введения.

11) Фармацевтическая композиция в соответствии с предшествующими вариантами осуществления может использоваться в качестве лекарственного средства для детей. Предпочтительно возраст пациентов-детей составляет от ≥ 2 лет до < 18 лет.

12) Фармацевтическая композиция в соответствии с предшествующими вариантами осуществления может дополнительно использоваться для пациентов с печеночной недостаточностью или пациентов, испытывающих взаимодействие лекарственного препарата с ингибиторами CYP 2C8, такими как клопидогрель.

Фармацевтическая композиция также может использоваться для пациентов, которые не переносят начальную дозу 200 мкг.

13) Фармацевтическая композиция в соответствии с предшествующими вариантами осуществления может использоваться для предотвращения и/или лечения язвы, язвы пальцев, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, пролежневой язвы (пролежня), гипертензии, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения (например, хронической окклюзии артерии, перемежающейся хромоты, периферической эмболии, вибрационного синдрома, болезни Рейно), заболевания соединительной ткани (например, системной красной волчанки, склеродермии, смешанного заболевания соединительной ткани, васкулитного синдрома), реокклюзии/рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), артериосклероза, тромбоза (например, тромбоза сосудов головного мозга в острой фазе, легочной эмболии), транзиторной ишемической атаки (ТИА), диабетической нейропатии, ишемического расстройства (например, инфаркта головного мозга, инфаркта миокарда), стенокардии (например, стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии), хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, аллергии, бронхиальной астмы, рестеноза после коронарного вмешательства, такого как атерэктомия и имплантация стента, тромбоцитопении после диализа, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей [например, заболеваний почек (таких

как тубулоинтерстициальный нефрит), респираторных заболеваний (например, интерстициальной пневмонии, (идиопатического) легочного фиброза, хронической обструктивной болезни легких), болезней пищеварительного тракта (например, гепатоцирроза, вирусного гепатита, хронического панкреатита и скirrosного рака желудка), сердечно-сосудистых заболеваний (например, миокардиального фиброза), заболеваний костей и суставов (например, фиброза костного мозга и ревматоидного артрита), заболеваний кожи (например, рубца после операции, рубца после ожога, келоида и гипертрофического рубца), гинекологических заболеваний (например, гистеромиомы), заболеваний мочевой системы (например, гипертрофии простаты), других заболеваний (например, болезни Альцгеймера, склерозирующего перитонита, сахарного диабета I типа и спаек между органами после операции)], эректильной дисфункции (например, диабетической эректильной дисфункции, психогенной эректильной дисфункции, психотической эректильной дисфункции, эректильной дисфункции, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью, эректильной дисфункции после внутритазовой операции по удалению предстательной железы и сосудистой эректильной дисфункции, ассоциированной со старением и атеросклерозом), воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона, туберкулеза кишечника, ишемического колита и язвы кишечника, ассоциированной с болезнью Бехчета), гастрита, язвы желудка, ишемической офтальмопатии (например, окклюзии артерии сетчатки, окклюзии вены сетчатки, ишемической нейропатии зрительного нерва), внезапной потери слуха, аваскулярного некроза кости, повреждения кишечника, вызванного введением нестероидного противовоспалительного средства, и симптомов, ассоциированных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления может использоваться для профилактики или лечения язвы, язвы пальцев, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии,

заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, или респираторных заболеваний.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления может использоваться для профилактики или лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).

Следует понимать, что фармацевтическая композиция в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления может использоваться для производства лекарственного средства, в частности лекарственного средства для предотвращения и/или лечения указанных выше показаний.

Кроме того, следует понимать, что настоящее изобретение также относится к способу профилактики и/или лечения заболеваний по варианту осуществления 13).

14) Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к процессу изготовления фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–9, включающему стадии

- (a) смешивания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или морфологической формы с наполнителем;
- (b) добавления наполнителя и разрыхлителя к смеси стадии (a) и ее перемешивания;
- (c) влажного гранулирования смеси, полученной на стадии (b), с раствором, содержащим связующее вещество;
- (d) сушки и перемалывания гранулята стадии (c);
- (e) смазки гранулята с помощью смазывающего вещества в подходящем смесителе;
- (f) прессования гранулята в ядра таблеток.

Кроме того, ядра таблеток покрывают пленкой, высушивают и полируют. Предпочтительно таблетки покрыты пленкой.

Иллюстрацией настоящего изобретения являются представленные ниже примеры, не имеющие ограничительного характера.

ПРИМЕРЫ**Сокращения (используемые в настоящем документе и в приведенном выше описании):**

АРЭ	антагонист рецептора эндотелина
Рецептор IP	рецептор простаглицлина, также называемый рецептором простаглицлина I2
мкг	микрограмм
ЛАГ	легочная артериальная гипертензия
Ингибитор	ингибитор фосфодиестеразы 5 типа
PDE-5	
PGI2	простаглицлин I2
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

5

1. Получение СОЕДИНЕНИЯ

Получение селексиага (СОЕДИНЕНИЕ: 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиазин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид) описано в WO2002/088084. Получение полиморфных форм, т. е. кристаллических форм I, II и III свободного основания описано в WO2010/150865; полиморфные формы фармацевтически приемлемых солей описаны в WO2011/024874. СОЕДИНЕНИЕ использовали в следующих примерах и анализах в форме свободного основания, в особенности кристаллов полиморфной формы I.

10

2. Количественный состав покрытой пленкой таблетки селексиага15 **Таблица 2. Количественный состав покрытой пленкой таблетки селексиага**

Ингредиент	Количество на таблетку
Дозировка	100 мкг
АСТ-293987	0,10 мг
D-маннит	9,07 мг
Кукурузный крахмал	6,04 мг
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,86 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	0,68 мг

Ингредиент	Количество на таблетку
Магния стеарат	0,25 мг
Масса ядра таблетки	17,00 мг
Пленочная оболочка и пигменты НРМС	0,63 мг
Карнаубский воск	Небольшое количество
Масса покрытия	0,63 мг
Общая масса покрытой пленкой таблетки	17,63 мг

Таблица 3. Количественный состав покрытой пленкой таблетки селексипага

Ингредиент	Количество на таблетку
Дозировка	150 мкг
АСТ-293987	0,90 мг
D-маннит	9,07 мг
Кукурузный крахмал	6,04 мг
Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения	0,86 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	0,68 мг
Магния стеарат	0,25 мг
Масса ядра таблетки	17,00 мг
Пленочная оболочка и пигменты НРМС	0,63 мг
Карнаубский воск	Небольшое количество
Масса покрытия	0,63 мг
Общая масса покрытой пленкой таблетки	17,63 мг

5 Покрытая пленкой таблетка, показанная в таблице 2 и 3, представляет собой мини-таблетку диаметром приблизительно 3 мм, что упрощает ее глотание детьми.

4. Процесс изготовления

i) Смешивание

Селексипаг и D-маннит смешивают в подходящем смесителе.

10 **ii) Смешивание**

Затем в смеситель добавляют кукурузный крахмал и гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения. Смесь смешивают.

iii) Влажное гранулирование

- 5 Смесь переносят в гранулятор/сушилку с псевдоожиженным слоем и распыляют раствор гидроксипропилцеллюлозы в воде, поддерживая температуру продукта приблизительно 30–35 °C.

iv) Сушка и перемалывание

Влажный гранулят высушивают в сушилке с псевдоожиженным слоем и перемалывают.

- 10 v) Смазывание

Гранулят смазывают стеаратом магния в подходящем смесителе.

vi) Прессование

Конечную смесь прессуют в ядра таблеток.

vii) Покрытие

- 15 Ядра таблеток загружают в котел и распыляют суспензию для покрытия до достижения соответствующей массы таблетки. Таблетки охлаждают до тех пор, пока они не будут полностью высушены.

viii) Полирование

Покрытые пленкой таблетки полируют с использованием карнаубского воска.

- 20 ix) Упаковка

Покрытые пленкой таблетки упаковывают в бутылки из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовыми крышками с защитой от вскрытия детьми, содержащими один влагопоглотитель.

- 5



10 2. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из:

- 15

- 20

- 25

- 30

- желатинизированного крахмала, альгиновой кислоты, альгината натрия, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидинона, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, гуаровой камеди, глин, ионообменных смол и силиката кальция;
- 5 - смазывающее вещество, если оно присутствует, представляет собой одно или более смазывающих веществ, выбранных из группы, состоящей из: стеарата магния, стеарата алюминия, стеарата кальция, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, талька, бензоата натрия, глицериловой
- 10 одноосновной жирной кислоты, полиэтиленгликоля, гидрогенизированного хлопкового масла, касторового масла, сложных эфиров сахарозы, силиката кальция и диоксида кремния.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–3, в которой
- 15 (v) наполнитель содержится в количестве от 11,5 до 145,0 мг;
- (vi) разрыхлитель содержится в количестве от 0,6 до 8,5 мг;
- (vii) связующее вещество содержится в количестве от 0,5 до 6,5 мг и
- (viii) смазывающее вещество содержится в количестве от 0,2 до 2,5 мг.
- 20 5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–4, в которой
- (i) наполнитель содержится в количестве от 12,0 до 45,0 мг;
- (ii) разрыхлитель содержится в количестве от 0,6 до 2,5 мг;
- (iii) связующее вещество содержится в количестве от 0,5 до 2,0 мг и
- (iv) смазывающее вещество содержится в количестве от 0,2 до 0,7 мг.
- 25 6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–3, которая содержит
- D-маннит и кукурузный крахмал;
- гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения;
- гидроксипропилцеллюлозу и
- 30 - стеарат магния.
7. Фармацевтическая композиция по п. 6, которая содержит
- D-маннит в количестве от 7,0 до 90,0 мг;
- кукурузный крахмал в количестве от 4,5 до 60,0 мг;

- гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве от 0,6 до 9,0 мг;
- гидроксипропилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 6,5 мг и
- стеарат магния содержится в количестве от 0,2 до 2,5 мг.

5

8. Фармацевтическая композиция по п. 6 или 7, которая содержит

- D-маннит в количестве от 7,0 до 25,0 мг;
- кукурузный крахмал в количестве от 4,5 до 20,0 мг;
- гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения в количестве от 0,6 до 3,0 мг;
- гидроксипропилцеллюлозу в количестве от 0,5 до 2,0 мг и
- стеарат магния содержится в количестве от 0,2 до 0,7 мг.

10

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–8, которая представлена в форме таблетки.

15

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой таблетка покрыта оболочкой, при этом материал покрытия содержит один или более материалов, выбранных из группы, состоящей из пластификатора, пленкообразователя и пигмента.

20

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой таблетка покрыта оболочкой, при этом материал покрытия содержит один или более материалов, выбранных из группы, состоящей из пластификатора, пленкообразователя, глицерина и пигмента.

25

12. Фармацевтическая композиция по пп. 9–11, в которой таблетка имеет диаметр от 1,5 до 4 мм.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–12 для применения в качестве лекарственного средства.

30

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–12 для применения в качестве лекарственного средства для детей.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–12 для применения у пациентов с печеночной недостаточностью или пациентов, испытывающих взаимодействие лекарственного препарата с ингибиторами CYP 2C8.
- 5 16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–15 для применения при профилактике или лечении язвы, язвы пальцев, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, или респираторных заболеваний.
- 10 17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–16 для применения при профилактике или лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).
- 15 18. Способ предотвращения и/или лечения язвы, язвы пальцев, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая
- 20 гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, или респираторных заболеваний, причем способ включает введение фармацевтической композиции по любому из пп. 1–9 субъекту-человеку, нуждающемуся в этом.
- 25 19. Способ по п. 18, в котором возраст субъекта-человека составляет от ≥ 2 лет до < 18 лет.
- 30

20. Способ по п. 18, в котором субъект-человек представляет собой пациента с нарушением печени или пациента, испытывающего взаимодействие лекарственного препарата с ингибиторами CYP 2C8.
- 5 21. Процесс изготовления фармацевтической композиции по любому из пп. 1–12, включающий стадии
- 10 (a) смешивания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или морфологической формы с наполнителем;
- (b) добавления наполнителя и разрыхлителя к смеси стадии (a) и ее перемешивания;
- (c) влажного гранулирования смеси, полученной на стадии b), с раствором, содержащим связующее вещество;
- (d) сушки и перемалывания гранулята стадии c);
- 15 e) смазки гранулята с помощью смазывающего вещества в подходящем смесителе;
- f) прессования гранулята в ядра таблеток.