

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043547**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.31

(21) Номер заявки
201991980

(22) Дата подачи заявки
2017.11.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АПРОЦИТЕНТАН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ АКТИВНЫМИ ИНГРЕДИЕНТАМИ, ПРИМЕНЕНИЕ АПРОЦИТЕНТАНА ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ АКТИВНЫМИ ИНГРЕДИЕНТАМИ

(31) РСТ/ЕР2017/054489;
РСТ/ЕР2017/061487

(32) 2017.02.27; 2017.05.12

(33) ЕР

(43) 2020.03.06

(86) РСТ/ЕР2017/078371

(87) WO 2018/153513 2018.08.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)

(72) Изобретатель:
Белле Марк, Болли Мартин, Клозель
Мартин, Игльж Марк, Колер Филипп,
Шиндельхольц Иван, Фон Раумер
Маркус (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)

(56) WO-A1-2009024906
WO-A1-03097045

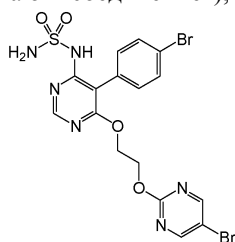
WEBER M A ET AL.: "A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial", THE LANCET, THE LANCET PUBLISHING GROUP, GB, vol. 374, no. 9699, 24 October 2009 (2009-10-24), pages 1423-1431, XP026721787, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/50140-6736(09)61500-2 [retrieved on 2009-10-24] page 1423, right-hand column, paragraph 2 - page 1424, left-hand column, paragraph 1 page 1425; table 1 page 1426, right-hand column, paragraph 2 page 1430, right-hand column, paragraph 2

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных веществ апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с тремя антигипертензивными препаратами различных классов, в которой указанными антигипертензивными препаратами являются: блокатор рецептора ангиотензина или его фармацевтически приемлемая соль; блокатор кальциевых каналов или его фармацевтически приемлемая соль; и диуретик, который представляет собой гидрохлоротиазид; а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Также изобретение относится к применению апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли во время лечения резистентной артериальной гипертензии; при этом апроцитентан подлежит применению в комбинации с тремя антигипертензивными препаратами различных классов, указанных выше. Изобретение позволяет улучшить лечение резистентной артериальной гипертензии.

B1**043547****043547****B1**

Изобретение относится к соединению апроцитентан и к его применению в качестве антагониста рецептора эндотелина, в комбинации с другими активными ингредиентами или терапевтическими агентами, включая блокатор рецептора ангиотензина (в частности, валсартан), и/или блокатор кальциевых каналов (в частности, амлодипин), и предпочтительно диуретик, которые является тиазидоподобным диуретиком (в частности, гидрохлортиазид или хлорталидон), во время профилактики или лечения некоторых заболеваний, связанных с эндотелином. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим апроцитентан в комбинации с указанными другими активными ингредиентами или терапевтическими агентами. Кроме того, изобретение относится к таким фармацевтическим композициям, содержащим новые кристаллические формы апроцитентана; к фармацевтическим композициям, полученным из таких кристаллических форм, и к применению таких кристаллических форм в комбинации с указанными другими активными ингредиентами или терапевтическими агентами во время профилактики или лечения указанных заболеваний, связанных с эндотелином.

Апроцитентан, (5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид (который далее также называют "соединение"), имеет формулу I



I

Соединение формулы I, также известное под наименованием, и называемое АСТ-132577, является ингибитором рецептора эндотелина и может применяться в качестве антагониста рецептора эндотелина. Соединение формулы I является членом структурного семейства, которое ранее было в общем раскрыто в WO 02/053557. В частности, соединение формулы I, при том что показывает действие антагониста рецептора эндотелина, демонстрирует *in vivo* значительно более длительный период полувыведения и значительно более короткий период клиренса, по сравнению с соответствующими алкилированными производными. В результате соединение формулы I является особенно подходящим для фармацевтических композиций длительного действия, как раскрыто в WO 2009/024906.

Вследствие его способности ингибировать связывание эндотелина, соединение формулы I может применяться для лечения заболеваний, связанных с эндотелином, которые вызывают повышение вазоконстрикции, пролиферации или воспаления вследствие действия эндотелина. Примерами таких заболеваний являются артериальная гипертензия, легочная гипертензия, заболевания коронарной артерии, сердечная недостаточность, почечная ишемия и ишемия миокарда, почечная недостаточность, ишемия головного мозга, деменция, мигрень, субарахноидальное кровоизлияние, синдром Рейно, язвы пальцев и портальная гипертензия. Они могут также применяться во время лечения или профилактики атеросклероза, рестеноза после баллонной или стеновой ангиопластики, воспаления, язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки, злокачественной опухоли, меланомы, рака предстательной железы, гипертрофии предстательной железы, эректильной дисфункции, потери слуха, амавроза, хронического бронхита, астмы, фиброза легких, грамтрицательной септицемии, шока, серповидно-клеточной анемии, гломеруло-нефрита, почечной колики, глаукомы, болезней соединительной ткани, терапии и профилактики диабетических осложнений, осложнений сосудистой хирургии или хирургии сердца или осложнений после трансплантации органа, осложнений лечения циклоспорином, боли, гиперлипидемии, а также других заболеваний, известных в настоящее время в качестве заболеваний, связанных с эндотелином. Отдельными примерами заболеваний, связанных с эндотелином, являются заболевания, связанные с артериальной гипертензией, которые охватывают артериальную гипертензию, включая, в частности, трудно поддающуюся лечению/резистентную артериальную гипертензию; легочную гипертензию; сердечную недостаточность, включая в частности, хроническую сердечную недостаточность; риск развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть от сердечнососудистых причин) у пациентов, которые имеют сердечно-сосудистый риск (например, пациенты, страдающих ишемической болезнью сердца и/или пациенты, которые имеют выраженные клинические признаки застойной сердечной недостаточности); стенокардию; а также диастолическую дисфункцию; эректильную дисфункцию; ХБП (в частности, ХБП 1-4 стадий, которые определены в Руководстве по улучшению мировых результатов лечения болезней почек (KDIGO) (англ.: Kidney Disease Improving Global Outcomes) (и особенно ХБП 3 стадии) и, в частности, ХБП указанных стадий, вызванные/связанные с эссенциальной артериальной гипертензией, в частности, с резистентной артериальной гипертензией); а также диабет, и заболевания, связанные с диабетом, такие как диабетическая артериопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая васкулопатия; а также риск развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть от сердечнососудистых причин) у пациентов, стра-

дающих диабетом, который сопровождается по меньшей мере одним другим сердечно-сосудистым фактором риска (таким как артериальная гипертензия, в частности, резистентная артериальная гипертензия).

В соответствии с совместным заявлением Американского общества гипертензии и Международного общества гипертензии 2014 года [Weber и др., "Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension." J Clin Hypertens (2014), 16(1), 14-26], совместным руководством Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 года [Mancia и др., J. Hypertens. (2013), 31, 1281-1357], а также несколькими национальными руководящими принципами [Denolle и др., J Hum Hypertens. (2016), 30(11), 657-663; McCormack и др., Br J Cardiol (2013), 20 (дополн. 1), S1-S16], резистентную артериальную гипертензию (pAG) (или трудно поддающуюся лечению гипертензию) определяют как неконтролируемое артериальное давление (АД) (т.е. неспособность снизить АД до определенного предела), несмотря на одновременное применение трех антигипертензивных препаратов различных фармакологических классов с максимальными или оптимальными дозами, включая диуретик. Таким образом, пациенты с резистентной артериальной гипертензией включают пациентов, артериальное давление которых контролируется посредством применения более трех медицинских препаратов. То есть, пациенты, артериальное давление которых контролируется, но при этом для этого требуется четыре или большее количество медицинских препаратов, должны считаться устойчивыми к лечению (см., например, Mancia и др., J. Hypertens. (2013)).

Клинические исследования показали, что антагонисты рецептора эндотелина (АРЭ) могут оказывать значительный лечебный эффект у пациентов, страдающих от гипертензии и/или заболевания почек. Тем не менее, терапевтическую пользу необходимо сопоставлять с потенциальными побочными эффектами, такими как потенциальный риск тератогенного действия. К тому же, как селективные ЭТА-антагонисты, так и двойные антагонисты рецептора ЭТА и ЭТВ, могут вызывать задержку жидкости, что является распространенным побочным эффектом, связанным со многими ранее исследованными АРЭ. В то время, как соотношение риск-польза в большинстве случаев является благоприятным для лечения посредством применения АРЭ для таких показаний к применению, как легочная гипертензия (как отображено в прошлые годы успешными одобрениями на рынке, например, в случае АРЭ, двойных антагонистов бозентан и мацитантан, ЭТА-селективного антагониста амбризентан), АРЭ не играют никакой роли в лечении первичной артериальной гипертензии (Laffin и др. Seminars in Nephrology 2015, 35, 168-175), и побочные эффекты, такие как задержка жидкости, могут оставаться проблематичными при рассмотрении потенциального лечения посредством применения АРЭ таких заболеваний как pAG, хронические болезни почек или другие заболевания, связанные с гипертензией.

ЭТА-селективный антагонист рецептора эндотелина дарузентан разрабатывали для лечения pAG (Bakris и др., Hypertension 2010, 56,824-830, см. также WO 2007/098390). В 14-недельном клиническом исследовании 3-й фазы среди пациентов, страдающих pAG, он продемонстрировал эффективность в снижении амбулаторного артериального давления, но не смог показать значительного лечебного воздействия на основной конечный показатель систолического артериального давления. Пациенты допускались к участию в исследовании, если у них была резистентная к лечению артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 140 мм рт.ст.), несмотря на лечение с применением трех или большего количества антигипертензивных лекарственных средств из различных классов лекарственных средств, включая диуретик, в оптимизированных дозах. При этом требовалась минимальная доза, составляющая 25 мг в день гидрохлоротиазида (или ее эквивалент в случае других тиазидных диуретических лекарственных средств). Несмотря на то, что во время клинического исследования диуретическая терапия могла быть усилена по усмотрению исследователей, для того чтобы контролировать задержку жидкости, наиболее частым нежелательным явлением, связанным с дарузентаном, была задержка жидкости/отечность на уровне 28% против 12% в каждой из других групп. Многие пациенты вышли из исследования вследствие нежелательных явлений в результате приема дарузентана, по сравнению с плацебо.

В WO 2016/073846 представлено развернутое описание АРЭ, исследованного в отношении различных показаний к применению, включая ХБП и pAG. По аналогии с наблюдениями, которые осуществляли в отношении дарузентана, упомянутыми выше, в клиническом исследовании, в котором изучали применение авосентана для снижения протеинурии у пациентов, страдающих диабетом, ЭТА-селективный АРЭ авосентан также показал значительный лечебный эффект, который был связан со значительным прекращением клинически исследуемых препаратов вследствие нежелательных явлений, в основном относящихся к гипervолемии и застойной сердечной недостаточности. Клиническое исследование было прекращено досрочно, и авторы пришли к выводу, что "может быть, что в дозах, составляющих 25-50 мг, авосентан является менее селективным в отношении ЭТА-рецептора и, таким образом, вызывает задержку натрия и воды и расширение периферических кровеносных сосудов с возможным перемещением жидкости из интраваскулярного пространства в экстраваскулярное пространство. Предположение о блокаде ЭТВ-рецепторов в результате применения более высоких доз авосентана дополнительно подтверждается данными, которые показали натрийуретическое действие селективной блокады ЭТА-рецепторов у пациентов, которых лечили ИАПФ (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) (Mann и др., J Am Soc Nephrol. 2010, 21(3): 527-535." В WO 2016/073846 представлены дополнительные примеры, где за-

держка жидкости может приводить к повышению побочных эффектов от применения таких АРЭ, как бозентан, тезосентан, амбризентан, и атразентан. В WO 2016/073846 предлагается способ лечения ХБП посредством применения АРЭ, в частности, посредством применения ЭТА-селективного АРЭ атразентан, применяя прогностические факторы в отношении задержки жидкости; при этом указанный способ содержит определение риска задержки жидкости, если АРЭ вводят пациенту; и введение АРЭ пациенту, если риск находится на приемлемом уровне.

Доклинические и клинические данные предполагают, что ЭТА-селективные антагонисты ситаксентан и амбризентан несут более высокий риск задержки жидкости, чем двойные АРЭ бозентан и мацитентан (Vercauteren и др., JPET 2017, 361, 322-333). С другой стороны, доклинические данные показали, что синергическое действие на артериальное давление ЭТА-селективного АРЭ в комбинации с ингибитором АПФ эналаприл устранилось одновременной блокадой рецептора ЭТВ (Goddard и др., J.Am.Soc. Nephrol. 2004, 15, 2601-2610).

В клиническом исследовании 2-й фазы было показано, что апроцитентан, АРЭ, который приводит к эффективной двойной блокаде рецепторов эндотелина, может приводить к эффективному контролированию артериального давления у пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией, то есть, без базовой терапии (Actelion Pharmaceuticals Ltd, сообщение для печати, 22 мая, 2017 г.). Общая частота нежелательных явлений была подобной общей частоте нежелательных явлений, которую наблюдали в плацебо-группе. Таким образом, в отличие от способов, описанных в WO 2016/073846, для апроцитентана может не потребоваться оценка риска и/или снижение дозы для уменьшения побочных эффектов, связанных с задержкой жидкости, в случае применения во время лечения заболеваний, связанных с гипертензией, в частности с резистентной артериальной гипертензией.

Более того, на крысиных моделях артериальной гипертензии было обнаружено, что апроцитентан может обладать синергическим фармакологическим действием в комбинации с валсартаном, а также синергическим фармакологическим действием в комбинации с амлодипином, по сравнению с действием соответствующих активных ингредиентов по отдельности. В частности, в случае комбинации с тремя антигипертензивными препаратами различных фармакологических классов, включая валсартан, амлодипин, и диуретик тиазидного класса, такой как доступный на рынке Exforge HCT® (то есть фиксированная комбинация валсартана/амлодипина/гидрохлоротиазида), апроцитентан может приводить к лучшему эффекту, чем спиронолактон, который применяют в стандартном доступном дополнительном лечении. Более того, апроцитентан может иметь другой фармакологический профиль, чем преимущественно ЭТА-селективные антагонисты, которые до настоящего времени исследовали на предмет действия на резистентную артериальную гипертензию и другие заболевания, связанные с эндотелином. Таким образом, апроцитентан, АРЭ, который приводит к эффективной двойной блокаде рецепторов эндотелина, может быть особенно подходящим для лечения резистентной артериальной гипертензии, когда его назначают в комбинации с одним или большим количеством антигипертензивных препаратов различных фармакологических классов, включая в частности, блокатор рецептора ангиотензина, в частности, такой, как валсартан, блокатор кальциевых каналов, в частности, такой, как амлодипин, и диуретик, в частности, диуретик тиазидного класса (тиазидоподобный диуретик), в частности, такой, как хлоротиазид, хлорталидон, гидрохлоротиазид, индапамид, или метолазон. Такое комбинированное лечение может приводить к лучшему контролированию артериального давления, по сравнению с лечением посредством применения таких антигипертензивных препаратов по отдельности, поддерживая при этом умеренный профиль побочных эффектов, даже с оптимальными эффективными дозами апроцитентана, при этом, например, не требуется оценка риска в соответствии с WO 2016/073 846 и/или снижение доз для уменьшения побочных эффектов, например, связанных с задержкой жидкости.

Дополнительно было обнаружено, что при определенных условиях могут проявляться некоторые кристаллические формы апроцитентана, которые являются подходящими для получения фармацевтических композиций. Указанные кристаллические формы соединения являются новыми и могут иметь преимущественные свойства с точки зрения потенциального применения соединения в качестве активного фармацевтического ингредиента. Такие преимущества могут включать лучшие реологические свойства; меньшую гигроскопичность; лучшую воспроизводимость при изготовлении (например, лучшие параметры фильтрации, лучшую воспроизводимость образования, и/или лучшую седиментацию); и/или определенную структуру. Такие кристаллические формы соединения могут быть особенно подходящими для процесса получения некоторых фармацевтических композиций. Также было обнаружено, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль являются особенно пригодными для лечения некоторых нарушений, в частности, в случае применения в комбинации с другими активными ингредиентами или терапевтическими агентами.

Описание фигур

Фиг. 1 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции соединения в кристаллической форме А, которая была получена в примере 1. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики

из диапазона 3-33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10%): 9,8° (18%), 9,9° (18%), 11,7° (14%), 14,5° (10%), 15,4° (14%), 15,6° (29%), 16,9° (19%), 17,2° (16%), 17,8° (100%), 18,6° (50%), 19,9° (54%), 20,0° (67%), 21,5° (24%), 21,9° (10%), 22,8° (18%), 23,2° (49%), 23,5° (83%), 24,9° (32%), 25,1° (20%), 25,3° (24%), 25,6° (33%), 25,9° (16%), 27,1° (23%), 27,3° (39%), 28,5° (13%), 29,0° (23%), 29,4° (15%), 30,1° (12%) и 30,6° (10%).

Фиг. 2 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции сольвата дихлорметана соединения в кристаллической форме Б, который был получен в примере 2. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2тета (представлены выбранные пики из диапазона 3-33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10%): 11,2° (16%), 16,2° (57%), 18,0° (21%), 18,6° (71%), 18,8° (36%), 19,8° (19%), 20,3° (100%), 22,4° (45%), 22,9° (28%), 24,3° (44%), 24,8° (11%), 25,0° (41%), 25,7° (22%), 26,1° (31%), 27,4° (20%), 29,4° (16%), 29,8° (38%) и 32,4° (12%).

Фиг. 3 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции соединения в кристаллической форме В, которая была получена в примере 3. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2тета (представлены выбранные пики из диапазона 3-33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10%): 7,8° (23%), 9,7° (42%), 15,7° (37%), 17,2° (16%), 17,8° (15%), 18,8° (26%), 19,8° (71%), 20,1° (51%), 20,6° (15%), 21,6° (15%), 22,0° (100%), 23,4° (27%), 23,6° (40%), 24,1° (23%), 24,5° (16%), 25,1° (13%), 25,3° (39%), 25,7° (28%), 26,8° (19%), 27,1° (16%), 28,5° (31%), 30,8° (13%) и 30,8° (13%).

Фиг. 4 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции соединения в кристаллической форме Г, которая была получена в примере 4. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2тета (представлены выбранные пики из диапазона 3-33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10%): 4,6° (27%), 8,4° (15%), 8,6° (11%), 16,4° (17%), 16,8° (26%), 17,2° (10%), 18,6° (11%), 18,9° (18%), 19,3° (40%), 19,6° (45%), 20,1° (100%), 20,6° (55%), 20,8° (26%), 22,0° (10%), 22,7° (14%), 23,0° (24%), 23,5° (32%), 23,8° (12%), 24,2° (17%), 24,7° (20%), 25,1° (55%), 25,4° (22%), 25,6° (14%), 26,2° (16%), 26,8° (17%), 27,2° (28%), 28,1° (21%) и 28,1° (19%).

Фиг. 5 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции сольвата ацетонитрила соединения в кристаллической форме Д, который был получен в примере 5. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2тета (представлены выбранные пики из диапазона 3-33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10%): 9,0° (21%), 9,5° (56%), 11,3° (61%), 14,5° (41%), 14,8° (15%), 15,6° (47%), 16,0° (26%), 16,5° (100%), 18,2° (84%), 18,7° (73%), 18,9° (56%), 20,2° (20%), 20,7° (56%), 22,8° (96%), 23,9° (22%), 24,5° (70%), 25,3° (77%), 25,6° (29%), 26,0° (14%), 26,6° (66%), 27,5° (27%), 29,6° (31%), 30,2° (66%) и 33,0° (13%).

Фиг. 6 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции соединения в кристаллической форме И, которая была получена в примере 6. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2тета (выбранные пики из диапазона 3-33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10% представлены): 4,0° (44%), 4,7° (14%), 6,5° (23%), 9,0° (27%), 16,1° (40%), 17,2° (11%), 18,7° (22%), 19,0° (58%), 19,4° (28%), 19,8° (46%), 20,7° (57%), 21,2° (17%), 21,9° (100%), 22,6° (14%), 23,2° (23%), 24,1° (37%), 24,8° (40%), 25,6° (42%), 27,0° (29%), 28,2° (27%), 29,0° (20%), 30,3° и 30,8° (10%).

Фиг. 7 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции сольвата диметилсульфоксида соединения в кристаллической форме Й, который был получен в примере 7. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2тета (выбранные пики из диапазона 3-33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10% представлены): 10,9° (16%), 16,9° (18%), 18,2° (26%), 18,4° (30%), 18,6° (29%), 18,7° (55%), 19,3° (100%), 20,8° (35%), 21,2° (47%), 21,9° (26%), 24,3° (21%), 24,8° (24%), 25,4° (29%), 25,8° (22%), 26,7° (34%), 27,7° (13%), 27,8° (14%), 28,6° (15%), 29,4° (18%), 31,5° (23%) и 31,8° (12%).

Фиг. 8 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции сольвата этанола соединения в кристаллической форме К, который был получен в примере 8. Диаграмма рентгеновской дифракции

показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2тета (выбранные пики из диапазона 3–33° 2тета с относительной интенсивностью, большей 10% представлены): 9,1° (31%), 9,3° (34%), 11,3° (49%), 12,2° (10%), 14,6° (17%), 14,8° (46%), 15,7° (16%), 16,1° (10%), 16,4° (80%), 17,9° (17%), 18,2° (19%), 18,7° (96%), 20,0° (38%), 20,3° (100%), 22,6° (11%), 22,8° (76%), 23,2° (50%), 24,1° (14%), 24,5° (56%), 24,7° (68%), 25,4° (46%), 25,9° (32%), 26,4° (14%), 26,8° (22%), 27,7° (38%), 28,2° (12%), 29,7° (11%), 29,5° (64%), 29,8° (14%), 30,3° (14%), 30,5° (13%) и 32,4° (16%).

Понятно, что кристаллические формы, раскрытые в этом изобретении, содержат соединение в кристаллической форме свободного основания (то есть, не в виде соли). Кроме того, указанные кристаллические формы могут содержать некоординационный и/или координационный растворитель. Термин координационный растворитель используют в этом изобретении для обозначения кристаллического сольвата. Подобным образом, термин некоординационный растворитель используют в этом изобретении для обозначения адсорбированного или физически захваченного растворителя (определения в соответствии с Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (ред. R. Hilfiker, VCH, 2006), глава 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Кристаллические формы А и В представляют собой ангидратные или ансольватные формы, кристаллическая форма Б представляет собой сольват ДХМ, кристаллическая форма Д представляет собой сольват MeCN и кристаллическая форма И представляет собой сольват ДМСО.

Фиг. 9 показывает кратковременное действие АСТ-132577 на среднее артериальное давление ("МАР") у бодрствующих самцов соль-чувствительных гипертензивных крыс линии Dahl.

Фиг. 10 показывает кратковременное действие АСТ-132577 на МАР у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс.

Фиг. 11 показывает кратковременное действие АСТ-132577 на МАР у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс.

Фиг. 12 показывает кратковременное действие АСТ-132577, который применяют отдельно или в комбинации с валсартаном, на МАР у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс.

Фиг. 13 показывает кратковременное действие АСТ-132577, который применяют отдельно или в комбинации с валсартаном, на МАР у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс.

Фиг. 14 показывает кратковременное действие АСТ-132577, который применяют отдельно или в комбинации с эналаприлом, на МАР у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс.

Фиг. 15 показывает кратковременное действие АСТ-132577, который применяют отдельно или в комбинации с амлодипином, на МАР у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс.

Фиг. 16 показывает воздействие длительного перорального применения АСТ-132577 на МАР у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс.

Фиг. 17 показывает воздействие длительного перорального применения АСТ-132577 на гемодинамическое сопротивление в сосудах почек у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс.

Фиг. 18 показывает кратковременный дозозависимое действие апроцитентана в дозе 1, 3, 10, 30 мг/кг) на гематокрит (Hct) через 24 ч после однократного перорального введения крысам линии Wistar.

Фиг. 19 показывает кратковременное действие EXFORGE HCT® отдельно, и EXFORGE HCT® в комбинации с АСТ-132577, у самцов крыс со спонтанной гипертензией.

Фиг. 20 показывает кратковременное действие EXFORGE HCT® отдельно, и EXFORGE HCT® в комбинации со спиронолактоном, у самцов крыс со спонтанной гипертензией.

Фиг. 21 показывает кратковременное действие EXFORGE HCT® отдельно, и EXFORGE HCT® в комбинации с АСТ-132577, у самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс.

Фиг. 22 показывает кратковременное действие EXFORGE HCT® отдельно, и EXFORGE HCT® в комбинации со спиронолактоном, у самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс.

Подробное описание изобретения

1. Первый вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных веществ апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с блокатором рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой солью, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

2. Второй аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных веществ апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с

блокатором рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой солью, и/или

блокатором кальциевых каналов, который, в частности, представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой солью;

а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

3. Третий аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных веществ апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с блокатором рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой солью;

блокатором кальциевых каналов, который, в частности, представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой солью; и

диуретиком, который представляет собой тиазидоподобный диуретик (в частности, гидрохлоротиазид или хлорталидон, в частности, гидрохлоротиазид), или его фармацевтически приемлемой солью;

а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

4. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 3, где блокатор рецептора ангиотензина представляет собой валсартан или его фармацевтически приемлемую соль; блокатор кальциевых каналов представляет собой амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; и диуретик представляет собой гидрохлоротиазид или его фармацевтически приемлемую соль, или хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 3, где указанная фармацевтическая композиция содержит апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с валсартаном или его фармацевтически приемлемой солью, и амлодипином или его фармацевтически приемлемой солью; а также в комбинации с гидрохлоротиазидом или его фармацевтически приемлемой солью, или хлорталидоном или его фармацевтически приемлемой солью; где

апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 2,5 до 100 мг (в частности, 5 или 10-50 мг, в частности 12,5, 25 или 50 мг, в частности 12,5 или 25 мг) апроцитентана в день;

валсартан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 100 до 320 мг (в частности, 160 или 320 мг, в частности 160 мг) валсартана в день;

амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 2 до 10 мг (в частности, 5 или 10 мг, в частности 5 мг) амлодипина в день; и

гидрохлоротиазид или его фармацевтически приемлемая соль, если она присутствует, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 5 до 25 мг (в частности, 12,5 или 25 мг) в день гидрохлоротиазида; и хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль, если она присутствует, содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 10 до 150 мг (в частности, 15 или 30 мг) хлорталидона в день.

6. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 4), где диуретик представляет собой гидрохлоротиазид.

7. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 6), где

апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 2,5 до 100 мг (в частности, 5 или 10-50 мг, в частности 12,5, 25 или 50 мг, в частности 12,5 или 25 мг) апроцитентана в день;

валсартан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 100 до 320 мг (в частности, 160 или 320 мг, в частности 160 мг) валсартана в день;

амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 2 до 10 мг (в частности, 5 или 10 мг, в частности 5 мг) амлодипина в день; и

гидрохлоротиазид или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения от 5 до 25 мг (в частности, 12,5 или 25 мг) гидрохлоротиазида в день.

В подварианте осуществления, апроцитентан содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения 12,5 или 25 мг апроцитентана в день; валсартан или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения 160 мг валсартана в день; амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения 5 или 10 мг амлодипина в день; и гидрохлоротиазид или его фармацевтически приемлемая соль содержится в фармацевтической стандартной лекарственной форме, подходящей для перорального применения 12,5 или 25 мг в день гидрохлоротиазида; где ясно раскрыта

каждая комбинация дозировок, то есть 12,5/160/5/12,5; 12,5/160/10/12,5; 12,5/160/5/25; 12,5/160/10/25; 25/160/5/12,5; 25/160/10/12,5; 25/160/5/25 и 25/160/10/25 мг.

В настоящем изобретении термин "блокатор рецептора ангиотензина" или "БРА", в частности, означает валсартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан, или фармацевтически приемлемую соль одного из них. Предпочтительным БРА является валсартан или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении термин "блокатор кальциевых каналов" или "БКК", в частности, означает амлодипин, аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, цилнидипин, клеvidипин, исрадипин, эфонидипин, фелодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин, пранидипин, верапамил или дилтиазем или фармацевтически приемлемую соль одного из них. Предпочтительным БКК является амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении термин "диуретик", в частности, означает диуретик тиазидного класса (тиазидоподобный диуретик), в частности, такой как хлорталидон, гидрохлортиазид, хлоротиазид, индапамид, или метолазон. Предпочтительными диуретиками являются хлорталидон или гидрохлортиазид; таким образом, один из аспектов настоящего изобретения относится к комбинации апроцитентана, БРА валсартана, и БКК амлодипина, с хлорталидоном; другой аспект настоящего изобретения относится к комбинации апроцитентана, БРА валсартана, и БКК амлодипина, с гидрохлортиазидом.

К тому же дополнительно раскрыты фармацевтические композиции, содержащие в качестве активных веществ апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, который в частности представляет собой эналаприл, или его фармацевтически приемлемой солью, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем изобретении термин "ингибитор ангиотензинпревращающего фермента" или "ингибитор АПФ", в частности, означает каптоприл, эналаприл, рамиприл, квинаприл, периндоприл, лизиноприл, имидаприл или цилазаприл, или фармацевтически приемлемую соль одного из них. Предпочтительным ингибитором АПФ является эналаприл или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 17,8, 20,0 и 23,5°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

9. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 17,8, 18,6, 20,0, 23,2 и 23,5°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

10. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 9,8, 9,9, 11,7, 17,8, 18,6, 20,0, 21,5, 22,8, 23,2 и 23,5°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

11. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 9,8, 9,9, 11,7, 14,5, 15,4, 15,6, 16,9, 17,2, 17,8, 18,6, 19,9, 20,0, 21,5, 21,9, 22,8, 23,2, 23,5, 24,9, 25,1, 25,3, 25,6, 25,9, 27,1, 27,3, 28,5, 29,0, 29,4, 30,1 и 30,6°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

12. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 9,8° (18%), 9,9° (18%), 11,7° (14%), 14,5° (10%), 15,4° (14%), 15,6° (29%), 16,9° (19%), 17,2° (16%), 17,8° (100%), 18,6° (50%), 19,9° (54%), 20,0°

(67%), 21,5° (24%), 21,9° (10%), 22,8° (18%), 23,2° (49%), 23,5° (83%), 24,9° (32%), 25,1° (20%), 25,3° (24%), 25,6° (33%), 25,9° (16%), 27,1° (23%), 27,3° (39%), 28,5° (13%), 29,0° (23%), 29,4° (15%), 30,1° (12%) и 30,6° (10%); где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без удаления $\text{K}\alpha 2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Настоящие данные показывают пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики из диапазона $3-33^\circ 2\theta$ с относительной интенсивностью, большей 10%).

13. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, которая по сути показывает спектры порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 1, где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без $\text{K}\alpha 2$ удаления; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

В этом контексте термин "по сути" означает, что на диаграмме должны присутствовать по меньшей мере основные пики, которые изображены на указанных фигурах, то есть, те пики, которые имеют относительную интенсивность более 10%, в частности более 20%, если сравнивать с наиболее интенсивным пиком на диаграмме. Тем не менее, специалист в области порошковой рентгеновской дифракции придет к выводу, что относительные интенсивности на диаграммах порошковой рентгеновской дифракции могут подвергаться сильным изменениям интенсивности вследствие воздействий предпочтительной ориентации.

14. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, которую можно получить посредством кристаллизации соединения в водном растворе со значением pH 6,2-6,8.

Для большей ясности, поясним, что во всех случаях, когда один из приведенных выше вариантов осуществления относится к "пикам на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ ", то указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$, без удаления $\text{K}\alpha 2$; и при этом должно быть понятным, что точность значений 2θ , как представлено в этом изобретении, находится в пределах $\pm 0,1-0,2^\circ$. В частности, когда при этом для пика в соответствии с вариантами осуществления изобретения и формулой изобретения указывают угол преломления 2θ , то представленное значение 2θ следует понимать как интервал указанного значения минус $0,2^\circ$ от указанного значения и плюс $0,2^\circ$ к указанному значению ($2\theta \pm 0,2^\circ$); и предпочтительно минус $0,1^\circ$ от указанного значения и плюс $0,1^\circ$ к указанному значению ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

Например, при определении присутствия пика на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, общепринятый подход состоит в том, чтобы осуществлять это с учетом соотношения S/N (S = сигнал, N = шум). В соответствии с этим определением, когда утверждается, что на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции присутствует пик, то понятно, что пик на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции определяется соотношением S/N (S = сигнал, N = шум), которое больше x (x при этом представляет собой числовое значение больше 1), как правило, больше 2, в частности больше 3.

Если он не используется в отношении температур, в настоящем изобретении термин "примерно", расположенный перед числовым значением "X", относится к интервалу, который простирается от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, который простирается от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. В конкретном случае температур, термин "примерно", расположенный перед значением температуры "Y", в настоящем изобретении относится к интервалу, который простирается от температура Y минус 10°C до Y плюс 10°C , предпочтительно к интервалу, который простирается от Y минус 5°C до Y плюс 5°C , в частности к интервалу, который простирается от Y минус 3°C до Y плюс 3°C . Комнатная температура означает температуру, составляющую примерно 25°C . Когда в настоящем изобретении используют термин n эквивалент(ов), где n представляет собой число, в пределах объема настоящего изобретения это означает, что n относится к примерному числу n, предпочтительно n относится к точному числу n.

Во всех случаях, когда для описания числового диапазона используют слово "в пределах между" или "от - до", необходимо понимать, что граничные точки указанного диапазона однозначно включены в этот диапазон. Например: если диапазон температур описан как находящийся в пределах между 40 и 80°C (или составляющий от 40 до 80°C), это означает, что граничные точки 40 и 80°C находятся в этом диапазоне; или, если переменная определена как представляющая собой целое число в пределах между 1 и 4 (или от 1 до 4), это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3, или 4.

15. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан

в кристаллической форме В, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 9,7, 15,7 и 22,0°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

16. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме В, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 7,8, 9,7, 15,7, 19,8 и 22,0°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

17. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме В, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 7,8, 9,7, 15,7, 17,2, 17,8, 18,8, 19,8, 22,0, 23,6 и 25,3°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

18. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме В, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 7,8, 9,7, 15,7, 17,2, 17,8, 18,8, 19,8, 20,1, 20,6, 21,6, 22,0, 23,4, 23,6, 24,1, 24,5, 25,1, 25,3, 25,7, 26,8, 27,1, 28,5, 30,8 и 30,8°; где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

19. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме В, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 7,8° (23%), 9,7° (42%), 15,7° (37%), 17,2° (16%), 17,8° (15%), 18,8° (26%), 19,8° (71%), 20,1° (51%), 20,6° (15%), 21,6° (15%), 22,0° (100%), 23,4° (27%), 23,6° (40%), 24,1° (23%), 24,5° (16%), 25,1° (13%), 25,3° (39%), 25,7° (28%), 26,8° (19%), 27,1° (16%), 28,5° (31%), 30,8° (13%) и 30,8° (13%); где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Настоящие данные показывают пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления 2θ (представлены выбранные пики из диапазона 3-33° 2θ с относительной интенсивностью, большей 10%).

20. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме В, которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на фиг. 3, где указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

В этом контексте термин "по сути" означает, что на диаграмме должны присутствовать по меньшей мере основные пики, которые изображены на указанных фигурах х, то есть те пики, которые имеют относительную интенсивность более 10%, в частности более 20%, если сравнивать с наиболее интенсивным пиком на диаграмме. Тем не менее специалист в области порошковой рентгеновской дифракции придет к выводу, что относительные интенсивности на диаграммах порошковой рентгеновской дифракции могут подвергаться сильным изменениям интенсивности вследствие воздействий предпочтительной ориентации.

21. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме В, которую можно получить посредством кристаллизации соединения из MeOH , EtOH или пропан-2-ола.

22. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, при этом указанная композиция содержит апроцитентан в аморфной форме. Такая аморфная форма может быть получена посредством размалывания формы А. Например, аморфную форму можно получить посредством размалывания в шаровой мельнице (MM200 Retsch Ball Mill, с 2 агатовыми шариками), 30 мин при 30 Гц при температуре окружающей среды.

Получение фармацевтических композиций может осуществляться способом, который известен любому специалисту в данной области (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) посредством приведения кристаллических форм в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другими терапевтически полезными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами носителя и, если это является желательным, обычными фармацевтическими адъювантами.

23. Дополнительный вариант осуществления относится к твердой фармацевтической композиции (в частности, в виде таблетки) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, в частности в соответствии с любым из вариантов осуществления 8-14, или в соответствии с любым из вариантов осуществления 15-21, содержащей в качестве фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества инертными микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и магния стеарат.

24. В частности, твердая фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 23 будет содержать апроцитентан в общем количестве от 5 до 25% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, микрокристаллическую целлюлозу в общем количестве от 20 до 30% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, лактозу в общем количестве от 40 до 65% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, гидроксипропилцеллюлозу в общем количестве от 1 до 3% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, кроскармеллозу натрия в общем количестве от 2 до 8% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, и магния стеарат в общем количестве от 0,2 до 2% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, при этом общие проценты по массе твердой фармацевтической композиции будут всегда составлять 100; упомянутая выше твердая фармацевтическая композиция, в частности, будет представлена в форме таблетки.

25. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления 23-24, где указанная фармацевтическая композиция находится в виде таблетки. В подварианте осуществления, перед прессованием в указанную таблетку фармацевтически активные ингредиенты содержатся в гранулах.

Таблетка в соответствии с вариантом осуществления 25 необязательно может покрываться подходящей защитной оболочкой. Указанная защитная оболочка, в частности, будет предотвращать прямой контакт фармацевтической композиции с влагой; она также может облегчать нанесение маркировки, что может быть желательным для того, чтобы отличить фармацевтическую композицию от других.

Материал для покрытия для получения такой защитной оболочки может включать полимер с низкой водопоглощаемостью (такой как поливиниловый спирт (например, Aquapolish® PVA белого цвета от компании-изготовителя Biogrud) или диметиламиноэтилметакрилат (например, EUDRAGIT® E PO)). Материал для покрытия может дополнительно включать пластифицирующее вещество (например, пропиленгликоль, триацетин, дибутилфталат или дибутилсебацат), поверхностно-активное вещество (например, лаурилсульфат натрия или полисорбат, такой как Tween®) и/или скользящее вещество/глицерин (например, стеариновая кислота, магния или кальция стеарат или тальк). Более того, материал для покрытия также может включать пигмент (например, оксид железа(II), оксид железа(III) или оксид титана), с тем, чтобы придать таблетке цвет.

26. Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 23-24, где указанная фармацевтическая композиция находится в виде капсулы. В подварианте осуществления, перед наполнением в указанные капсулы фармацевтически активные ингредиенты содержатся в гранулах.

Кроме того, несомненно, изобретение относится к кристаллическим формам апроцитентана, в частности, к кристаллической форме А, раскрытой в этом изобретении, где указанная кристаллическая форма является подходящей/применяется в качестве заключительной стадии получения апроцитентана (например, для того чтобы соответствовать требованиям чистоты фармацевтического производства), в то время, как готовая фармацевтическая композиция в соответствии с вариантами осуществления 1-26 может содержать или может не содержать указанную кристаллическую форму (например, вследствие того, что первоначальная кристаллическая форма апроцитентана в дальнейшем трансформируется в процессе производства и/или растворится в фармацевтически приемлемом материале(-ах) носителя; так, что в готовой фармацевтической композиции, апроцитентан может присутствовать в некристаллической форме, в другой кристаллической форме, или в растворенном виде, или подобном).

Такие комбинированные фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1-26, в частности, являются пригодными для лечения заболеваний, связанных с эндотелином, включая артериальную гипертензию, легочную гипертензию, заболевания коронарной артерии, сердечную недостаточность, почечную ишемию и ишемию миокарда, почечную недостаточность, ишемию головного мозга, деменцию, мигрень, субарахноидальное кровоизлияние, синдром Рейно, язвы пальцев или пор-

тальную гипертензию, а также пригодными для лечения или профилактики атеросклероза, рестеноза после баллонной или стентовой ангиопластики, воспаления, язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки, злокачественной опухоли, меланомы, рака предстательной железы, гипертрофии предстательной железы, эректильной дисфункции, потери слуха, амавроза, хронического бронхита, астмы, фиброза легких, грамотрицательной септицемии, шока, серповидно-клеточной анемии, гломерулонефрита, почечной колики, глаукомы, болезней соединительной ткани, диабетических осложнений, осложнений сосудистой хирургии или хирургии сердца или после трансплантации органа, осложнений лечения циклоспорином, боли или гиперлипидемии.

Комбинированные фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1-26 являются также пригодными для лечения хронической болезни почек (ХБП), в частности, ХБП 1-4 стадий, которые определены в руководстве по улучшению мировых результатов лечения болезней почек (KDIGO) (и, в частности, ХБП 3 стадии), и, в частности, для лечения ХБП указанных стадий, вызванной эссенциальной артериальной гипертензией.

Фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1-26 являются, в частности, пригодными для лечения заболеваний, связанных с гипертензией, которые содержат артериальную гипертензию, включая в частности, трудно поддающуюся лечению/резистентную артериальную гипертензию; легочную гипертензию; сердечную недостаточность, включая в частности, хроническую сердечную недостаточность; для уменьшения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть от сердечно-сосудистых причин) у пациентов, которые имеют сердечно-сосудистый риск (такие как пациенты, страдающих ишемической болезнью сердца и/или пациенты, которые имеют выраженные клинические признаки застойной сердечной недостаточности); стенокардию; и диастолическую дисфункцию; эректильную дисфункцию; ХБП (в частности, ХБП 1-4 стадий, которые определены в руководстве по улучшению мировых результатов лечения болезней почек (KDIGO) (и, в частности, ХБП 3 стадии), и, в частности, ХБП указанных стадий, вызванные/связанные с эссенциальной артериальной гипертензией, в частности, резистентную артериальную гипертензию; а также диабет, и заболевания, связанные с диабетом, такие как диабетическая артериопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая васкулопатия; а также для уменьшения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения (такого как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, или смерть от сердечно-сосудистых причин) у пациентов, страдающих диабетом, которое сопровождается по меньшей мере одним другим сердечно-сосудистым фактором риска (таким как артериальная гипертензия, в частности резистентная артериальная гипертензия).

Предпочтительно фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1-26 являются пригодными во время лечения некоторых заболеваний, связанных с эндотелином, которые могут быть определены как заболевание, выбранное из группы, состоящей из артериальной гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, стенокардии и ХБП (в частности, ХБП 1-4 стадий, которые определены в руководстве по улучшению мировых результатов лечения болезней почек (KDIGO) (и, в частности, ХБП 3 стадии), и, в частности, ХБП указанных стадий, вызванных эссенциальной артериальной гипертензией).

Более того, фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1-19 являются пригодными во время лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из эссенциальной артериальной гипертензии, резистентной артериальной гипертензии, легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии (и, в частности, во время лечения резистентной артериальной гипертензии).

Эссенциальная артериальная гипертензия (которую также называют первичной артериальной гипертензией или идиопатической гипертензией) представляет собой тип артериальной гипертензии, которая по сути не имеет установленной причины. Она представляет собой значительную угрозу здоровью населения в мировом масштабе, способствуя сосудистой и почечной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Диагноз эссенциальной артериальной гипертензии ставят тогда, когда среднее из нескольких измерений систолического артериального давления после 2 или большего количества последовательных визитов постоянно равно или выше определенного порогового значения $T_{\text{САД}}$. Как правило, у лиц с высоким обычным артериальным давлением поддерживается давление, которое выше среднего для населения в целом, и они имеют более высокий риск развития выраженной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений, чем населения в целом. Пороговое значение $T_{\text{САД}}$, выше которого рекомендуется лечение, регулярно обсуждается среди практикующих врачей (см., например, Mansci и др. J. Hypertens. (2013), 31, 1281-1357); соответственно, в зависимости от общего состояния пациента и возраста, $T_{\text{САД}}$ может составлять 140 или 130 мм рт.ст., или другое подходящее значение.

Термин "резистентная артериальная гипертензия" [эквивалентный термину "трудно поддающаяся лечению гипертензия"] в настоящем изобретении определяется как артериальное давление, которое остается выше требуемого показателя, несмотря на одновременное применение 3 антигипертензивных средств различных классов. Одно из 3 средств должны быть диуретиком и все средства должны назначаться в оптимальных/максимальных дозах. Как было определено, пациенты, страдающие резистентной артериальной гипертензией, включают пациентов, артериальное давление которых контролируется по-

средством применения более 3-х медицинских препаратов. То есть пациенты, артериальное давление которых контролируется, но, для того чтобы осуществить это требуется 4 или большее количество медицинских препаратов, должны считаться устойчивыми к лечению (см., например, Mancía и др. J. Hypertens. (2013), 31, 1281-1357).

27. Четвертый аспект изобретения, соответственно, относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения артериальной гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, стенокардии и хронической болезни почек (в частности, во время лечения резистентной артериальной гипертензии), где апроцитентан подлежит применению в комбинации с блокатором рецептора ангиотензина, который в частности представляет собой валсартан или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения артериальной гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, стенокардии и хронической болезни почек (в частности, во время лечения резистентной артериальной гипертензии), где апроцитентан подлежит применению в комбинации с

блокатором рецептора ангиотензина, который в частности представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой солью, и

блокатором кальциевых каналов, который в частности представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой солью.

29. Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения артериальной гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, стенокардии и хронической болезни почек (в частности, во время лечения резистентной артериальной гипертензии), где апроцитентан подлежит применению в комбинации с

блокатором рецептора ангиотензина, который в частности представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой солью,

блокатором кальциевых каналов, который в частности представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой солью; и

диуретиком, который представляет собой тиазидоподобный диуретик (в частности, гидрохлоротиазид или хлорталидон, в частности, гидрохлоротиазид), или его фармацевтически приемлемой солью.

30. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26, предназначенной для применения во время лечения артериальной гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, стенокардии и хронической болезни почек (в частности, во время лечения резистентной артериальной гипертензии).

31. Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения артериальной гипертензии, включая резистентную артериальную гипертензию; сердечной недостаточности, включая хроническую сердечную недостаточность; диастолической дисфункции; ХБП, включая ХБП 3 стадии, вызванную или связанную с эссенциальной артериальной гипертензией; или для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов, страдающих диабетом, который сопровождается по меньшей мере одним другим сердечно-сосудистым фактором риска, содержащим гипертензию, где апроцитентан подлежит применению в комбинации с

блокатором рецептора ангиотензина, который в частности представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой солью,

блокатором кальциевых каналов, который в частности представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой солью; и

диуретиком, который представляет собой тиазидоподобный диуретик (в частности, гидрохлоротиазид или хлорталидон, в частности, гидрохлоротиазид), или его фармацевтически приемлемой солью.

32. Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения в соответствии с вариантами осуществления 29 или 31, где блокатор рецептора ангиотензина представляет собой валсартан или его фармацевтически приемлемую соль; блокатор кальциевых каналов представляет собой амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; и диуретик представляет собой гидрохлоротиазид или его фармацевтически приемлемую соль, или хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения в соответствии с вариантом осуществления 32, где диуретик представляет собой гидрохлоротиазид.

34. Дополнительный вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения в соответствии с вариантами осуществления 32 или 33, где, *mutatis mutandis*, фармацевтически активные ингредиенты должны применяться в дозировке, как

раскрыто в вариантах осуществления 5 или 7.

35. Другой вариант осуществления относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли; которые подлежат применению в комбинации, которая определена в любом из вариантов осуществления 27-29, или 31-34; или к фармацевтической композиции, содержащей апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, которые определены в любом из вариантов осуществления 1-26; предназначенным для применения во время лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из хронической болезни почек (ХБП), диабета, диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, диабетической васкулопатии, хронической сердечной недостаточности и диастолической дисфункции.

36. Один подвариант осуществления в соответствии с вариантом осуществления 35 относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения ХБП, в частности ХБП 1-4 стадий, которые определены в руководстве по улучшению мировых результатов лечения болезней почек (KDIGO) (и, в частности, ХБП 3 стадии), и, в частности, ХБП указанных стадий, вызванную эссенциальной артериальной гипертензией.

37. Другой подвариант осуществления в соответствии с вариантом осуществления 35 относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения диабета (то есть диабета 1 или 2 типа).

38. Другой подвариант осуществления в соответствии с вариантом осуществления 35 относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения диабетической нефропатии.

39. Другой подвариант осуществления в соответствии с вариантом осуществления 35 относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения диабетической ретинопатии.

40. Другой подвариант осуществления в соответствии с вариантом осуществления 35 относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения диабетической васкулопатии.

41. Другой подвариант осуществления в соответствии с вариантом осуществления 35 относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения хронической сердечной недостаточности.

42. В соответствии с одним вариантом подварианта осуществления 41, хроническая сердечная недостаточность подварианта осуществления 47 будет представлять собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

43. В соответствии с другим вариантом подварианта осуществления 41, хроническая сердечная недостаточность подварианта осуществления 47 будет представлять собой диастолическую сердечную недостаточность.

44. Другой подвариант осуществления в соответствии с вариантом осуществления 35 относится к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенным для применения во время лечения диастолической дисфункции.

Соответственно, апроцитентан или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для применения в комбинации с указанными дополнительными фармацевтически активными ингредиентами. Соответствующее комбинированное лечение может осуществляться одновременно, по отдельности, или на протяжении определенного периода времени (в частности, одновременно).

В настоящем изобретении, термин "одновременно", когда он относится к типу применения, означает, что рассматриваемый тип применения состоит в применении двух или большего количества активных ингредиентов и/или лекарственных средств приблизительно в одно и то же время; при этом понятно, что одновременное применение будет приводить к тому, что пациент подвергается воздействию двух или большего количества активных ингредиентов и/или лекарственных средств в одно и то же время. В случае одновременного применения, указанные два или большее количество активных ингредиентов могут применяться в виде комбинированного препарата с фиксированными дозировками (фиксированная комбинация), или в виде эквивалентной нефиксированной комбинации (например, посредством применения двух или большего количества разных фармацевтических композиций, которые подлежат применению посредством того же пути введения приблизительно в одно и то же время), или посредством нефиксированной комбинации, используя два или большее количество различных путей введения; где указанное применение по сути приводит к одновременному воздействию на пациента двух или большего количества активных ингредиентов и/или лекарственных средств. Например, в случае применения в комбинации с БРА и/или БКК и, если он присутствует, с диуретиком, соединение возможно будет применяться "одновременно".

В настоящем изобретении термин "комбинированный препарат с фиксированными дозировками", когда относится к типу применения, означает, что рассматриваемый тип применения состоит в применении всего одной фармацевтической композиции, содержащей два или большее количество активных ингредиентов, в частности такой, как фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления 1-26.

В настоящем изобретении термин "по отдельности", когда относится к типу применения, означает,

что рассматриваемый тип применения состоит в применении двух или большего количества активных ингредиентов и/или лекарственных средств на разные моменты времени; при этом понятно, что отдельное применение будет приводить к фазе лечения (например, составляющей по меньшей мере 1 ч, в частности по меньшей мере 6 ч, в частности по меньшей мере 12 ч), где пациент подвергается воздействию двух или большего количества активных ингредиентов и/или лекарственных средств в одно и то же время; но при этом отдельное применение также может приводить к фазе лечения, где на протяжении некоторого периода времени (например, составляющего по меньшей мере 12 ч, в частности по меньшей мере один день) пациент подвергается воздействию только одного из двух или более активных ингредиентов и/или лекарственных средств. Отдельное применение, в частности, относится к ситуациям, когда по меньшей мере один из активных ингредиентов и/или лекарственных средств назначается с периодичностью, существенно отличающейся от ежедневного (такого, как один раз или два раза в день) применения (например, когда один активный ингредиент и/или лекарственное средство, например, назначают один раз или два раза в день, а другой, например, назначают через день, или один раз в неделю, или даже через более длительные промежутки времени).

В настоящем изобретении под применением "на протяжении определенного периода времени" означает последовательное применение двух или большего количества активных ингредиентов и/или лекарственных средств на разные моменты времени. Термин, в частности, относится к способу применения, в соответствии с которым полное применение одного из активных ингредиентов и/или лекарственных средств завершается до того, как начинается применение другого/других. Таким образом, возможно применять один из активных ингредиентов и/или лекарственных средств на протяжении нескольких месяцев до применения другого(-их) активного(-их) ингредиента(-ов) и/или лекарственного(-ых) средства(-в).

45. Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26, предназначенной для применения во время лечения артериальной гипертензии, включая резистентную артериальную гипертензию; сердечной недостаточности, включая хроническую сердечную недостаточность; диастолической дисфункции; ХБП, включая ХБП 3 стадии, вызванную или связанную с эссенциальной артериальной гипертензией; или для снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов, страдающих диабетом, который сопровождается по меньшей мере одним другим сердечно-сосудистым фактором риска, содержащим артериальную гипертензию.

Понятно, что любой вариант осуществления, относящийся к апроцитентану или его фармацевтически приемлемой соли, предназначен для применения во время лечения некоторых заболеваний, связанных с эндотелином, причем апроцитентан подлежит применению в комбинации с дополнительными активными ингредиентами, такими как:

блокатор рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан или его фармацевтически приемлемую соль; или

блокатор рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан или его фармацевтически приемлемую соль; а также блокатор кальциевых каналов, который, в частности, представляет собой амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; или

блокатор рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан или его фармацевтически приемлемую соль; блокатор кальциевых каналов, который в частности представляет собой амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; а также диуретик, который представляет собой тиазидоподобный диуретик (в частности, гидрохлоротиазид или хлорталидон, в частности, гидрохлоротиазид) или его фармацевтически приемлемую соль;

такой вариант осуществления также относится к таким дополнительным активным ингредиентам, которые подлежат применению в комбинации с апроцитентаном или его фармацевтически приемлемой солью; к применению апроцитентана для получения фармацевтической композиции, содержащей апроцитентан и указанные дополнительные активные ингредиенты; к применению фармацевтической композиции, содержащей апроцитентан и такие дополнительные активные ингредиенты для лечения таких заболеваний; а также к способу лечения указанных заболеваний, содержащему введение субъекту (предпочтительно человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества апроцитентана, который подлежит применению в комбинации с указанными дополнительными активными ингредиентами, или содержащему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей апроцитентан и указанные дополнительные активные ингредиенты, как раскрыто в этом изобретении.

46. Дополнительный вариант осуществления относится к способу лечения артериальной гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, стенокардии и хронической болезни почек (в частности, во время лечения резистентной артериальной гипертензии);

содержащему введение фармацевтически эффективного количества апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, где апроцитентан применяют в комбинации с

фармацевтически эффективным количеством блокатора рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой соли,

фармацевтически эффективным количеством блокатора кальциевых каналов, который, в частности, представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой соли; и

фармацевтически эффективным количеством диуретика, который представляет собой тиазидоподобный диуретик (в частности, гидрохлоротиазид или хлорталидон, в частности, гидрохлоротиазид), или его фармацевтически приемлемой соли.

47. Дополнительный вариант осуществления относится к способу лечения артериальной гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, стенокардии и хронической болезни почек (в частности, во время лечения резистентной артериальной гипертензии); содержащему применение фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26.

48. Дополнительный вариант осуществления относится к способу лечения артериальной гипертензии, включая резистентную артериальную гипертензию; сердечной недостаточности, включая хроническую сердечную недостаточность; диастолической дисфункции; ХБП, включая ХБП 3 стадии, вызванную или связанную с эссенциальной артериальной гипертензией; или к способу снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов, страдающих диабетом, который сопровождается по меньшей мере одним другим сердечно-сосудистым фактором риска, содержащим артериальную гипертензию;

который включает введение фармацевтически эффективного количества апроцитентана, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, где апроцитентан применяют в комбинации с

фармацевтически эффективным количеством блокатора рецептора ангиотензина, который, в частности, представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой соли,

фармацевтически эффективным количеством блокатора кальциевых каналов, который, в частности, представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой соли; и

фармацевтически эффективным количеством диуретика, который представляет собой тиазидоподобный диуретик (в частности, гидрохлоротиазид или хлорталидон, в частности, гидрохлоротиазид), или его фармацевтически приемлемой соли;

49. Дополнительный вариант осуществления относится к способу лечения артериальной гипертензии, включая резистентную артериальную гипертензию; сердечной недостаточности, включая хроническую сердечную недостаточность; диастолической дисфункции; ХБП, включая ХБП 3 стадии, вызванную или связанную с эссенциальной артериальной гипертензией; или к способу снижения риска развития значительного сердечно-сосудистого осложнения у пациентов, страдающих диабетом, который сопровождается по меньшей мере одним другим сердечно-сосудистым фактором риска, содержащим артериальную гипертензию; который включает применение фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26.

50. Дополнительный вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантами осуществления 46 или 48, где блокатор рецептора ангиотензина представляет собой валсартан или его фармацевтически приемлемую соль; блокатор кальциевых каналов представляет собой амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; и диуретик представляет собой гидрохлоротиазид или его фармацевтически приемлемую соль, или хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль.

51. Дополнительный вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 50, где диуретик представляет собой гидрохлоротиазид.

52. Дополнительный вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантами осуществления 50 или 51, где, *mutatis mutandis*, фармацевтически активные ингредиенты применяют в дозировке, как раскрыто в вариантах осуществления 5 или 7.

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

экспериментальная часть;

сокращения:

в описании и примерах используют следующие сокращения:

Ac - ацетил;

AcOH - уксусная кислота;

водн. - водный;

ДХМ - дихлорметан;

ДМСО - диметилсульфоксид;

EtOAc - этилацетат;

экв. - эквивалент(s);

Фурье-ИКС - инфракрасная спектроскопия или спектр с преобразованием Фурье;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

iPrOAc - изопропилацетат;

MeOH - метанол;
 МИБК - метилизобутилкетон;
 орг. - органический;
 кг - комнатная температура;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 об. - объем(ы);
 мас./мас. - соотношение масс;
 мас. - единица масса;
 ПРД - порошковая рентгеновская дифрактометрия.

Примеры

Метод получения спектров ПРД.

Все спектры ПРД для твердых форм, описанных в этом изобретении, получали, как описано далее. Спектры порошковой рентгеновской дифракции получали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном детектором Lynxeye, работающим с использованием излучения CuK α в режиме отражения (связанные два тета/тета). Обычно параметры электропитания рентгеновской трубки составляли 40 кВ/40 мА. Применяли величину шага 0,02° (2 θ) и продолжительность шага, составляющую 76,8 сек, в пределах диапазона развертки 3-50° для 2 θ . Щель расходимости устанавливали на фиксированное значение 0,3. Порошки слегка спрессовывали в монокристаллический кремниевый держатель для образцов глубиной 0,5 мм, и образцы вращались в своей плоскости во время измерения. Дифракционные данные получены посредством применения комбинированного излучения Cu K α .1 и K α .2, без удаления K α .2. Точность значений 2 θ , как представлено в этом изобретении, находится в диапазоне, составляющем +/- 0,1-0,2°, как это обычно имеет место для традиционно регистрируемых спектров порошковой рентгеновской дифракции.

Пример 1. Форма А.

1.1. В химический реактор с двойной рубашкой объемом 3 л загружали 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6 фторпиримидин (100 г, 0,213 моль, 1 экв.), сульфамид (40,9 г, 0,425 моль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (147 г, 1,06 моль, 5 экв.) и ДМСО (500 мл, 5 об.), добавляли воду (2 мл, 0,111 моль, 0,5 экв.). Неоднородную смесь нагревали до температуры 70°C на протяжении прибл. 3 ч, после чего наблюдалось полное превращение. После охлаждения до температуры 20°C, большую часть неорганической соли удаляли посредством фильтрования. Фильтровальный осадок промывали EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 мл, 3 об.). Целит (100 г, 1 мас.), покрытый слоем древесного угля (20 г, 0,2 мас.), предварительно обрабатывали с использованием EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 мл, 5 об.) (фильтрат отбрасывали). Реакционную смесь фильтровали через этот отфильтрованный осадок и промывали EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 мл, 3 об.). Затем добавляли 1М водн. раствора NaOAc (500 мл, 0,5 моль, 2,3 экв., 5 об.), поддерживая при этом температуру 25-35°C. Водн. фазу промывали второй раз с использованием EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 мл, 5 об.). К водн. фазе, добавляли 1М H₂SO₄ (200 мл, 0,2 моль, 1 экв., 2 об.) на протяжении 1 ч при температуре 25-30°C. Кристаллизация начиналась при значении pH 8,5-8,0. Неочищенный продукт фильтровали, как в случае формы И спектра ПРД (сольват ДМСО), или как в случае смеси формы А и формы И. Его промывали два раза водой (2×1000 мл, 2×10 об.). Твердое вещество суспендировали в воде (1000 мл, 10 об.) при кт на протяжении 3 ч. Твердое вещество фильтровали и суспендировали второй раз в воде (1000 мл, 10 об.) при кт на протяжении 3 ч. После промывания водой (1000 мл, 10 об.), чистый продукт сушили в вакууме при температуре 40°C, в результате чего получали {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бромпиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид в виде твердого вещества от белого до почти белого цвета (75 г, выход 65%, форма А спектра ПРД).

1.2. В химический реактор (200 л, сплав Hastelloy) загружали 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6 фторпиримидин (24,2 кг, 51,5 моль), сульфамид (9,7 кг, 100,9 моль, 1,96 экв.), карбонат калия (35,5 кг, 256,9 моль, 5,0 экв.), ДМСО (133 кг, 5 об.) и воду (490 г, 27,2 моль, 0,53 экв.). Содержимое химического реактора нагревали до температуры 70-75°C. Мониторинг посредством ВЭЖХ показал полное превращение за 4 ч.

Содержимое охлаждали до температуры 20-25°C, и твердые вещества центрифугировали. Каждую загрузку промывали с использованием EtOAc/iPrOAc 1:1 (65 кг, 3 об.). Фильтрат повторно загружали в химический реактор и добавляли древесный уголь (2,4 кг, 10 мас.%) и Celite® (4,8 кг, 20 мас.%). Содержимое взбалтывали на протяжении 1 ч при температуре 15-20°C, и фильтровали через катриджный фильтр назад в химический реактор. Фильтры промывали, используя EtOAc/iPrOAc 1:1 (43 кг, 2 об.). На протяжении 2 ч добавляли NaOAc (8% в воде) (124 кг, 5 об.), поддерживая при этом температуру ниже 25°C. После разделения фаз, водн. слой промывали EtOAc/iPrOAc 1:1 (109 кг, 5 об.) при температуре 20 - 25°C. В водн. слой при температуре 25-30°C на протяжении 2 ч добавляли серную кислоту (5% в воде; 64 л, 32,6 моль, 0,63 экв.) для достижения pH 6,4. Содержимое затем охлаждали до температуры 15-20°C на протяжении 1 ч. Твердые вещества фильтровали, и промывали два раза водой (2×24 л, 2×1 об.). Каждое твердое вещество суспендировали два раза в воде (2×242 кг, 2×10 об.) при температуре 15-20°C на протяжении 3 ч, фильтровали и сушили, в результате чего получали 5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-

пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид в виде белого твердого вещества (21,6 г, выход 77%, форма А спектра ПРД).

Пример 2. Форма Б (сольват ДХМ соединения).

5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6-фторпиримидин (10,0 г, 21,3 ммоль, 1,00 экв.), сульфамид (4,1 г, 42,5 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (14,7 г, 106 ммоль, 5,0 экв.) суспендировали в ДМСО (50 мл, 5 об.) и нагревали до температуры 70°C на протяжении 5 ч. Смесь охлаждали до кт, и добавляли EtOAc (40 мл, 4 об.), за чем добавляли воду (100 мл, 10 об.). После разделения слоев (орг. фаза отбрасывалась), водн. фазу экстрагировали ДХМ (100 мл, 10 об.). Слой ДХМ подкисляли до pH 11,5 - pH 7,0, используя конц. АсОН (3 мл, 52 ммоль, 2,5 экв.), что приводило к кристаллизации продукта. Суспензию охлаждали до температуры 0°C на протяжении 1 ч, затем до -5°C на протяжении 15 мин. Твердое вещество фильтровали, промывали холодным ДХМ (10 мл, 1 об.) и сушили, в результате чего получали сольват ДХМ {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида в форме Б в виде белого твердого вещества (9,8 г, выход 84%).

Пример 3. Форма В.

0,2 мл исходного раствора {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида, растворенного в ТГФ с концентрацией 50 мг/мл, распределяли по 3 флаконам. Растворитель упаривали на протяжении 90 мин в испарителе Combidancer от компании Hettich AG (Бех, Швейцария), работающим при температуре 35°C и давлении 200 мбар. Сразу же после этого добавляли 0,015 мл MeOH в первый флакон, EtOH во второй флакон и iPrOH в третий флакон, и флаконы оставляли закрытыми на протяжении 3 дней. Для каждого из указанных растворителей получали твердый остаток {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида в форме В.

Пример 4. Форма Г.

4.1. В химический реактор загружали сульфамид (2,00 экв.), K_2CO_3 (5,00 экв.), 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6-фторпиримидин (1,00 экв.), ДМСО (5,0 об.) и воду (0,02 об.). Смесь нагревали до температуры 75°C на протяжении 2 ч. После охлаждения до температуры 23°C, суспензию фильтровали и промывали с использованием EtOAc/iPrOAc 1:1 (5,5 об.), используя химический реактор. Фильтрат фильтровали снова через встроенный фильтр и промывали с использованием EtOAc/iPrOAc 1:1 (1,5 об.). При температуре 27°C добавляли раствор 1M NaOAc в воде (5,0 об.), и слои разделяли. Водн. фазу промывали, используя EtOAc/iPrOAc 1:1 (5,0 об.). Водн. фазу подкисляли до pH 5,8, применяя 0,5M H_2SO_4 в воде (2,35 об.) на протяжении 2,5 ч, что приводило к кристаллизации. После 1 ч перемешивания при температуре 20°C, суспензию фильтровали и промывали водой (2×10 об.). Твердое вещество суспендировали два раза в воде (2×10 об.) при температуре 20°C на протяжении 3 ч каждый раз, фильтровали, промывали водой (10 об.) и сушили, в результате чего получали {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид в форме Г.

4.2. 50 мг {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида в форме А растворяли в 3 мл метилэтилкетона в новом стеклянном флаконе емкостью 7 мл. После обработки ультразвуком в ультразвуковой ванне на протяжении 1 мин, флакон оставляли открытым при кт на протяжении 3 дней. Твердый остаток представлял собой (5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид в форме Г.

Пример 5. Форма Д (сольват MeCN соединения).

{5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид в форме А нагревали до дефлегмирования в 10 объемах MeCN. После 10 мин ему давали остыть до температуры 20°C на протяжении 1 ч (нагревательную ванну убрали). Его фильтровали и сушили в условиях пониженного давления и при температуре 45°C. Твердый остаток представлял собой сольват MeCN {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида в форме Д.

Пример 6. Форма И.

Сольват ДХМ {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида формы Б (9,4 г, 17,2 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДМСО (19 мл, 2 об.). Раствор добавляли в H_2O (94 мл, 10 об.) и перемешивали при кт на протяжении 5 мин. Полученную суспензию фильтровали, промывали два раза с использованием H_2O (2×94 мл, 2×10 об.) и сушили, в результате чего получали {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид формы И в виде белого твердого вещества (6,8 г, выход 72%).

Пример 7. Форма Й (сольват ДМСО соединения).

7.1. {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамид Формы А (1,00 г, 1,83 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДМСО (2 мл, 2 об.). К этому раствор, медленно добавляли 10% H_2O в ДМСО (10 мл, 10 об.), после чего добавляли чистую H_2O (2 мл, 2 об.). Добавление затравки в виде Формы И запускало кристаллизацию продукта. Суспензию фильтровали, промывали с использованием H_2O (5×10 мл, 5×10 об.) и сушили, в результате чего получали сольват ДМСО {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида в форме И в виде белого твердого вещества (0,95 г, выход 95%).

7.2. 5-(4-бромфенил)-4-(2-((5-бромпиримидин-2-ил)окси)этокси)-6-фторпиримидин (10,0 г, 21,3 ммоль, 1,00 экв.), сульфамид (4,1 г, 42,5 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (14,7 г, 106 ммоль, 5,0 экв.) суспендировали в ДМСО (50 мл, 5 об.) и нагревали до температуры 50°C на протяжении 20 ч. Смесь охлаждали до кт, и добавляли МИБК (100 мл, 10 об.), после чего добавляли воду (100 мл, 10 об.). После разделения слоев (орг. фазу отбрасывали), водн. фазу подкисляли до pH 11,4-pH 6,5, используя конц. АсОН (4 мл, 70 ммоль, 3,3 экв.), что приводило к кристаллизации продукта. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (4×50 мл, 4×5 об.) и сушили, в результате чего получали сольват ДМСО {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида в форме Й в виде бежевого твердого вещества (10,4 г, выход 90%).

Пример 8. Форма К (сольват EtOH соединения).

Сольват ДМСО {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида формы И (100 мг, 0,183 ммоль, 1,00 экв.) суспендировали в EtOH (0,5 мл, 5 об.) при кт на протяжении 4 ч. Суспензию фильтровали, промывали два раза с использованием H_2O (2×0,5 мл, 2×5 об.) и сушили, в результате чего получали сольват EtOH {5-(4-бром-фенил)-6-[2-(5-бром-пиримидин-2-илокси)-этокси]пиримидин-4-ил}-сульфамида в форме К в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 40%).

Пример 9. Таблетки АСТ-132577.

Таблетки, каждая содержащая 50 мг АСТ-132577, могут быть изготовлены посредством применения способа влажной грануляции. Состав таблетки является следующим:

Таблетки АСТ-132577 (250 мг)			
МАТЕРИАЛ (ХИМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ)		мг / таблетка	Масса % / таблетка
Внутригранулярный	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма В, как описано в этом изобретении)	50,00	20,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	61,50	24,60
	Лактоза (200М)	122,25	48,90
	Гидроксипропилцеллюлоза	5,50	2,20
	Кроскармеллоза натрия	4,50	1,80
	Вода	дк	дк
Вне-гранулярный	Кроскармеллоза натрия	5,00	2,00
	Магния стеарат	1,25	0,50
Общее количество		250,00	100,00

дк = достаточное количество.

Предпочтительно форма А (как описано в этом изобретении) АСТ-132577 будет применяться для изготовления таблеток.

Пример 10. Таблетки АСТ-132577.

Таблетки примера 9 могут покрываться слоем Aquapolish® MS белого цвета или Aquapolish® PVA белого цвета (изготовитель покрытия: компания Biogrand).

Пример 11. Таблетки АСТ-132577.

Таблетки, каждая содержащая 50 мг АСТ-132577, могут быть изготовлены посредством применения способа влажной грануляции. Состав таблетки является следующим:

Таблетки АСТ-132577 (250 мг)			
МАТЕРИАЛ (ХИМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ)		мг / таблетка	Масса % / таблетка
Внутригранулярные	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма В, как описано в этом изобретении)	50,00	20,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	61,25	24,50
	Лактоза (200М)	122,50	49,00
	Гидроксипропилцеллюлоза	5,00	2,00
	Кроскармеллоза натрия	5,00	2,00
	Вода	дк	дк
Внегранулярные	Кроскармеллоза натрия	5,00	2,00
	Магния стеарат	1,25	0,50
Общее количество		250,00	100,00

дк = достаточное количество.

Предпочтительно форма А (как описано в этом изобретении) АСТ-132577 будет применяться для изготовления таблеток.

Пример 12.

Таблетки примера 11 могут покрываться слоем Aquapolish® MS белого цвета или Aquapolish® PVA

белого цвета (изготовитель покрытия: компания Biogrand).

Пример 13. Таблетки АСТ-132577.

Таблетки, каждая содержащая 12,5 мг АСТ-132577, могут быть изготовлены посредством применения способа влажной грануляции. Состав таблетки является следующим:

Таблетки АСТ-132577 (250 мг)			
МАТЕРИАЛ (ХИМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ)		мг / таблетка	Масса % / таблетка
Внутригранулярные	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма В, как описано в этом изобретении)	50,00	20,00
	Микрокристаллическая целлюлоза	61,25	24,50
	Лактоза (200М)	122,50	49,00
	Гидроксипропилцеллюлоза	5,00	2,00
	Кроскармеллоза натрия	5,00	2,00
	Вода	дк	дк
Внегранулярные	Кроскармеллоза натрия	5,00	2,00
	Магния стеарат	1,25	0,50
Общее количество		250,00	100,00

дк = достаточное количество.

Предпочтительно форма А АСТ-132577 (как описано в этом изобретении) будет применяться для изготовления таблеток.

Пример 14. Таблетки АСТ-132577.

Таблетки примера 13 могут покрываться слоем Aquapolish® MS белого цвета или Aquapolish® PVA белого цвета (изготовитель покрытия: компания Biogrand).

Пример 15. Таблетки АСТ-132577.

Таблетки, каждая содержащая 12,5 мг АСТ-132577, могут быть изготовлены посредством применения способа влажной грануляции. Состав таблетки является следующим:

Таблетки АСТ-132577 (100 мг)			
МАТЕРИАЛ (ХИМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ)		мг / таблетка	Масса % / таблетка
Внутригранулярные	АСТ-132577 (аморфная, твердая форма А или твердая форма В, как описано в этом изобретении)	12,50	12,50
	Микрокристаллическая целлюлоза	27,50	27,50
	Лактоза (200М)	53,50	53,50
	Гидроксипропилцеллюлоза	2,20	2,20
	Кроскармеллоза натрия	1,80	1,80
	Вода	дк	дк
Внегранулярные	Кроскармеллоза натрия	2,00	2,00
	Магния стеарат	0,50	0,50
Общее количество		100,00	100,00

дк = достаточное количество

Предпочтительно форма А (как описано в этом изобретении) АСТ-132577 будет применяться для изготовления таблеток.

Пример 16. Таблетки АСТ-132577.

Таблетки примера 15 могут покрываться слоем Aquapolish® MS белого цвета или Aquapolish® PVA белого цвета (изготовитель покрытия: компания Biogrand).

Свойства кристаллических форм.

Пример 17. Хранение при комнатной температуре.

Образец кристаллов формы А соединения (которая была получена в соответствии с примером 1, приведенным выше) хранили при температуре, составляющей 20-25°C, при 92% относительной влажности на протяжении 2-х месяцев. Порошковая рентгеновская дифрактометрия, проведенная на этом образце в конце 2-х месяцев, показала, что образец при этом все еще состоял только из кристаллов формы А соединения. Тот же результат получали после хранения на протяжении 8 недель в приведенных выше условиях. Проверка образца посредством ВЭЖХ после 8 недель хранения не выявила существенных изменений % площади пика, то есть, существенного разложения в указанных условиях не наблюдалось.

Образец кристаллов формы Б сольвата дихлорметана соединения (которая была получена в соответствии с примером 2, приведенным выше) хранили в закрытом флаконе (20 мг кристаллов формы Б, помещенных в закрытый флакон емкостью 4 мл) при температуре, составляющей 20-25°C, на протяжении примерно 3 недель. Порошковая рентгеновская дифрактометрия, проведенная на этом образце в

конце 3-й недели, показала, что кристаллы формы Б превратились в кристаллы формы А соединения.

Образец кристаллов формы Й сольвата диметилсульфоксида соединения (которая была получена в соответствии с примером 7, приведенным выше) хранили в закрытом флаконе (20 мг кристаллов формы Й, помещенных в закрытый флакон емкостью 4 мл) при температуре, составляющей 20-25°C, на протяжении примерно 3-х недель. Порошковая рентгеновская дифрактометрия, проведенная на этом образце в конце 3-й недели, показала, что кристаллы формы Й превратились в кристаллы формы А соединения.

Пример 18. Гигроскопичность.

Форма А считается немного гигроскопичной, как было установлено с помощью гравиметрической сорбцией паров (ГСП). Повышение массы образца, которое получали в соответствии с примером 1 на первом цикле в диапазоне от 40 до 80% о.в., соответствует 0,4%. При 95% о.в. поглощалось 2,2% влаги в качестве обратимого процесса без гистерезиса после сушки.

Примеры терапевтических применений АСТ-132577.

Пример А. Кратковременное действие АСТ-132577 у соль-чувствительных крыс линии Dahl.

Кратковременное действие АСТ-132577 на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR") оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов соль-чувствительных гипертензивных крыс линии Dahl (далее "соль-чувствительные крысы линии Dahl" - см. подробнее об этой модели в Rapp, Hypertension (1982), 4, 753-763).

Повышенное артериальное давление у соль-чувствительных крыс линии Dahl вызывали посредством добавления 1% хлорида натрия в питьевую воду. Для контроля (7,5%-й водный раствор желатина) использовали группы из 6-7 соль-чувствительных крыс линии Dahl, и исследовали каждую дозу АСТ-132577 (0,3, 1, 3, 10, 30, 100, и 300 мг/кг). Воздействие АСТ-132577 на HR и МАР рассчитывали для отдельных животных относительно 24-часового периода перед введением. Результаты, полученные в отношении МАР (максимальное снижение МАР наблюдали на протяжении 6 часов подряд), подытожены на фиг. 9 (данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения). В итоге, у соль-чувствительных крыс линии Dahl доза 10 мг/кг АСТ-132577 снижала МАР на 19 ± 4 мм рт.ст. В отличие от МАР, HR не менялась.

Пример Б. Кратковременное действие АСТ-132577 у дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных крыс.

Кратковременное действие АСТ-132577 на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR") оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс (далее "докса-соль-чувствительные крысы" - см. подробнее об этой модели в Gavvas и др. Circ. Res. (1975), 36, 300-309).

У докса-соль-чувствительных крыс, гипертензию вызывали посредством комбинации односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида докса, и добавления 1% хлорида натрия в питьевую воду. Для контроля (7,5%-й водный раствор желатина) использовали группы из 6-11 докса-соль-чувствительных крыс, и исследовали каждую дозу АСТ-132577 (0,3, 1, 3, 10, 30, 100, и 300 мг/кг). Воздействие АСТ-132577 на HR и МАР рассчитывали для отдельных животных относительно 24-часового периода перед введением. Результаты, полученные в отношении МАР (максимальное снижение МАР наблюдали на протяжении 6 часов подряд) подытожены на фиг. 10 (данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения). В итоге доза 10 мг/кг АСТ-132577 снижала МАР на 29 ± 6 мм рт.ст. у докса-соль-чувствительных крыс. В отличие от МАР, HR не менялась.

Пример В. Кратковременное действие АСТ-132577 у спонтанно гипертензивных крыс.

Кратковременное действие АСТ-132577 на артериальное давление, в частности, на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR") оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс (далее "СГК" - см. подробнее об этой модели в Atanur и др. Genome Res. (2010), 20, 791-803).

Группы из 4-6 СГК использовали для контроля (7,5%-й водный раствор желатина), и исследовали каждую дозу АСТ-132577 (1, 3, 10, 30, 100, и 300 мг/кг). Воздействие АСТ-132577 на HR и МАР рассчитывали для отдельных животных относительно 24-часового периода перед введением. Результаты, полученные в отношении МАР (максимальное снижение МАР наблюдали на протяжении 6 ч подряд) подытожены на фиг. 11 (данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения). В итоге доза 100 мг/кг АСТ-132577 снижала МАР у СГК на 18 ± 4 мм рт.ст. В отличие от МАР, HR не менялась.

Пример Г. Кратковременное действие АСТ-132577, отдельно или в комбинации с валсартаном, у спонтанно гипертензивных крыс.

Кратковременное действие АСТ-132577, который вводили перорально в однократной дозе, составляющей 100 мг/кг, на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), где при этом АСТ-132577 вводили либо отдельно, либо в комбинации с валсартаном, вводимом перорально в однократной дозе, составляющей 10 мг/кг,

оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс (далее "СГК" - см. подробнее об этой модели в Atanur и др. *Genome Res.* (2010), 20, 791-803).

Для этого исследования использовали 6 СГК на лечебную группу. Результаты, полученные в отношении МАР, подытожены на фиг. 12, где каждый результат наблюдений представлен в виде 6-часового среднего значения (обратите внимание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации двух лекарственных средств, который называют "Прогнозируемый аддитивный эффект", рассчитывали посредством сложения значений снижения артериального давления, полученных после применения каждого соединения по отдельности); применение плацебо (7,5%-й водный раствор желатина) не оказало воздействия на МАР или HR, и поэтому полученные результаты не представлены на фиг. . Если коротко, совместное применение АСТ-132577 и валсартана снижало МАР выше прогнозируемых (рассчитанных) значений, что демонстрирует синергию между двумя молекулами. В отличие от МАР, HR не менялась ни в одной из лечебных групп.

Пример Д. Кратковременное действие АСТ-132577, отдельно или в комбинации с валсартаном, у дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных крыс.

Кратковременное действие АСТ-132577, который вводили перорально в однократной дозе, составляющей 10 мг/кг, на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), где при этом АСТ-132577 вводили либо отдельно, либо в комбинации с валсартаном, вводимом перорально в однократной дозе, составляющей 30 мг/кг, оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс (далее "докса-соль-чувствительные крысы" - см. подробнее об этой модели в Gavgas и др. *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309).

У докса-соль-чувствительных крыс гипертензию вызывали посредством комбинации односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида докса, и добавления 1% хлорида натрия в питьевую воду. Для этого исследования использовали 7-8 докса-соль-чувствительных крыс на лечебную группу. Полученные результаты в отношении МАР подытожены на фиг. 13, где каждый результат наблюдений представлен в виде 6-часового среднего значения (обратите внимание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации двух лекарственных средств, который называют "Прогнозируемый аддитивный эффект", рассчитывали посредством сложения значений снижения артериального давления, полученных после применения каждого соединения по отдельности); применение плацебо (4%-й водный раствор желатина) не оказало воздействия на МАР или HR, и поэтому полученные результаты не представлены на фиг. . Если коротко, совместное применение АСТ-132577 и валсартана снижало МАР выше прогнозируемых (рассчитанных) значений, что демонстрирует синергию между двумя молекулами. В отличие от МАР, HR не менялась ни в одной из лечебных групп.

Пример Е. Кратковременное действие АСТ-132577, отдельно или в комбинации с эналаприлом, у спонтанно гипертензивных крыс.

Кратковременное действие АСТ-132577, который вводили перорально в однократной дозе, составляющей 100 мг/кг, на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), где при этом АСТ-132577 вводили либо отдельно, либо в комбинации с эналаприлом, вводимом перорально в однократной дозе, составляющей 3 мг/кг, оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс (далее "СГК" - см. подробнее об этой модели в Atanur и др. *Genome Res.* (2010), 20, 791-803).

Для этого исследования использовали 7 СГК на лечебную группу. Полученные результаты в отношении МАР подытожены на фиг. 14, где каждый результат наблюдений представлен в виде 6-часового среднего значения (обратите внимание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации двух лекарственных средств, который называют "Прогнозируемый аддитивный эффект", рассчитывали посредством сложения значений снижения артериального давления, полученных после применения каждого соединения по отдельности); применение плацебо (4%-й водный раствор желатина) не оказало воздействия на МАР или HR, и поэтому полученные результаты не представлены на фигуре. Если коротко, совместное применение АСТ-132577 и эналаприла снижало МАР выше прогнозируемых (рассчитанных) значений, что демонстрирует синергию между двумя молекулами. В отличие от МАР, HR не менялась ни в одной из лечебных групп.

Пример Ё. Кратковременное действие АСТ-132577, отдельно или в комбинации с амлодипином, у дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных крыс.

Кратковременное действие АСТ-132577, который вводили перорально в однократной дозе, составляющей 10 мг/кг, на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), где при этом АСТ-132577 вводили либо отдельно, либо в комбинации с амлодипином, вводимом перорально в однократной дозе, составляющей 1 мг/кг, оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс (далее "докса-соль-чувствительные крысы" - см. подробнее об этой модели в Gavgas и др. *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309).

У докса-соль-чувствительных крыс гипертензию вызывали посредством комбинации односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида докса, и добавления 1% хлорида

натрия в питьевую воду. Для этого исследования использовали 6-8 докса-соль-чувствительных крыс на лечебную группу. Полученные результаты в отношении МАР подытожены на фиг. 15, где каждый результат наблюдений представлен в виде 6-часового среднего значения (обратите внимание: ожидаемый аддитивный эффект комбинации двух лекарственных средств, который называют "Прогнозируемый аддитивный эффект", рассчитывали посредством сложения значений снижения артериального давления, полученных после применения каждого соединения по отдельности); применение плацебо (4%-й водный раствор желатина) не оказало воздействия на МАР или HR, и поэтому полученные результаты не представлены на фигуре. Если коротко, совместное применение АСТ-132577 и амлодипина снижало МАР выше прогнозируемых (рассчитанных) значений, что демонстрирует синергию между двумя молекулами. В отличие от МАР, HR не менялась ни в одной из лечебных групп.

Пример Ж. Длительное воздействие АСТ-132577 у дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных крыс.

Длительное воздействие регулярного применения доз, составляющих 1, 10 и 100 мг/кг/день АСТ-132577, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), оценивали у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс (далее "докса-соль-чувствительные крысы" - см. подробнее об этой модели в Gavgas и др. *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309). У докса-соль-чувствительных крыс гипертензию вызывали посредством комбинации односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида докса, и добавления 1% хлорида натрия в питьевую воду. Результаты докса-соль-чувствительных крыс, которых подвергали лечению посредством применения АСТ-132577, сравнивали с результатами, полученными для крыс линии Wistar или для докса-соль-чувствительных крыс, которые получали только плацебо (4%-й водный раствор желатина).

а. Полученные результаты в отношении МАР подытожены на фиг. 16, где каждый результат наблюдений представлен в виде 24-часового среднего значения. По 6 крыс использовали для каждой из 5 исследуемых групп (контрольные крысы линии Wistar (нижняя кривая на фиг. 16), докса-соль контрольных крыс (верхняя кривая на фиг. 16) и докса-соль-чувствительных крыс, которые получали регулярное применение доз, составляющих 1, 10 и

100 мг/кг/день АСТ-132577 (вторая-третья кривая сверху, соответственно, на фиг. 16)). Если коротко, пероральное применение АСТ-132577 на протяжении 4 недель, в зависимости от дозы, ослабляло докса-соль-вызванное повышение МАР, без изменения HR.

б. Полученные результаты в отношении гемодинамического сопротивления в сосудах почек подытожены на фиг. 17, где:

докса $\emptyset$ 2w представляет докса-соль-чувствительных крыс, умерщвленных непосредственно перед началом введения АСТ-132577; и

символ "*" представляет уровень статистической значимости $p < 0,05$, при использовании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), с последующим ретроспективным анализом по критерию множественного сравнения Ньюмана-Кейлса.

Подводя итог вышесказанному, в соответствии с результатами указанных исследований, длительное пероральное введение АСТ-132577 докса-соль-чувствительным крысам дозозависимо увеличивало почечный кровоток и уменьшало гемодинамическое сопротивление в сосудах почек. АСТ-132577 также демонстрировал тенденцию уменьшать гипертрофию левого желудочка, что подтверждается дозозависимым снижением концентраций в плазме крови TV-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP).

Пример 3. Воздействие АСТ-132577, отдельно или в комбинации с ингибитором АПФ или БРА, по результатам исследований на животных моделях диабета.

Воздействие АСТ-132577 можно оценить на моделях диабета на грызунах (в этом отношении, см. модели, описанные в следующих источниках: Sen и др. *Life Sci.* (2012), 91(13-14), 658-668; Janiak и др. *Eur. J. Pharmacol.* (2006), 534, 271-279; и Iglarz и др. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), 327(3), 736-745). В частности, может быть исследовано воздействие АСТ-132577, отдельно или в комбинации, на толерантность к глюкозе, инсулимнемию и ишемическое поражение органов. Ишемическое поражение органов включает: поражение сосудистой функции, почечной функции (например, протеинурию), сердечной функции и ремоделирование, а также поражение любого другого органа-мишени, затронутого диабетом (например, глаз).

Пример И. Оценка воздействия АСТ-132577 на задержку жидкости.

Уменьшение гематокрита (Hct) или гемоглобина происходит вследствие повышения объема плазмы крови и может быть использовано в качестве маркера задержки жидкости. Однократную пероральную дозу апроцитентана (1-30 мг/кг) или плацебо (желатин) вводили посредством желудочного зонда самцам линии крыс Wistar. Через двадцать четыре часа после введения, брали образец сублингвальной крови в условиях изофлуран-индуцированной анестезии. Гематокрит измеряли, используя гематологический анализатор. АСТ-132577 не воздействовал на гематокрит (Hct), что предполагало низкий потенциал влияния на задержку жидкости (фиг. 18).

Сравнительный пример 1. Кратковременное действие спиронолактона, применяемого в комбинации

с валсартаном, у спонтанно гипертензивных крыс.

Кратковременное действие спиронолактона (300 мг/кг) на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), в комбинации с валсартаном, где каждый препарат вводили перорально в виде однократных доз, также оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс (далее "СГК" - см. подробнее об этой модели в Atanur и др. *Genome Res.* (2010), 20, 791-803), применяя протокол, аналогичный протоколу, описанному в примере Г.

В отличие от АСТ-132577, синергического воздействия в результате применения комбинации спиронолактона с валсартаном на снижение МАР не наблюдалось.

Сравнительный пример 2. Кратковременное действие спиронолактона, применяемого в комбинации с валсартаном, у дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных крыс.

Кратковременное действие спиронолактона (300 мг/кг) на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), в комбинации с валсартаном, где каждый препарат вводили перорально в виде однократных доз, также оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс (далее "ДОКСА-соль-чувствительные крысы" - см. подробнее об этой модели в Gavvas и др. *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309), используя протокол, аналогичный протоколу, описанному в примере Д.

В отличие от АСТ-132577, синергического воздействия в результате применения комбинации спиронолактона с валсартаном на снижение МАР не наблюдалось.

Сравнительный пример 3. Кратковременное действие спиронолактона, применяемого в комбинации с эналаприлом, у спонтанно гипертензивных крыс.

Кратковременное действие спиронолактона (300 мг/кг) на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), в комбинации с валсартаном, где каждый препарат вводили перорально в виде однократных доз, также оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс (далее "СГК" - см. подробнее об этой модели в Atanur и др. *Genome Res.* (2010), 20, 791-803), используя протокол, аналогичный протоколу, описанному в примере Е.

В отличие от АСТ-132577, синергического воздействия в результате применения комбинации спиронолактона с эналаприлом на снижение МАР не наблюдалось.

Пример Й. Кратковременное действие EXFORGE HCT® отдельно, и EXFORGE HCT® в комбинации с АСТ-132577 или спиронолактоном, у спонтанно гипертензивных крыс.

Кратковременное действие Exforge HCT® (то есть комбинированного препарата с фиксированными дозировками валсартана/амлодипина/гидрохлоротиазида; при этом дозировка адаптирована на 1,6/0,1/0,25 мг/кг для валсартана/амлодипина/гидрохлоротиазида, соответственно) на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), в комбинации с АСТ-132577 или спиронолактоном, также оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов спонтанно гипертензивных крыс (далее "СГК" - см. подробнее об этой модели в Atanur и др. *Genome Res.* (2010), 20, 791-803).

Для этого исследования использовали 9 СГК на лечебную группу. Для подбора максимального воздействия на артериальное давление совместно применяемых лекарственных средств в этой модели, 100 мг/кг апроцитентана вводили перорально на 3^й день, после 3-дневного перорального введения Exforge HCT® мг/кг, и 300 мг/кг спиронолактона вводили перорально совместно с Exforge HCT® на 1^й день, за чем следовало 2-дневное введение Exforge HCT®. Полученные результаты в отношении МАР подытожены на фиг. 19 и 20, где каждый результат наблюдений представлен в виде 6-часового среднего значения.

В случае добавления дополнительно к Exforge HCT®, апроцитентана или спиронолактона, происходило дополнительное снижение артериального давления. Однако апроцитентан приводил к более сильному снижению артериального давления, чем спиронолактон. В отличие от МАР, HR не менялась ни в одной из лечебных групп.

Пример К. Кратковременное действие EXFORGE HCT® отдельно, и EXFORGE HCT® в комбинации с АСТ-132577 или спиронолактоном, у дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных крыс

Кратковременное действие Exforge HCT® (дозировка адаптирована на 3,2/0,2/0,5 мг/кг для валсартана/амлодипина/гидрохлоротиазида, соответственно) на артериальное давление, в частности на среднее артериальное давление (далее "МАР") и частоту сердечных сокращений (далее "HR"), в комбинации с АСТ-132577 (10 мг/кг) или спиронолактоном (300 мг/кг), где каждый препарат вводили перорально в виде однократных доз, также оценивали с помощью телеметрии у бодрствующих самцов дезоксикортикостерон-ацетат-соль-чувствительных гипертензивных крыс (далее "докса-соль-чувствительные крысы" - см. подробнее об этой модели в Gavvas и др. *Circ. Res.* (1975), 36, 300-309).

У докса-соль-чувствительных крыс гипертензию вызывали посредством комбинации односторонней нефрэктомии, имплантации гранул аналога минералокортикоида докса, и добавления 1% хлорида

натрия в питьевую воду. Для этого исследования использовали 7-9 докса-соль-чувствительных крыс на лечебную группу. Полученные результаты в отношении МАР подытожены на фиг. 21 и 22, где каждый результат наблюдений представлен в виде 6-часового среднего значения.

В случае добавления дополнительно к Exforge НСТ®, 10 мг/кг апроцитентана или 300 мг/кг спиронолактона, дополнительно снижали артериальное давление. Однако апроцитентан приводил к более сильному снижению артериального давления, чем спиронолактон. В отличие от МАР, HR не менялась ни в одной из лечебных групп.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активных веществ апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с тремя антигипертензивными препаратами различных классов, в которой указанными антигипертензивными препаратами являются:

блокатор рецептора ангиотензина или его фармацевтически приемлемая соль;

блокатор кальциевых каналов или его фармацевтически приемлемая соль; и

диуретик, который представляет собой гидрохлортиазид;

а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая в качестве активных веществ апроцитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с тремя антигипертензивными препаратами различных классов, в которой указанными антигипертензивными препаратами являются:

блокатор рецептора ангиотензина, который представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемая соль;

блокатор кальциевых каналов, который представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемая соль; и

диуретик, который представляет собой гидрохлортиазид;

а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, причем указанная композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления 2θ : 17,8, 18,6, 20,0, 23,2 и 23,5°; при этом указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения $\text{Cu K}\alpha_1$ и $\text{K}\alpha_2$, без удаления $\text{K}\alpha_2$; и точность значений 2θ находится в диапазоне, составляющем $2\theta \pm 0,2^\circ$.

4. Применение апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли во время лечения резистентной артериальной гипертензии;

при этом апроцитентан подлежит применению в комбинации с тремя антигипертензивными препаратами различных классов, в которой указанными антигипертензивными препаратами являются:

блокатор рецептора ангиотензина или его фармацевтически приемлемая соль;

блокатор кальциевых каналов или его фармацевтически приемлемая соль; и

диуретик, который представляет собой гидрохлортиазид.

5. Применение апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли по п.4; причем апроцитентан подлежит применению в комбинации с

блокатором рецептора ангиотензина, который представляет собой валсартан, или его фармацевтически приемлемой солью,

блокатором кальциевых каналов, который представляет собой амлодипин, или его фармацевтически приемлемой солью; и

диуретиком, который представляет собой гидрохлортиазид.

6. Применение апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли по п.4 или 5; причем апроцитентан подлежит применению в форме твердой фармацевтической композиции, которая представлена в форме таблетки, указанная твердая фармацевтическая композиция содержит

апроцитентан в общем количестве от 5 до 25% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции,

микrokристаллическую целлюлозу в общем количестве от 20 до 30% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции,

лактозу в общем количестве от 40 до 65% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции,

гидроксипропилцеллюлозу в общем количестве от 1 до 3% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции,

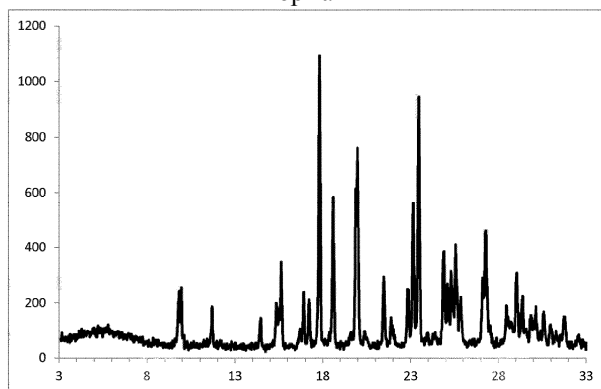
кроскармеллозу натрия в общем количестве от 2 до 8% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, и

магния стеарат в общем количестве от 0,2 до 2% по массе, из расчета общей массы фармацевтической композиции, при этом общие проценты по массе твердой фармацевтической композиции будут всегда составлять 100.

7. Применение апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли по п.6; причем апроцитентан подлежит применению в форме твердой фармацевтической композиции, которая представлена в форме таблетки, причем указанная фармацевтическая композиция содержит от 12,5 до 50 мг апроцитентана.

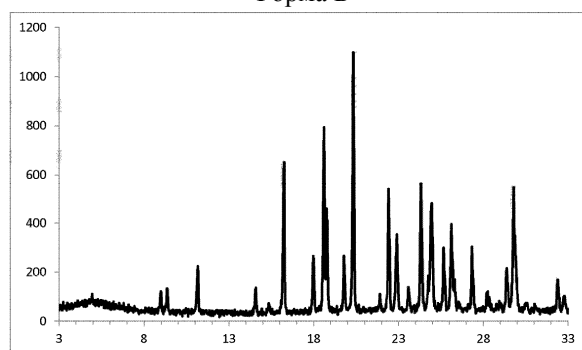
8. Применение апроцитентана или его фармацевтически приемлемой соли по п.6 или 7; причем апроцитентан подлежит применению в форме твердой фармацевтической композиции, которая представлена в форме таблетки, причем указанная фармацевтическая композиция содержит апроцитентан в кристаллической форме А, как определено в п.3.

Форма А



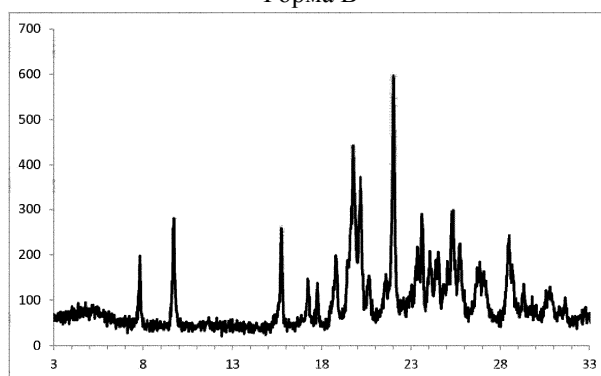
Фиг. 1

Форма Б



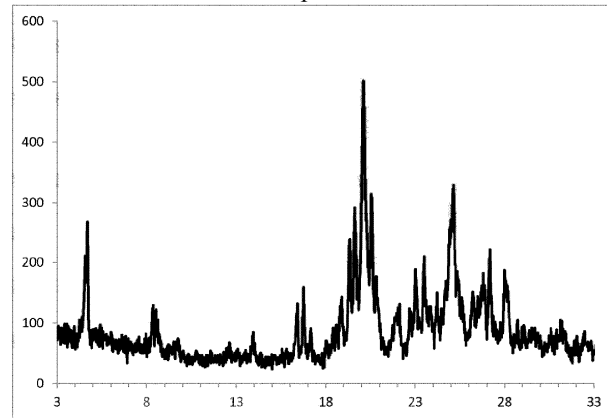
Фиг. 2

Форма В



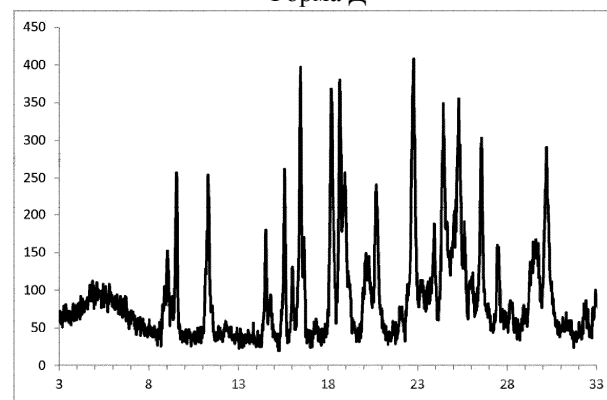
Фиг. 3

Форма Г



Фиг. 4

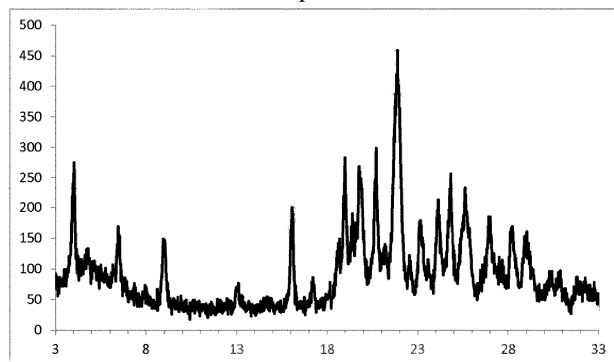
Форма Д



Фиг. 5

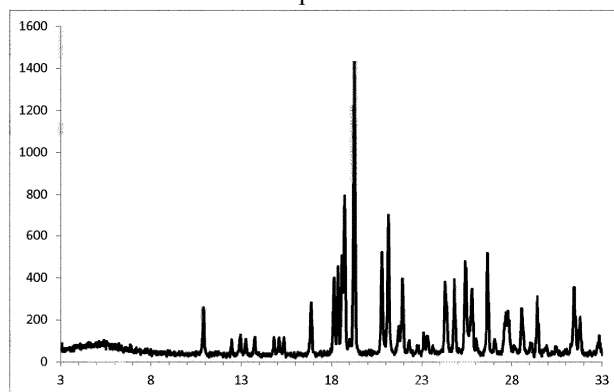
043547

Форма И



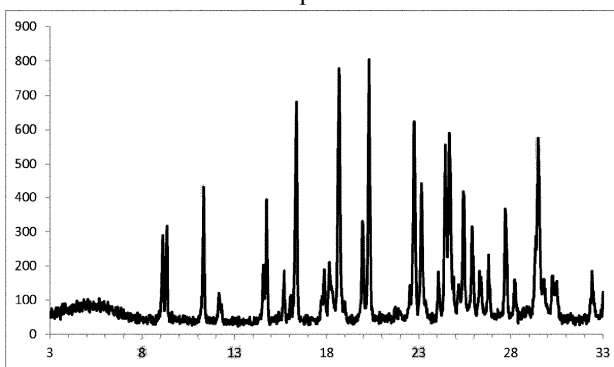
Фиг. 6

Форма Й

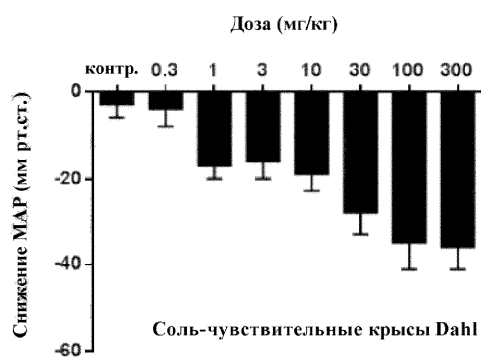


Фиг. 7

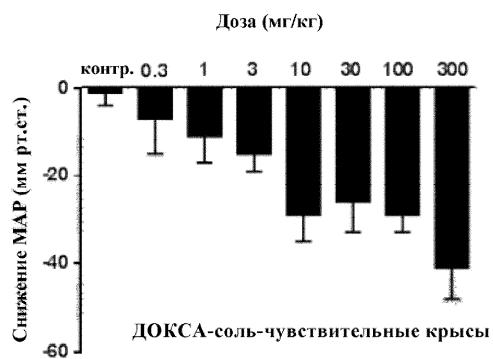
Форма К



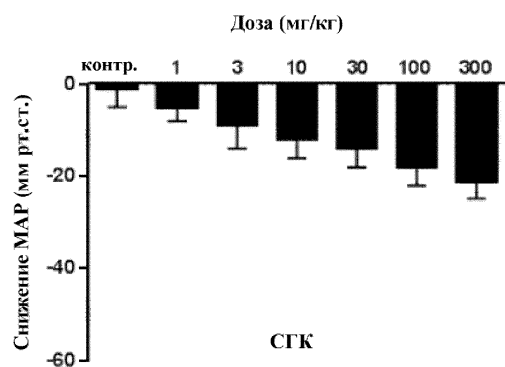
Фиг. 8



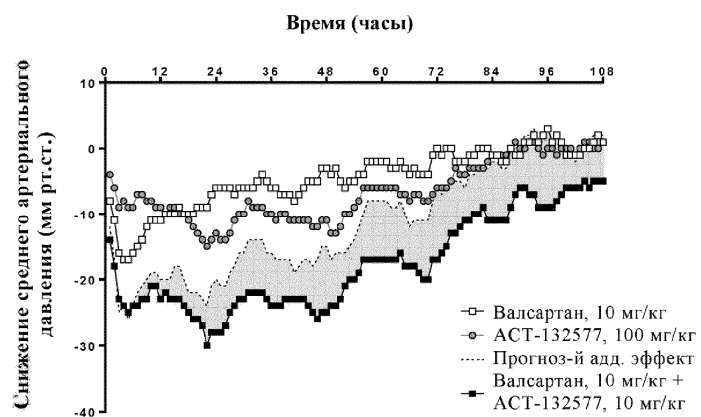
Фиг. 9



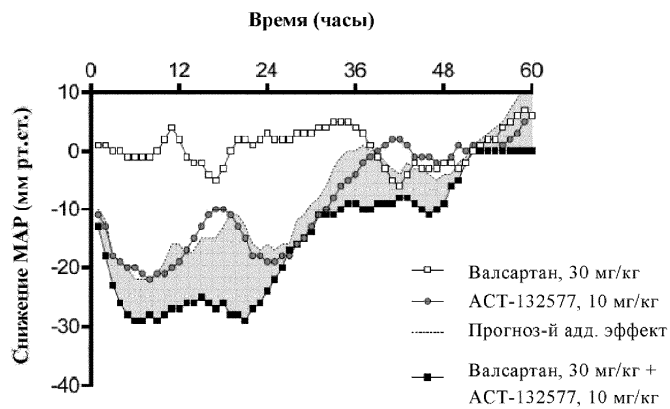
Фиг. 10



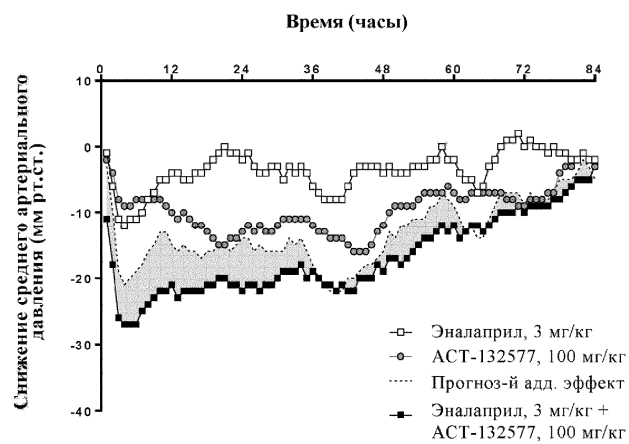
Фиг. 11



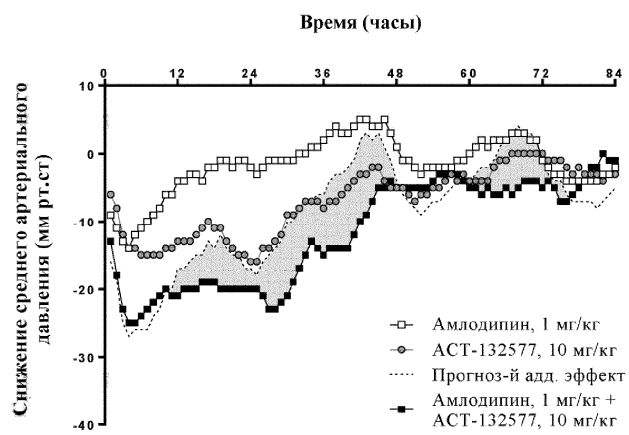
Фиг. 12



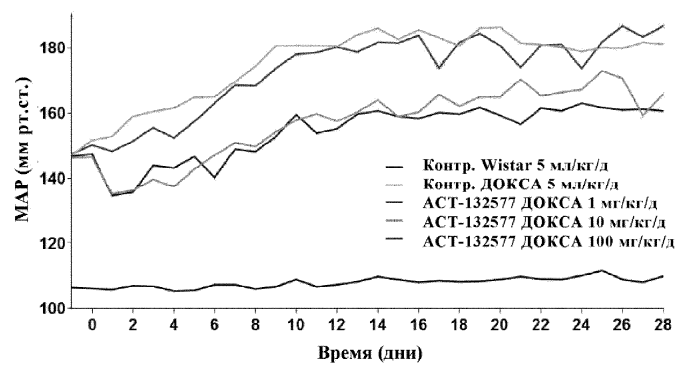
Фиг. 13



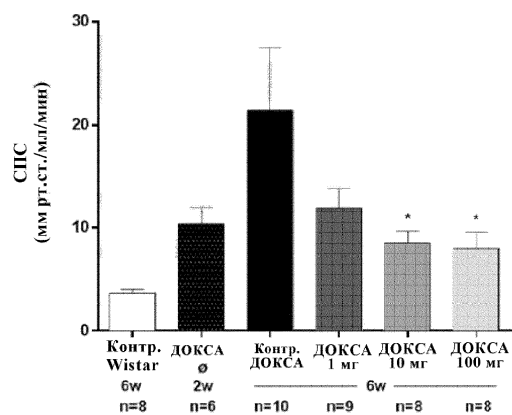
Фиг. 14



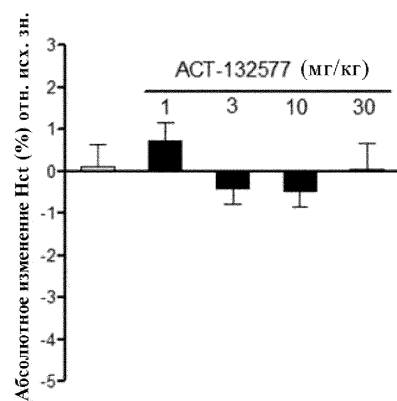
Фиг. 15



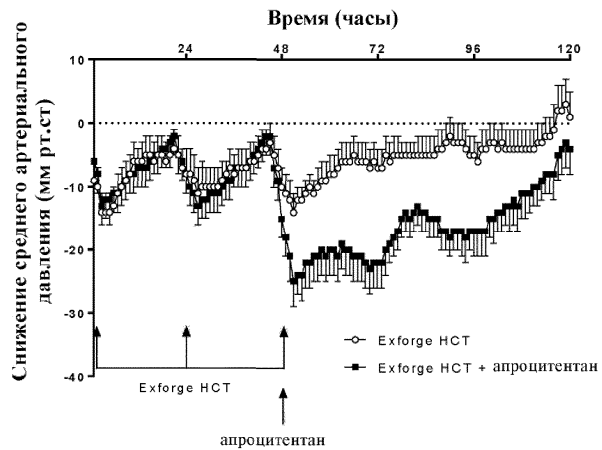
Фиг. 16



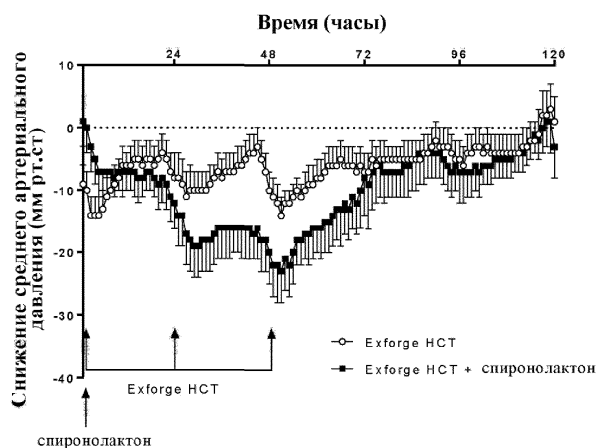
Фиг. 17



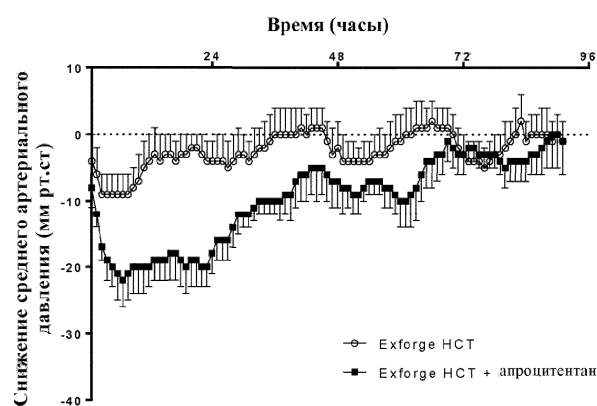
Фиг. 18



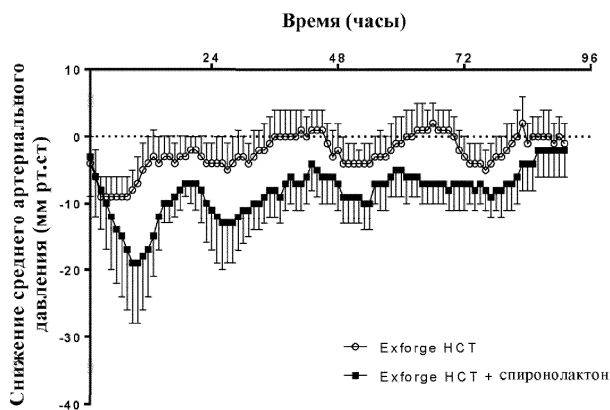
Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21



Фиг. 22



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2