

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392124 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.19

(22) Дата подачи заявки  
2022.01.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 9/19* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)

---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ  
ДИФЕНИЛПИРАЗИНА

---

(31) PCT/EP2021/052208;  
PCT/EP2021/082830

(32) 2021.01.29; 2021.11.24

(33) EP

(86) PCT/EP2022/052073

(87) WO 2022/162158 2022.08.04

(71) Заявитель:  
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ  
ЛТД (СН)

(72) Изобретатель:  
Амссомс Кейти, Де Прост Эдди, Дун  
Вэнью, Хартман Кок Паул, Хольм  
Рене, Кимпе Кристоф, Мёрс Грет,  
Верстратен Максим (BE)

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат, в частности для инъекционных препаратов длительного действия, содержащих ту же фармацевтическую композицию, применению фармацевтической композиции при лечении или профилактике конкретных заболеваний и способу его получения.

A1

202392124

202392124

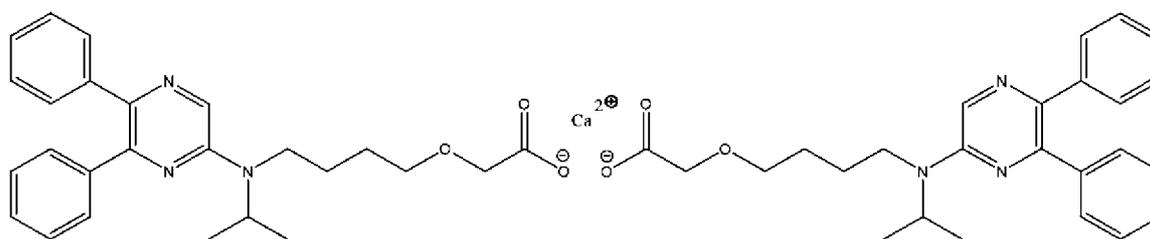
A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ  
ДИФЕНИЛПИРАЗИНА

5

**Область применения изобретения**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I):



10

Формула (I)

Соединение формулы (i) представляет собой кальциевую соль метаболита селексипага (кальциевая соль АСТ-333679) и имеет формулу  $\text{Ca}(\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3)_2$ , т. е.  $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_6\text{Ca}$  (MW: 877,109). В настоящем изобретении термины «кальций; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат», «кальций; 2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси]ацетат», «кальций; 2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-изопропил-амино]бутокси]ацетат», «кальций; 2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-(пропан-2-ил)-амино]бутокси]ацетат», «кальциевая соль {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты»; «кальциевая соль {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты»; «кальциевая соль 2-(4-((5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино)бутокси)уксусной кислоты»; «кальциевая соль 2-(4-((5,6-дифенилпирозин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусной кислоты»; «бис[[2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-изопропиламино]бутокси]ацетил]окси]кальций))» и кальциевая соль метаболита селексипага (кальциевая соль АСТ-333679) используются как синонимы.

25

Селексипаг (МНН) представляет собой 2-{4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}-N-(метансульфонил)ацетамид (АСТ-293987, NS-304, CAS: 475086-

01-2; 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид), также известный как Urtravi™. Метаболит селексипага представляет собой 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокс)уксусную кислоту (MRE-269, АСТ-333679, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)пропан-2-иламино]бутокс)уксусную кислоту; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокс)уксусную кислоту; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-(пропан-2-ил)амино]бутокс)уксусную кислоту; CAS: 475085-57-5 (MW 419,52)). Соли метаболита селексипага описаны в JP 2019-149945.

Настоящая фармацевтическая композиция в форме водной суспензии подходит для внутримышечной или подкожной инъекции. Ее также можно расфасовывать в виде твердого продукта во флаконы или лиофилизировать и растворять с получением соответствующей водной суспензии. Более того, настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций для лечения или профилактики конкретных заболеваний, таких как легочная гипертензия, и, в частности, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и способу их получения.

### **Предпосылки создания изобретения**

Получение и медицинское применение селексипага и его активного метаболита 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокс)уксусной кислоты описаны в WO2002/088084; WO2009/157396; WO2009/107736; WO2009/154246; WO2009/157397; WO2009/157398; WO2010/150865; WO2011/024874; Nakamura et al., Bioorg Med Chem (2007), 15, 7720-7725; Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2007), 322(3), 1181-1188; Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2008), 326(3), 691-699; O. Sitbon et al., N Engl J Med (2015), 373, 2522-33; Asaki et al., Bioorg Med Chem (2007), 15, 6692-6704; Asaki et al., J. Med. Chem. (2015), 58, 7128-7137. Внутривенные составы селексипага описаны в WO2018/162527. Соли метаболитов селексипага описаны в JP2019-149945. В US20190022004 описаны композиции липосом, содержащие слабокислотные лекарственные средства и их применение. В EP3718537 описаны «липосомы-невидимки», содержащие агонист рецептора простагландина I<sub>2</sub>, инкапсулированный в нем.

Показано, что селексилаг эффективен при лечении легочной артериальной гипертензии. В клиническом исследовании фазы III у пациентов с легочной артериальной гипертензией риск развития первичной комбинированной конечной точки, представляющей собой смерть или осложнение, связанное с легочной артериальной гипертензией, был существенно ниже у пациентов, получавших селексилаг, чем у 5 пациентов, получавших плацебо. Селексилаг получил разрешение на продажу, например в США, и предназначен для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ, группа I ВОЗ) для замедления прогрессирования заболевания и снижения риска госпитализации по поводу ЛАГ.

10 До настоящего времени использовались стандартные таблетированные составы селексилага с пленочным покрытием, предназначенные для перорального введения два раза в день, причем эксципиенты содержат D-маннитол, кукурузный крахмал, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и стеарат магния; Таблетки покрыты пленочной оболочкой, содержащей гипромеллозу, 15 пропиленгликоль, диоксид титана, карнаубский воск и смеси оксидов железа.

Кроме того, было проведено исследование безопасности перехода с перорального селексилага на внутривенное введение селексилага у пациентов с ЛАГ (NCT03187678), при котором селексилаг вводили два раза в сутки в виде инфузии продолжительностью 20 приблизительно 87 мин. Дозу подбирали индивидуально для каждого пациента, чтобы она соответствовала его текущей пероральной дозе селексилага.

Считается, что селексилаг функционирует как пролекарство (сам по себе обладая некоторой агонистической активностью в отношении рецептора IP), которое может проявлять продолжительную селективную активность агониста рецептора IP в форме 25 активного метаболита 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокс)уксусной кислоты у млекопитающих, особенно людей. Метаболизм селексилага *in vivo* может эффективно выступать в качестве своего рода «медленно высвобождающего механизма», который потенциально продлевает 30 активность и снижает типичные нежелательные эффекты, связанные с высокими концентрациями агонистов PGI<sub>2</sub> (Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2007), 322(3), 1181-1188).

В некоторых случаях применение перорального состава селексипага может быть неподходящим или невозможным, например, при оказании неотложной помощи или в том случае, если пациент по каким-либо причинам не в состоянии глотать таблетку.

5 Кроме того, в целом желательно уменьшить лекарственную нагрузку, в частности, для схем лечения, длительность которых может составлять несколько месяцев или более.

10 Количество и/или объем лекарственных форм, которые необходимо вводить, обычно называют «лекарственной нагрузкой». Высокая лекарственная нагрузка нежелательна по многим причинам, таким как частота введения, часто сочетающаяся с неудобством необходимости проглатывать крупные лекарственные формы, а также необходимость хранения и транспортировки большого количества или объема фармацевтических составов. Высокая лекарственная нагрузка увеличивает риск того, что пациенты не примут всю свою дозу, что приведет к несоблюдению предписанного режима дозирования.

15 Таким образом, существует потребность в разработке фармацевтической композиции или состава, фармацевтический эффект которого сохраняется, например, в течение одной недели или дольше, или в течение одного месяца или дольше, причем его необходимо вводить только через длительные интервалы времени, такие как одна неделя или дольше, или даже один месяц или дольше (состав длительного действия), т. е. три месяца.

20 Лекарственные формы инъекционного препарата длительного действия (ИПДД), которые позволяют менее частое введение доз в течение недели или дольше, даже в течение месяца или дольше, являются вариантом решения проблем, связанных с соблюдением пациентом режима и схемы лечения, и являются более удобными для пациента. Кроме того, более стабильные уровни лекарственного средства в крови  
25 повышают эффективность и безопасность. Однако субоптимальные физико-химические свойства лекарственных средств часто ограничивают их состав в виде обычных суспензий лекарственного средства, вызывая такие проблемы, как стабильность суспензии, а также недостаточное поддержание терапевтически эффективных концентраций в плазме.

30 Не было известно ни о составе длительного действия селексипага или его метаболита, ни о составе длительного действия для лечения ЛАГ или ХТЭЛГ.

### Изложение сущности изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение состава длительного действия метаболита селексипага, 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусной кислоты.

5 Авторы исследуемого лекарственного препарата, описанного в настоящем документе, имели задачу по созданию исследуемого лекарственного препарата, который был безопасным для тестирования на людях, чтобы в конечном итоге оценить, является ли исследуемый лекарственный препарат безопасным и эффективным для лечения заболеваний, модулируемых рецептором IP, в частности, легочной гипертензии и, в  
10 частности, ЛАГ или ХТЭЛГ.

Например, рассматривая возможность длительного лечения ЛАГ или ХТЭЛГ, авторы изобретения не только должны были определить конкретный и стабильный состав исследуемого лекарственного препарата, включая 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусную кислоту, но также установить, что данный  
15 состав будет высвобождать 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусную кислоту для пациента, страдающего ЛАГ или ХТЭЛГ, нуждающемуся в этом в течение периода по меньшей мере 14 дней, без проявлений значительного высвобождения в первые часы/дни после введения, и в то же время обеспечивая для пациента в течение всего периода высвобождения  
20 терапевтически эффективную дозу 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусной кислоты.

Таким образом, в настоящее время авторы изобретения обнаружили, что метаболит селексипага может быть преимущественно изготовлен в виде состава длительного действия с использованием кальциевой соли метаболита селексипага или его гидрата  
25 или сольвата, т. е. кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата, в мелкодисперсной форме либо в суспензии, либо в твердой форме.

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для введения путем внутримышечной или подкожной инъекции,  
30 содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат или его гидрат или сольват в форме водной суспензии. В

частности, такая суспензия представляет собой водную суспензию, содержащую микрочастицы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата или его гидрата или сольвата.

5 Профиль длительного действия состава позволяет избежать пиковых уровней в плазме и достичь минимальной токсической концентрации и более длительной терапевтической продолжительности.

### **Описание графических материалов**

10 На Фиг. 1 показаны концентрации в плазме различных исследуемых составов, содержащих селексипаг, метаболит селексипага (2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутоксид)уксусную кислоту; АСТ333679) и кальциевую соль метаболита селексипага (кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат; соль Са АСТ333679) в зависимости от времени

15 На Фиг. 2 и Фиг. 3 показаны ФК-профили у крыс с различными частицами (2, 5, 8 мкм (микрометров)) кальциевой соли метаболита селексипага и различными поверхностно-активными веществами/смачивающими агентами (полисорбат 20 и полоксамер 338)

На Фиг. 4 показаны полученные распределения частиц лекарственного средства разного состава по размерам (кальциевая соль метаболита селексипага) с разными размерами частиц

20 На Фиг. 5 показаны полученные распределения частиц лекарственного средства разного состава по размерам (кальциевая соль метаболита селексипага) с разными поверхностно-активными веществами/смачивающими агентами

На Фиг. 6 показано полученное распределение частиц по размерам с кальциевой солью метаболита селексипага в концентрации 200 мг/мл

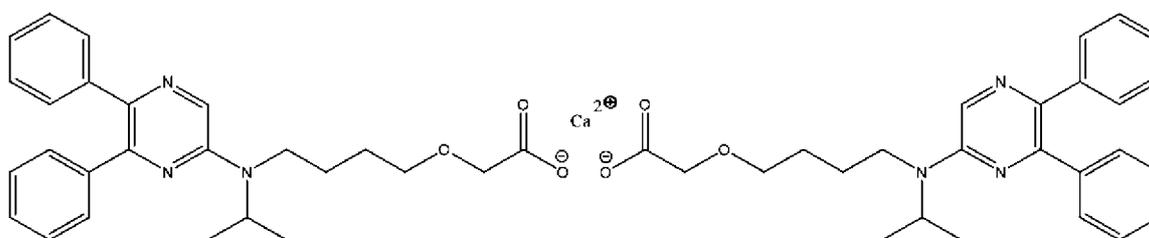
25 На Фиг. 7 показаны полученные распределения частиц лекарственного средства разного состава по размерам (кальциевая соль метаболита селексипага) с разными количествами ресуспендирующего агента

На Фиг. 8 показаны результаты дзета-потенциала как функция рН суспензии

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции в форме водной суспензии, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват:

5

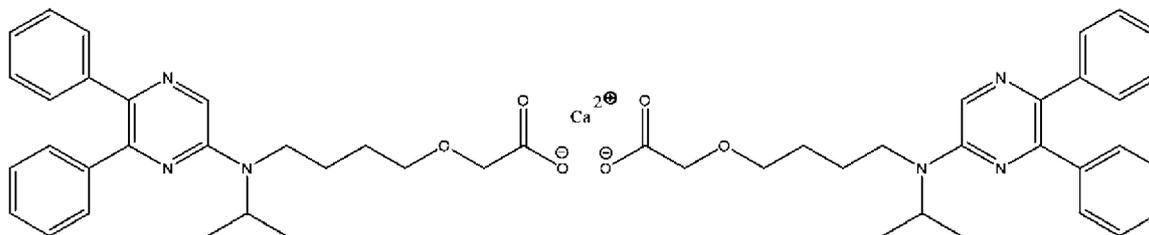


Формула (I).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции в форме водной суспензии, содержащей:

10

(а) кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват:



Формула (I)

15

имеющий распределение частиц по размерам (particle size distribution; PSD) Dv50 от 1 до 50 мкм (микрометров);

(b) поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент;

(c) необязательно, ресуспендирующий агент; и

20 (d) фармацевтически приемлемый водный носитель при pH в диапазоне от 6 до 9 и, в частности, в диапазоне от 6 до 8,5.

Настоящая фармацевтическая композиция представляет собой суспензию, в которой авторы изобретения подразумевают, что активный ингредиент кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат суспендируют в фармацевтически приемлемом водном носителе.

- 5 Таким образом, фармацевтические композиции в форме водной суспензии подходят для внутримышечной и/или подкожной инъекции, в частности для пациента-человека, нуждающегося в этом.

10 Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат, имеющий структуру формулы (I), как указано выше, может быть в безводной форме, или в гидратной форме, или в фармацевтически приемлемой форме сольвата. Термин «фармацевтически приемлемые растворители» относится к растворителям, которые сохраняют требуемую биологическую активность соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Предпочтительной является безводная форма или гидратная форма.

15 Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат может быть в гидратной форме. В гидратной форме может быть от около 0,1 до около 1 молекулы воды на молекулы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение воды к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату находится в диапазоне от около 0,1 до около 1, например от около 0,1 до около 0,15, от около 0,15 до около 0,2, от около 0,2 до около 0,25, от около 0,25 до около 0,3, от около 0,3 до около 0,35, от около 0,35 до около 0,4, от около 0,4 до около 0,45, от около 0,45 до около 0,5, от около 0,5 до около 0,55, от около 0,55 до около 0,6, от около 0,6 до около 0,65, от около 0,65 до около 0,7, от около 0,7 до около 0,75, от около 0,75 до около 0,8, от около 0,8 до около 0,85, от около 0,85 до около 0,9, от около 0,9 до около 0,95, от около 0,95 до около 1. Молярное соотношение воды в гидратной форме может меняться в зависимости от условий хранения соединения, способа образования соединения и кристаллической структуры соединения.

30 В некоторых вариантах осуществления кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат или его гидрат или сольват представлен в мелкодисперсной форме, т. е. в частицах, имеющих распределение частиц по размерам



осуществления распределение частиц по размерам (PSD)  $Dv_{50}$  составляет 15 мкм (микрометров)  $\pm 10\%$  или 15 мкм (микрометров)  $\pm 5\%$ .

Используемые в настоящем документе частицы представляют собой микрочастицы, а водная суспензия называется микросуспензией, т. е. водной микросуспензией.

5     Распределение частиц по размерам определено в настоящем документе как  $Dv_{50}$ , также известно как медианный диаметр. Медианные значения определяют как значение, в котором половина популяции находится выше данной точки, а половина находится ниже данной точки. Для распределения частиц по размеру медиану называют  $D_{50}$  (или  $x_{50}$  в соответствии с некоторыми рекомендациями ISO).  $D_{50}$  представляет собой  
10    размер в микронах (микрометры, мкм), который разделяют на распределение с половиной выше и половиной ниже этого диаметра.  $Dv_{50}$  (или  $Dv_{0.5}$ ) представляет собой медиану объемного распределения. Объемное распределение является основным результатом лазерной дифракции. В настоящем документе PSD определяется объемным распределением.

15    Распределение частиц по размерам (PSD) может быть измерено с помощью хорошо известных в данной области методов, например, с помощью лазерной дифракции, проточного фракционирования оседания в силовом поле, корреляции фотонов, спектроскопии или дисковым центрифугированием.

Таким образом, лазерная дифракция измеряет распределение частиц по размерам путем  
20    измерения углового изменения интенсивности света, рассеянного по мере прохождения лазерного луча через диспергированный образец частиц.

Большие частицы рассеивают свет под малым углом относительно лазерного луча, а мелкие частицы рассеивают свет под большим углом. Более крупные частицы рассеивают свет более интенсивно, чем меньшие частицы, и будут более интенсивно  
25    представлены на выходе анализа LD, объемное распределение размеров. Затем данные интенсивности углового рассеяния анализируют для расчета размера частиц, ответственных за создание диаграммы рассеяния.

В настоящей заявке PSD измеряли с помощью устройства Malvern Mastersizer 3000 производства Malvern Panalytical с использованием метода измерения лазерной  
30    дифракции и теории Ми. Результаты анализа лазерной дифракции подтверждают на

основе распределения объема частиц как кумулятивных значений  $Dv_{50}$  меньше заданного размера. Способ измерения приведен в экспериментальной части.

Предпочтительно кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат, имеющий структуру формулы (I), как указано выше,  
5 используется в кристаллической форме.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент или смесь поверхностно-активных веществ и/или смачивающих агентов. Термин «поверхностно-активное  
10 вещество и/или смачивающий агент» (поверхностно-активное вещество/смачивающий агент), используемый в настоящем документе, является фармацевтически приемлемым и способен стабилизировать водную суспензию, чтобы избежать роста частиц в течение срока хранения. Поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент могут быть неионными или ионными. Поверхностно-активные вещества и/или смачивающие агенты хорошо известны в данной области.

15 Типичные примеры поверхностно-активных веществ включают желатин, казеин, лецитин, соли отрицательно заряженных фосфолипидов или их кислотную форму (например, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозит, фосфатидилсерин, фосфатная кислота и их соли, такие как соли щелочных металлов, например их натриевые соли, например яичный фосфатидилглицерин натрия, такой как препарат, доступный под  
20 торговой маркой Lipoid™ EPG), гуммиарабик, стеариновую кислоту, хлорид бензалкония, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, например эфиры макрогола, такие как цетомакрогол 1000, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, такие как полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor™ EL) или полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor™ RH40); полиоксиэтиленовые  
25 стеараты, коллоидный диоксид кремния, додецилсульфат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, соли желчной кислоты, такие как таурохолат натрия, дезокситаурохолат натрия, дезоксихолат натрия; метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, алюмосиликат магния, поливиниловый спирт (PVA), полуксамеры (которые  
30 представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида), такие как полуксамер 188, полуксамер 338 и полуксамер 407 (торговыми марками являются Pluronic™ F68, F108 и F127); тилоксапол; витамин E-TGPS ( $\alpha$ -

токоферилполиэтиленгликольсукцинат, в частности  $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат); полуксамины, такие как Tetronic™ 908 (T908), который является тетрафункциональным блок-сополимером, образующимся в результате последовательного добавления этиленоксида и пропиленоксида к этилендиамину;

5 декстран; лецитин; диоктиловый сложный эфир натриевой соли сульфоянтарной кислоты, например препараты, доступные под торговой маркой Aerosol OT™ (АОТ); лаурилсульфат натрия (Diponol™ P); алкиларилполиэфирсульфонат, доступный под торговой маркой Triton™ X-200; сложные эфиры жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана или полисорбаты (такие как полисорбат 20, 40, 60 и 80, известный также как Tweens™ 20, 40, 60 и 80); сложные эфиры сорбитана жирных кислот (Span™ 20, 40, 60 и 80 или Arlacel™ 20, 40, 60 и 80); смеси стеарата сахарозы и дистеарата сахарозы, например препарат, доступный под торговой маркой Crodesta™ F110 или Crodesta™ SL-40; гексилдецилтриметиламмония хлорид (СТАС); поливинилпирролидон (PVP), додецилсульфат натрия (SDS), докузат натрия,

15 дезоксихолат натрия, макрогола 15 гидроксистеарат (Sololol™ HS 15), октоксинол (октоксинол-9, октоксинол-10) или симетикон. При необходимости можно использовать комбинации двух или более поверхностно-активных веществ и смачивающих агентов.

В одном варианте осуществления поверхностно-активные вещества/смачивающие агенты можно выбрать из одного или более из полисорбата, полуксамера,  $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликольсукцината, соли отрицательно заряженного фосфолипида (например, яичный фосфатидилглицерин), лецитина, поливинилпирролидона (PVP), докузата натрия, дезоксихолата натрия, додецилсульфата натрия (SDS), полиоксиэтиленовые производные касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата или их смеси.

25

Предпочтительными поверхностно-активными веществами/смачивающими агентами являются полисорбаты, полуксамеры и  $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликольсукцинаты, например полисорбат 20, полисорбат 80, полуксамер 188, полуксамер 338, полуксамер 407, витамин E TPGS, яичный фосфатидилглицерин (яичный PG) и их смеси.

30 Особенно предпочтительными поверхностно-активными веществами/смачивающими агентами являются полисорбат 20, полуксамер 338 и витамин E TPGS, например полисорбат 20 и/или полуксамер 338.

Полисорбаты представляют собой сложные эфиры жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана. Сложные эфиры жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана/полисорбаты — это непатентованное название и существует несколько их сортов, например полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80. Полисорбаты получают из этоксилированного сорбитана (производное сорбита), этерифицированного жирными кислотами. Примерами полисорбатов являются полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат), полисорбат 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монопальмитат), полисорбат 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моностеарат) и полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат).

Различные типы полисорбата отличаются жирной кислотой, средним количеством полиоксиэтиленовых звеньев в молекуле и степенью этерификации. Двухзначное число названия каждого полисорбата соответствует определенной схеме. Первое число означает, что в основном этерифицирована жирная кислота: 2 = лауриновая кислота, 4 = пальмитиновая кислота, 6 = стеариновая кислота, 8 = олеиновая кислота, 12 = изостеариновая кислота. Вторая цифра указывает тип этерификации: 0 — для моноэфира с 20 полиоксиэтиленовыми звеньями, 1 — для моноэфира с 4 или 5 полиоксиэтиленовыми звеньями, а число 5 — для триэфира с 20 полиоксиэтиленовыми звеньями. Предпочтительный полисорбат 20 (CAS № 9005-64-5, E 432), например, продается под торговой маркой Tween™ 20.

Полоксамеры представляют собой триблок-сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена (поли(пропиленоксида)), к которой с двух сторон примыкают две гидрофильные цепи полиоксиэтилена (поли(этиленоксида)), т. е. они представляют собой полиоксипропилен-полиоксиэтилен сополимеры. Предпочтительными полксамерами являются полксамер 188, полксамер 338 и полксамер 407, в частности полксамер 338.

$\alpha$ -Токоферилполиэтиленгликольсукцинат, используемый в настоящем документе, относится к витамину E TPGS, т. е. к  $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинату, также называемому токоферсолланом (INCI), CAS № 9002-96-4.

Лецитины представляют собой фосфатидилхолины. В настоящем документе лецитин относится к любой группе фосфолипидов, встречающейся в животных и растительных тканях и яичном желтке, состоящем из элементов холина, фосфорной кислоты, жирных кислот и глицерина.

- Соли отрицательно заряженного фосфолипида или его кислоты представляют собой, например, фосфатидилглицерин, фосфатидил-инозит, фосфатидилсерин, фосфатную кислоту и их соли, такие как соли щелочных металлов, например их натриевые соли, например, яичный фосфатидилглицерин натрия, такой как продукт, доступный под торговым наименованием Lipoid™ EPG).
- Поливинилпирролидон (повидон, PVP) имеет молекулярную формулу  $(C_6H_9NO)_n$ . В Фармакопее США (United States Pharmacopeia; USP) 32 описан повидон в качестве синтетического полимера, состоящего по существу из линейных 1-винил-2-пирролидиновых групп, различная степени полимеризации которого приводит к получению полимеров различных молекулярных масс. Он характеризуется вязкостью в водном растворе по сравнению с вязкостью воды, выраженной в виде K-значения в диапазоне 10–120. K-значение рассчитывают с использованием уравнения Фикентчера. Доступно несколько вариантов, таких как PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90 или PVP K120. Предпочтительным является PVPK17.
- Оптимальное относительное количество кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата относительно поверхностно-активного вещества/смачивающего агента зависит от выбранного поверхностно-активного вещества/смачивающего агента, удельной площади поверхности суспензии лекарственного средства, которая определяется средним эффективным размером частиц и концентрацией лекарственного средства, критической концентрацией мицелл поверхностно-активного вещества/смачивающего агента, если оно образует мицеллы и т. д. Относительное количество (масс./масс.) лекарственного средства к поверхностно-активному веществу/смачивающему агенту предпочтительно находится в диапазоне от 20 : 1 до 2 : 1, в частности в диапазоне от 18 : 1 до 4 : 1.
- Фармацевтическая композиция необязательно содержит ресуспендирующий агент. Ресуспендирующий агент, используемый в настоящем документе, является фармацевтически приемлемым и способен стабилизировать водную суспензию, чтобы избежать слеживания в течение срока хранения или засорения иглы или облегчить ресуспендирование состава после хранения.
- Ресуспендирующий агент выбирают из группы, состоящей из полиэтиленгликоля (PEG) различных степеней полимеризации, кармеллозы натрия и полоксамеров или их

смеси; предпочтительно полиэтиленгликоля (PEG) различных степеней полимеризации и кармеллозы натрия или их смеси.

Предпочтительные ресуспендирующие агенты выбирают из группы, состоящей из PEG 4000, PEG 3350, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20000 и кармеллозы натрия или их смеси; в частности PEG 4000.

Следует отметить, что полуксамеры могут функционировать в качестве поверхностно-активных веществ/смачивающих агентов, но также в качестве ресуспендирующих агентов, поскольку они вносят некоторую вязкость в суспензии. В одном варианте осуществления ресуспендирующий агент выбирают из группы, состоящей из PEG 4000, PEG 3350, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20000, кармеллозы натрия, полуксамера 338 и полуксамера 407 или их смеси. Предпочтительные ресуспендирующие агенты выбирают из группы, состоящей из PEG 4000, PEG 3350, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20000 и кармеллозы натрия или их смеси, в частности, полиэтиленгликоля 4000.

Полиэтиленгликоль (PEG) существует в различных степенях полимеризации. Структура PEG обычно выражается как  $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ . Полиэтиленгликоли (PEG) доступны в различных сортах, которые указаны как число, например PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 6000, PEG 8000 или PEG 20000. Указанное число указывает на среднюю молекулярную массу полимера.

Предпочтительно кармеллоза натрия (карбоксиметилцеллюлоза натрия) имеет вязкость 27–50 мПа•с (вязкость 2%), степень замещения от 0,65 до 0,90 и содержание Na (рассчитанное по сравнению с DS) 7,0–8,8%. Продукт соответствует статье о кармеллозе натрия в современной европейской фармакопее.

Оптимальное относительное количество (масс./масс.) лекарственного средства, т. е. кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата относительно ресуспендирующего агента зависит от выбранного ресуспендирующего агента и предпочтительно находится в диапазоне от 2 : 1 до 1 : 3, в частности от 2 : 1 до 1 : 1.

Следует отметить, что каждое указанное поверхностно-активное вещество/смачивающий агент, описанное выше, можно комбинировать с каждым ресуспендирующим агентом, упомянутым в настоящем документе. Особенно

предпочтительные комбинации представляют собой полисорбат 20 с PEG 4000, полоксамер 338 с PEG 4000, витамин Е TPGS с PEG 4000, полоксамер 338 и кармеллозу натрия, полисорбат 80 и кармеллозу натрия и полоксамер 338 и витамин Е TPGS.

5 Фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый водный носитель. Водный носитель содержит стерильную воду, т. е. воду, подходящую для инъекций, необязательно в смеси с другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Эти ингредиенты могут быть выбраны из одного или более из буферного агента, агента регулирования pH, консерванта или изотонизирующего агента.

10 Водный носитель имеет pH в диапазоне от 6 до 8,5. Дополнительные диапазоны pH составляют от 7 до 8,5 или pH 8, т. е.  $\text{pH } 8 \pm 1/2$  или pH 7,5, т. е.  $7,5 \pm 1/2$ .

В одном варианте осуществления композиция содержит один или более буферных агентов и/или агентов регулирования pH, поддерживающих pH водного носителя в диапазоне от 6 до 8,5; от 7 до 8,5 или pH 8, т. е.  $\text{pH } 8 \pm 1/2$  или pH 7,5, т. е.  $7,5 \pm 1/2$ .

15 В некоторых вариантах осуществления буферный агент (-ы) и/или агент (-ы) регулирования pH выбирают из группы, состоящей из двузамещенного гидрофосфата натрия, лимонной кислоты, трис(гидроксиметил)аминометана (TRIS), гистидина, HCl и NaOH или их смеси. Таким образом, буферные агенты представляют собой  
20 двузамещенный гидрофосфат натрия, лимонную кислоту, трис (гидроксиметил)аминометан (TRIS) и гистидин; и агенты регулирования pH представляют собой HCl или NaOH, предпочтительно в водном растворе. В частности, буферный агент (-ы) и/или агент (-ы) регулирования pH выбирают из группы, состоящей из двузамещенного гидрофосфата натрия, лимонной кислоты,  
25 трис(гидроксиметил)аминометана (TRIS), HCl и NaOH или их смеси. Таким образом, буферные агенты представляют собой двузамещенный гидрофосфат натрия, лимонную кислоту и трис (гидроксиметил)аминометан (TRIS); и агенты регулирования pH представляют собой HCl или NaOH, предпочтительно в водном растворе.

Предпочтительно фармацевтически приемлемый водный носитель содержит лимонную кислоту. Таким образом, лимонная кислота служит буферным агентом, а также в  
30 качестве хелатирующего агента и антиоксиданта.

Предпочтительным рН водной суспензии является рН  $8 \pm 1/2$ . Микросуспензии могут быть составлены с буфером TRIS, однако предпочтительным является буфер McIlvaine (лимонная кислота и двузамещенный гидрофосфат натрия). Буфер McIlvaine при рН  $8 \pm 1/2$  состоит из безводного двузамещенного гидрофосфата натрия и лимонной кислоты с буферной силой в диапазоне от 5 до 100 мМ. 10–50 мМ является предпочтительным. Однако также можно добавлять больше лимонной кислоты и регулировать рН с помощью NaOH до рН  $8 \pm 1/2$ .

Буферный агент или буфер способен обеспечивать стабильность состава, т. е. предотвращать диссоциацию в свободную форму метаболита селексиага, т. е. свободное производное уксусной кислоты. Буферная сила находится в диапазоне от 5 до 100 миллимоль (мМ) или от 10 до 50 мМ.

Подходящие необязательные консерванты для фармацевтических композиций содержат противомикробные вещества и антиоксиданты, которые могут быть выбраны из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), хлорбутола, галлата, гидроксibenзоата, EDTA, фенола, хлоркрезола, метакрезола, хлорида бензетония, хлорида миристил-гамма-пикколиния, ацетата фенилртути и тимеросала. Акцепторы радикалов включают в себя ВНА, ВНТ, витамин Е, аскорбилпальмитат и их смеси. Поглотители кислорода включают в себя аскорбат натрия, сульфит натрия, L-цистеин, ацетилцистеин, метионин, тиоглицерин, ацетон с бисульфитом натрия, изоаскорбиновую кислоту, гидроксипропилциклодекстрин. Хелатирующие агенты включают в себя цитрат натрия, этилендиаминтетраацетат натрия и яблочную кислоту. В одном варианте осуществления композиция не содержит консервант.

Изотонизирующий агент или изотонирующая добавка может присутствовать для обеспечения изотоничности фармацевтической композиции настоящего изобретения и включает в себя сахара, такие как маннит, глюкоза, декстроза, сахароза, фруктоза, трегалоза, лактоза; многоатомные сахарные спирты, предпочтительно трехатомные или спирты высшей атомности, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит. Альтернативно для обеспечения изотоничности растворов могут быть использованы хлорид натрия, сульфат натрия или другие подходящие неорганические соли. Эти изотонирующие добавки могут быть использованы по отдельности или в комбинации. Водные суспензии предпочтительно содержат от 0 до 10% (масс./об.), в

частности от 0 до 6%, изотонизирующего агента. Представляют интерес неионные изотонирующие добавки, например глюкоза, поскольку электролиты могут влиять на устойчивость коллоида. В одном варианте осуществления композиция содержит изотонизирующий агент или изотонизирующую добавку, которая в дополнительном варианте осуществления представляет собой неионную изотонирующую добавку, такую как подходящий сахар, такой как маннит.

Желаемый признак фармацевтической композиции относится к простоте введения. Вязкость фармацевтической композиции должна быть достаточно низкой, чтобы обеспечить возможность введения путем инъекции, и достаточно высокой для поддержания медленного осаждения и хорошей ресуспендируемости. В частности, она должна быть выполнена с возможностью легкого набора в шприц (например, из флакона), впрыскивания через тонкую иглу (например, иглы от 19 G до 25 G) в течение не слишком продолжительного времени. В одном варианте осуществления вязкость композиции составляет от 1 мПа•с до 75 мПа•с при 200 с<sup>-1</sup> или от 5 мПа•с до 40 мПа•с при 200 с<sup>-1</sup>.

Желательно, водная суспензия будет содержать столько кальция; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, сколько можно переносить, чтобы снизить объем инъекционного раствора до минимума, в частности, от 2% до 50% (масс./об.), или от 2% до 45% (масс./об.), или от 2% до 40% (масс./об.), или от 2% до 35% (масс./об.), или от 2% до 30% (масс./об.), или от 2% до 25% (масс./об.), или от 2% до 20% (масс./об.), или от 2% до 15% (масс./об.), в частности от 2,5% до 10% (масс./об.).

Желательно, количество поверхностно-активного вещества/смачивающего агента выбирают насколько возможно меньшим, но эффективным и устойчивым, в частности от 0,5% до 20% (масс./об.) или от 0,5% до 15% (масс./об.), или от 0,5% до 12% (масс./об.), или от 0,5% до 10% (масс./об.), или от 0,5% до 8% (масс./об.), или от 0,5% до 7% (масс./об.), или от 0,5% до 6% (масс./об.), или от 0,5% до 5% (масс./об.), или от 0,5% до 4% (масс./об.), или от 0,5% до 3% (масс./об.), или от 0,5% до 2% (масс./об.) поверхностно-активного вещества/смачивающего агента или смеси поверхностно-активных веществ/смачивающих агентов.

Желательно, количество ресуспендирующего агента выбирают насколько возможно меньшим, но эффективным, в частности от 0% до 30% (масс./об.), или от 1% до 30% (масс./об.), или от 1% до 25% (масс./об.), или от 1% до 20% (масс./об.), или от 1% до 15% (масс./об.), или от 3% до 10% (масс./об.) ресуспендирующего агента или смеси ресуспендирующих агентов.

Желательно, количество буферного агента выбирают насколько возможно меньшим, но эффективным, в частности, от 0 до 100 мМ, или от 5 до 100 мМ, или от 5 до 50 мМ, или от 10 до 50 мМ буферного агента, или смеси буферных агентов.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по массе в расчете на общий объем композиции:

- (a) от 2% до 50% (масс./об.), или от 2% до 30% (масс./об.), или от 2% до 15% (масс./об.) или от 2,5% до 10% (масс./об.) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата; но где масс./об. рассчитывают на основе безводной формы);
- (b) от 0,5% до 20% (масс./об.) или от 0,5% до 15% (масс./об.), или от 0,5% до 12% (масс./об.), или от 0,5% до 10%, или от 0,5% до 8% (масс./об.), или от 0,5% до 7% (масс./об.), или от 0,5% до 6% (масс./об.), или от 0,5% до 5% (масс./об.) или от 0,5% до 4% (масс./об.), или от 0,5% до 3% (масс./об.) поверхностно-активного вещества или смачивающего агента, или смеси поверхностно-активных веществ или смачивающих агентов;
- (c) от 0% до 30% (масс./об.), или от 1% до 30% (масс./об.), или от 1% до 20% (масс./об.), или от 1% до 15% (масс./об.), или от 3% до 10% (масс./об.) ресуспендирующего агента или смеси ресуспендирующих агентов; и
- (d) от 0 до 100 мМ или от 5 до 50 мМ, или от 10 до 50 мМ буферного агента или их смесей;
- (e) воду для инъекций в достаточном количестве для получения 100%.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по массе в расчете на общий объем композиции:

- (a) от 2% до 15% (масс./об.) или от 2,5% до 10% (масс./об.) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата (или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата; но где масс./об. рассчитывают на основе безводной формы);
- 5 (b) от 0,5% до 12% (масс./об.), или от 0,5% до 10%, или от 0,5% до 8% (масс./об.), или от 0,5% до 7% (масс./об.), или от 0,5% до 6% (масс./об.), или от 0,5% до 5% (масс./об.), или от 0,5% до 4% (масс./об.), или от 0,5% до 3% (масс./об.) поверхностно-активного вещества или смачивающего агента, или смеси поверхностно-активных веществ или смачивающих агентов;
- 10 (c) от 0 до 15% (масс./об.), или от 1% до 15% (масс./об.), или от 3% до 10% (масс./об.) ресуспендирующего агента или смеси ресуспендирующих агентов; и
- (d) от 5 до 50 мМ, или от 10 до 50 мМ буферного агента или их смесей;
- (e) воду для инъекций в достаточном количестве для получения 100%.

Таким образом, поверхностно-активное вещество/смачивающий агент, необязательный ресуспендирующий агент и буферные агенты, а также их смеси описаны выше.

Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата можно получить как описано в части, в которой содержатся примеры.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут находиться в контейнере, в частности во флаконе или в шприце; в особенности в шприце.

20 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может быть получена способом, включающим стадии:

- (a) добавления кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата в жидкую среду, содержащую поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент при рН в диапазоне от 6 до 8,5, необязательно ресуспендирующий агент; и фармацевтически приемлемый водный носитель с образованием предварительной смеси/предварительной дисперсии; и
- 25

(b) обработки предварительной смеси механическими средствами в присутствии измельчающей среды для уменьшения эффективного среднего размера частиц.

Размер частиц микрочастиц может быть получен с помощью механических средств, известных в данной области. В одном варианте осуществления используют способ, включающий стадии диспергирования кальция; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата (лекарственного средства) в жидкой дисперсионной среде и применение механического средства в присутствии измельчающей среды для уменьшения размера частиц до среднего эффективного размера частиц 50 мкм (микрометров) или менее, в частности, требуемого распределения частиц по размерам  $Dv_{50}$ , как указано выше.

Измельчающую среду для стадии уменьшения размера частиц можно выбрать из жесткой среды, предпочтительно сферической, или частиц в виде, имеющем средний размер менее 3 мм, более предпочтительно менее 2 мм, например  $1 \text{ мм} \pm 10\%$  или  $1 \text{ мм} \pm 5\%$ . Примеры измельчающих сред представляют собой  $ZrO_2$ , например 95%  $ZrO_2$ , стабилизированный магнием или стабилизированной иттрием, силикат циркония, стеклянную измельчающую среду, полимерные гранулы, нержавеющей сталь, титан, оксид алюминия и т. п. Предпочтительная измельчающая среда имеет плотность более  $2,5 \text{ г/см}^3$  и включает 95%  $ZrO_2$ , стабилизированного магнием и полимерными шариками.

Уменьшение размеров частиц должно осуществляться при температуре, при которой не происходит значительной деградации лекарственного средства. Обычно предпочтение отдается температурам менее от  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  и до  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ . При необходимости оборудование может охлаждаться при помощи стандартного охлаждающего оборудования. Удобство настоящего способа заключается в том, что он может выполняться при температуре окружающей среды и с использованием производственного давления, которое является безопасным и эффективным с точки зрения процесса размалывания.

Жидкая среда для размалывания содержит поверхностно-активное вещество/смачивающий агент, необязательно ресуспендирующий агент; и фармацевтически приемлемый водный носитель при pH в диапазоне от 6 до 8,5 с образованием предварительной смеси/предварительной дисперсии. Поверхностно-активное вещество/смачивающий агент, необязательный ресуспендирующий агент и фармацевтически приемлемый водный носитель, включая буферные агенты и агенты

регулирования рН, предпочтительно являются такими, как описано выше.

Предпочтительно предварительную смесь/предварительную дисперсию концентрируют и затем разводят до конечного объема непосредственно перед наполнением.

5 Конечный состав отделяют от измельчающей среды с помощью соответствующих способов разделения, известных в данной области.

Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат можно стерилизовать с помощью гамма-облучения и использовать для асептического производства конечного лекарственного препарата. Конечный лекарственный препарат можно стерилизовать с помощью гамма-облучения или термической стерилизации, например автоклавирования (стерилизации паром) при повышенных температурах.

15 Подходящие условия для автоклавирования (стерилизация паром) составляют 15 мин при 121–124 °С ( $\pm 2$  °С). Для обеспечения требуемой температуры создается давление. Необходимо учитывать условия, связанные с процессом одобрения, предписанные в фармакопее, например, “US Pharmacopeia”, или “The International Pharmacopoeia, Ninth Edition 2019” и т. д.

20 Подходящие условия для гамма-излучения достигаются при воздействии ионизирующего излучения в виде гамма-излучения от подходящего радиоизотопного источника, такого как  $^{60}\text{Co}$  (кобальт 60) или электронов, подаваемых соответствующим ускорителем электронов. Подходящие условия представляют собой уровни радиации от 5 до 40 кГр, например 5 кГр, 25 кГр или 40 кГр. Необходимо учитывать условия, связанные с процессом одобрения, предписанные в фармакопее, например, «US Pharmacopeia», или «The International Pharmacopoeia, Ninth Edition 2019» и т. д.

25 Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения стерильной фармацевтической композиции, как описано выше, причем фармацевтическую композицию стерилизуют с помощью автоклавирования (стерилизация паром) или с помощью гамма-излучения; или в котором кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат стерилизуют с помощью гамма-облучения и который затем используют для получения фармацевтической композиции.

30 Стерильную фармацевтическую композицию можно получить указанным способом.

Штамм биоиндикатора, предложенный для процесса одобрения способа автоклавирования (стерилизации паром): споры *Bacillus stearothermophilus* (например, АТСС 7953 или СІР 52.81), для которых D-значение (т. е. 90% снижение микробной популяции) составляет 1,5–2 минуты при 121 °С, используется около 10<sup>6</sup> спор на индикатор.

Штаммы биоиндикатора, предложенные для процесса одобрения способа стерилизации гамма-излучением в целом, представляют собой: споры *Bacillus pumilus* (например, АТСС 27142 или СІР 77.25) с 25 кГр (2,5 Мрад), для которого D-значение составляет около 3 кГр (0,3 Мрад), используется 10<sup>7</sup>–10<sup>8</sup> спор на индикатор; для более высоких доз использовали споры *Bacillus cereus* (например, SSI С 1/1) или *Bacillus sphaericus* (например, SSI С1А).

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно дополнительно лиофилизировать, т. е. сублимировать, и можно получить лиофилизированную инъекционную композицию.

Фармацевтическая композиция перед сублимационной сушкой предпочтительно должна быть расфасована в контейнеры (контейнеры для одной или нескольких доз, такие как флаконы), приемлемые для хранения лиофилизированной сухой массы и приемлемые для последующего разведения фармацевтической композиции. Такие контейнеры могут быть наполнены в атмосфере инертного газа (такой как, в частности, атмосфера азота). Такая атмосфера инертного газа может уменьшать окислительное разложение активного ингредиента. Таким образом, дополнительный вариант осуществления относится к контейнеру, такому как, например, флакон, ампула, шприц, связанное с камерой устройство, шприц-ручка или автоинъектор, в особенности флакону, наполненному описанной выше фармацевтической композицией.

Стадии лиофилизации/сублимационной сушки фармацевтической композиции в форме водной суспензии, как описано в настоящем документе, включают стадию замораживания фармацевтической композиции в контейнере и ее сушки путем применения вакуума.

Температура замерзания находится в диапазоне от –55 °С до –35 °С, предпочтительно от –50 °С до –35 °С, предпочтительно от –45 °С до –35 °С; например –40 °С ± 3 °С.

Температура сушки находится в диапазоне от  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Температура замораживания и сушки может применяться в виде фиксированной температуры или в виде диапазона температур. Предпочтительно, чтобы конечные температуры каждой стадии процедуры достигались с помощью диапазона температур.

Во время сублимационной сушки к фармацевтической композиции применяют вакуум. Предпочтительно применяют вакуум от 0,05 до 1,5 мбар, например, 0,1 мбар. Вакуум применяют после стадии замораживания и во время сушки.

Процедура сушки может быть разделена на несколько стадий, например стадию первичной сушки и стадию вторичной сушки, при этом каждая стадия может сопровождаться стадией выдерживания, т. е. выдерживанием фармацевтической композиции при температуре и давлении, достигаемом в конце предыдущей стадии сушки.

Кроме того, после процедуры сублимационной сушки контейнер можно закрыть пробкой. Закрывание контейнера пробкой может дополнительно включать этап герметизации контейнера.

Способ сублимационной сушки предпочтительно включает следующие стадии:

- a) получение водной фармацевтической композиции, как описано выше; и
- b) сублимационная сушка указанной водной фармацевтической композиции с образованием сухой массы с использованием способа, включающего стадии:
  - (i) замораживания водной фармацевтической композиции при первой температуре в течение периода, достаточного для преобразования жидкого состава в твердое состояние, причем указанная первая температура находится в диапазоне от  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; например, до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
  - (ii) необязательного выдерживания замороженной композиции при температуре стадии (i);

- (iii) применения стадии первичной сушки путем воздействия на замороженную композицию при температуре стадии (i) или (ii) вакуума (предпочтительно вакуума от 0,05 до 1,5 мбар) и применения диапазона температур в диапазоне от  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; предпочтительно от  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , например от  $-40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- (iv) необязательного выдерживания замороженной композиции при конечной температуре стадии (iii) в условиях вакуума (предпочтительно в вакууме от 0,05 до 1,5 мбар);
- (v) применения стадии вторичной сушки путем воздействия на композицию на стадии (iii) или (iv) вакуума (предпочтительно вакуума от 0,05 до 1,5 мбар) и применения диапазона температур, начиная с конечной температуры стадии (iii) или стадии (iv), и переходя к температуре в диапазоне от  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно от  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ , например  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;
- (vi) необязательного выдерживания конечной температуры на стадии (v) и вакуума;
- (vii) сброса вакуума.

Данный способ можно применять к описанной выше водной композиции, содержащейся в контейнере, при этом контейнер закрывают пробкой и необязательно герметизируют после сброса вакуума.

Термин «сухая масса» относится к сухому твердому материалу, который образуется при лиофилизации или сублимационной сушке жидкого состава.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть в форме лиофилизированной фармацевтической композиции. В частности, она может представлять собой лиофилизированную фармацевтическую композицию, которую можно получить в процессе лиофилизации, описанном выше, например, путем замораживания фармацевтической композиции в контейнере и ее сушки путем применения вакуума.

Кроме того, лиофилизированную фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, можно растворить путем добавления по меньшей мере одного растворителя к указанной лиофилизированной фармацевтической композиции для получения растворенной фармацевтической композиции.

- 5 Приемлемые разбавители для разведения указанной фармацевтической композиции включают любой растворитель, который представляет собой безопасный, стабильный и фармацевтически приемлемый носитель. Предпочтительной является вода для инъекций (WFI), такая как, в особенности, стерильная вода для инъекций (SWFI) или бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), необязательно содержащая регулятор
- 10 тоничности или смеси нескольких регуляторов тоничности, такой как водный (предпочтительно физиологический) солевой раствор.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для использования при лечении и/или профилактике

15 заболевания и/или расстройства, выбранного из группы, состоящей из язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, язвы давления (пролежней), гипертензии, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического

20 кровообращения (например, хронической окклюзии артерии, перемежающейся хромоты, периферической эмболии, вибрационного синдрома, болезни Рейно), заболевания соединительной ткани (например, системной красной волчанки, склеродермии, смешанного заболевания соединительной ткани, васкулитного синдрома), реокклюзии/рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной

25 ангиопластики (PTCA), артериосклероза, тромбоза (например, тромбоза сосудов головного мозга в острой фазе, легочной эмболии), транзиторной ишемической атаки (ТИА), диабетической нейропатии, ишемического расстройства (например, инфаркта головного мозга, инфаркта миокарда), стенокардии (например, стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии), хронических заболеваний почек, включая

30 гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, аллергии, бронхиальной астмы, рестеноза после коронарного вмешательства, такого как атерэктомия и имплантация стента, тромбоцитопении после диализа, заболеваний, при

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

Предпочтительное заболевание и/или расстройство выбрано из группы, состоящей из язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и

диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, или респираторных заболеваний.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, предназначены для применения в лечении и/или профилактике легочной гипертензии, в частности, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, легочной гипертензии, связанной с заболеванием Фонтена, или легочной гипертензии, связанной с саркоидозом. Особенно предпочтительной является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ).

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, в частности, для лечения указанных выше заболеваний и/или расстройств, предпочтительно находятся в форме для внутримышечной или подкожной инъекции. Таким образом, инъекционный препарат представляет собой инъекционный препарат длительного действия (ИПДД). Термин «инъекционный препарат длительного действия» используется в настоящем документе для интервала введения от одной недели до трех месяцев, или от 1 недели до двух месяцев, или от 1 недели до одного месяца, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, обеспечивают высвобождение активного ингредиента в течение длительного периода времени и, следовательно, ее также можно назвать композицией с замедленным или отсроченным высвобождением. После введения композиция остается в организме и постепенно высвобождает 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусную кислоту или ее кальциевую соль, поддерживая такие уровни этого активного ингредиента в организме пациента в течение длительного периода времени, обеспечивая, в течение указанного периода, соответствующее лечение или профилактику вышеупомянутых заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ. Из-за того, что фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содействуют тому, чтобы активный ингредиент оставался в организме, и непрерывно высвобождают активный ингредиент, их можно назвать фармацевтической композицией, подходящей в качестве составов длительного действия (или депо).

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно применять в долгосрочной терапии или в долгосрочной профилактике заболеваний и/или расстройств, описанных в настоящем документе, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат активный ингредиент, т. е. кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат (или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват) в терапевтически эффективном количестве.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количествам или концентрациям композиции (или количествам/концентрациям активного ингредиента в такой композиции), которые приводят к эффективным уровням в плазме для лечения указанных заболеваний, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ. Например, терапевтически эффективное количество может составлять от 1 до 200 мг, например от 2 до 150 мг или от 5 до 100 мг и, в частности, от 25 до 100 мг кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата в месяц. Под «эффективными уровнями в плазме» понимаются такие уровни {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты в плазме, которые обеспечивают эффективное лечение или эффективную профилактику указанных заболеваний и/или расстройств, в частности, ЛАГ и ХТЭЛГ.

Доза (или количество) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват), также вводят в зависимости от частоты введений (т. е. интервала времени между каждым введением). Как правило, доза будет выше, когда введения являются менее частыми.

Термин «испытуемый», в частности, относится к человеку.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения испытуемого, страдающего вышеуказанными заболеваниями и/или расстройствами, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ, причем указанный способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, испытуемому-человеку, нуждающемуся в этом. Введение настоящей фармацевтической композиции осуществляют посредством внутримышечной или подкожной инъекции.

В частности, настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей и респираторных заболеваний, включающему введение описанной в настоящем документе фармацевтической композиции испытуемому-человеку, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение также относится к применению кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата для получения лекарственного средства для лечения указанных выше заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ, причем указанное лекарственное средство содержит терапевтически эффективное количество кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата в форме водной суспензии.

Настоящее изобретение также относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату для применения в лечении вышеуказанных заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ, причем указанный кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват находится в водной суспензии.

Настоящее изобретение также относится к применению кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата для получения лекарственного средства для лечения указанных выше заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ, причем указанное лекарственное средство содержит терапевтически эффективное количество кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-

ил)амино]бутоксис}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата в форме лиофилизированной сухой массы.

Настоящее изобретение также относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпипразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксис}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату для применения в лечении вышеуказанных заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ, причем указанный кальций; {4-[(5,6-дифенилпипразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксис}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват находится в форме лиофилизированной сухой массы.

10 Настоящее изобретение также относится к применению кальция; {4-[(5,6-дифенилпипразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксис}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата для получения лекарственного средства для лечения указанных выше заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ, причем указанное лекарственное средство содержит терапевтически  
15 эффективное количество кальция; {4-[(5,6-дифенилпипразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксис}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата, который имеет распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм или от 5 до 15 мкм; поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент; и фармацевтически  
20 приемлемый водный носитель при рН в диапазоне от 6 до 8,5 в форме водной суспензии.

Настоящее изобретение также относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпипразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксис}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату для применения в лечении вышеуказанных  
25 заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ, причем указанный кальций; {4-[(5,6-дифенилпипразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксис}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват имеет распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм или от 5 до 15 мкм; поверхностно-активному веществу и/или  
30 смачивающему агенту; и фармацевтически приемлемому водному носителю при рН в диапазоне от 6 до 8,5 в водной суспензии.

Настоящее изобретение также относится к применению кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата для получения лекарственного средства для лечения указанных выше заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ, причем указанное лекарственное средство содержит терапевтически эффективное количество кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата в форме для внутримышечной или подкожной инъекции.

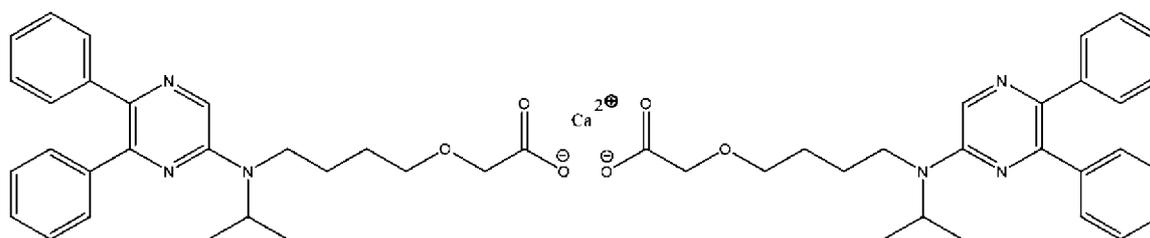
Настоящее изобретение также относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату для применения в лечении вышеуказанных заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ, причем указанный кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват находится в форме для внутримышечной или подкожной инъекции.

Настоящее изобретение также относится к применению кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата для получения лекарственного средства для лечения указанных выше заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ, причем указанное лекарственное средство содержит терапевтически эффективное количество кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата, причем указанное лекарственное средство вводят в период времени от одной недели до трех месяцев, предпочтительно одной недели или одного месяца или трех месяцев.

Настоящее изобретение также относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату для применения в лечении вышеуказанных заболеваний и/или расстройств, в частности ЛАГ и ХТЭЛГ, причем указанный кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват вводят в период времени

от одной недели до трех месяцев, предпочтительно одной недели или одного месяца или трех месяцев.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции для применения в качестве инъекционного препарата длительного действия для лечения и/или профилактики легочной гипертензии, причем фармацевтическая композиция находится в форме водной суспензии, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват:



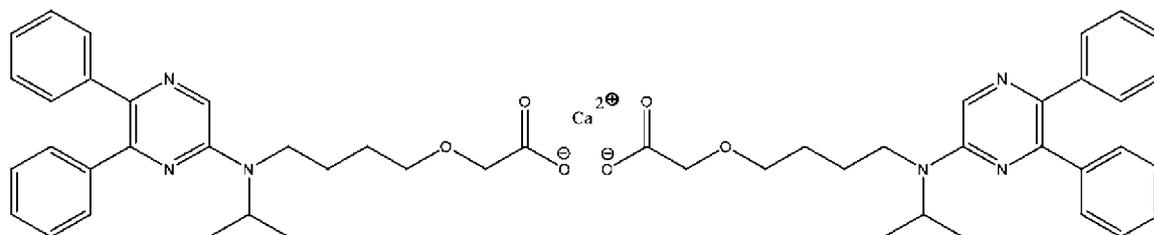
Формула (I).

В частности, указанная фармацевтическая композиция для применения в качестве инъекционного препарата длительного действия будет предназначена для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, легочной гипертензии, связанной с заболеванием Фонтена, или легочной гипертензии, связанной с саркоидозом. Указанная фармацевтическая композиция для применения в качестве инъекционного препарата длительного действия может быть, в частности, предназначена для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Указанная фармацевтическая композиция для применения в качестве инъекционного препарата длительного действия может быть, в частности, предназначена для применения в лечении и/или профилактике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Указанная фармацевтическая композиция для ранее упомянутых вариантов применения может иметь форму для внутримышечной или подкожной инъекции. В частности указанную внутримышечную или подкожную инъекцию можно делать с интервалом от одной недели до трех месяцев, в частности, с интервалом от двух недель до одного месяца. Суспендированные частицы указанного препарата для внутримышечной или подкожной инъекции могут иметь распределение частиц по

размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм, или от 5 до 15 мкм.

Настоящее изобретение дополнительно относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату формулы (I) или его фармацевтически

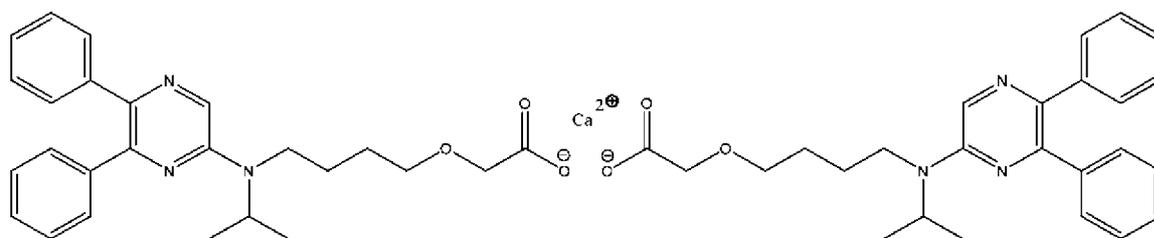
5 приемлемому гидрату или сольвату



Формула (I).

имеющему распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм, или от 5 до 15 мкм.

10 Настоящее изобретение дополнительно относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату

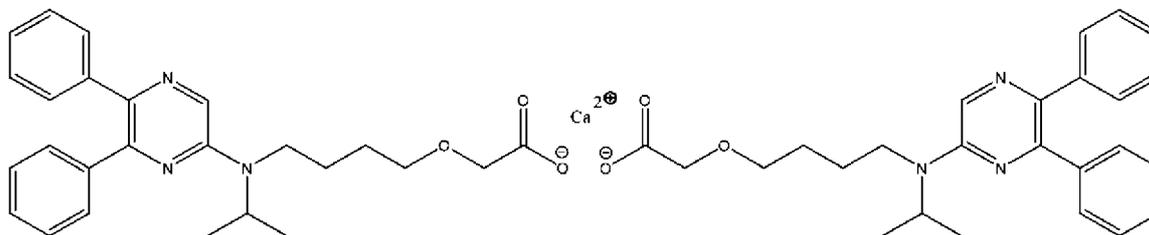


Формула (I).

15 имеющему распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм, или от 5 до 15 мкм, причем указанные частицы суспендированы в водной среде. Указанная водная среда, помимо воды, может содержать (i) поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент; и необязательно (ii) ресуспендирующий агент. Кроме того, pH указанной водной среды

20 может находиться в диапазоне от 6 до 9 и, в частности, в диапазоне от 6 до 8,5.

Более того, настоящее изобретение относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату



5

Формула (I).

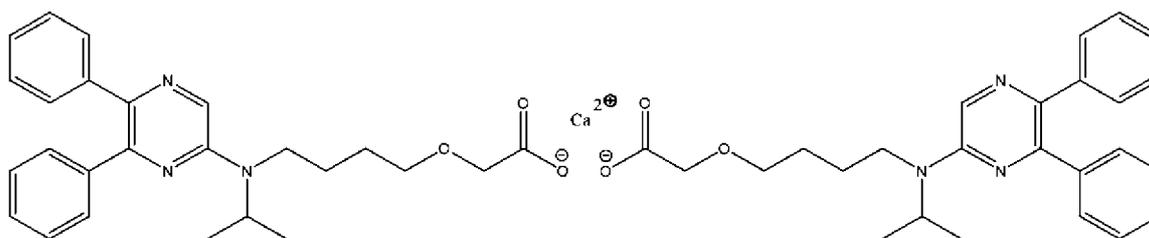
имеющему распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм или от 5 до 15 мкм, причем указанные частицы суспендированы в водной среде для использования при лечении

заболевания и/или расстройства, выбранного из группы, состоящей из язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, язвы давления (пролежней), гипертензии, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения (например, хронической окклюзии артерии, перемежающейся хромоты, периферической эмболии, вибрационного синдрома, болезни Рейно), заболевания соединительной ткани (например, системной красной волчанки, склеродермии, смешанного заболевания соединительной ткани, васкулитного синдрома), реокклюзии/рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), артериосклероза, тромбоза (например, тромбоза сосудов головного мозга в острой фазе, легочной эмболии), транзиторной ишемической атаки (ТИА), диабетической нейропатии, ишемического расстройства (например, инфаркта головного мозга, инфаркта миокарда), стенокардии (например, стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии), хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, аллергии, бронхиальной астмы, рестеноза после коронарного вмешательства, такого как атерэктомия и имплантация стента, тромбоцитопении после диализа, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей [например, заболеваний почек (таких как тубулоинтерстициальный нефрит), респираторных заболеваний (например,

30

интерстициальной пневмонии, (идиопатического) легочного фиброза, хронической обструктивной болезни легких), заболеваний пищеварительного тракта (например, гепатоцирроза, вирусного гепатита, хронического панкреатита и скirrosного рака желудка), сердечно-сосудистых заболеваний (например, миокардиального фиброза),  
5 заболеваний костей и суставов (например, фиброза костного мозга и ревматоидного артрита), заболеваний кожи (например, рубца после операции, рубца после ожога, келоида и гипертрофического рубца), гинекологических заболеваний (например, гистеромиомы), заболеваний мочевой системы (например, гипертрофии простаты),  
10 других заболеваний (например, болезни Альцгеймера, склерозирующего перитонита, сахарного диабета I типа и образования спаек между органами после операции)], эректильной дисфункции (например, диабетической эректильной дисфункции, психогенной эректильной дисфункции, психотической эректильной дисфункции, эректильной дисфункции, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью, эректильной дисфункции после внутритазовой операции по удалению предстательной  
15 железы и сосудистой эректильной дисфункции, ассоциированной со старением и атеросклерозом), воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона, туберкулеза кишечника, ишемического колита и язвы кишечника, ассоциированной с болезнью Бехчета), гастрита, язвы желудка, ишемической офтальмопатии (например, окклюзии артерии сетчатки, окклюзии вены  
20 сетчатки, ишемической нейропатии зрительного нерва), внезапной потери слуха, аваскулярного некроза кости, повреждения кишечника, вызванного введением нестероидного противовоспалительного средства, и симптомов, ассоциированных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала; в частности, легочную гипертензию и особенно заболевание и/или расстройство выбирают из группы,  
25 состоящей из ЛАГ и ХТЭЛГ. Указанная водная среда, помимо воды, может содержать (i) поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент; и необязательно (ii) ресуспендирующий агент. Кроме того, рН указанной водной среды может находиться в диапазоне от 6 до 9 и, в частности, в диапазоне от 6 до 8,5.

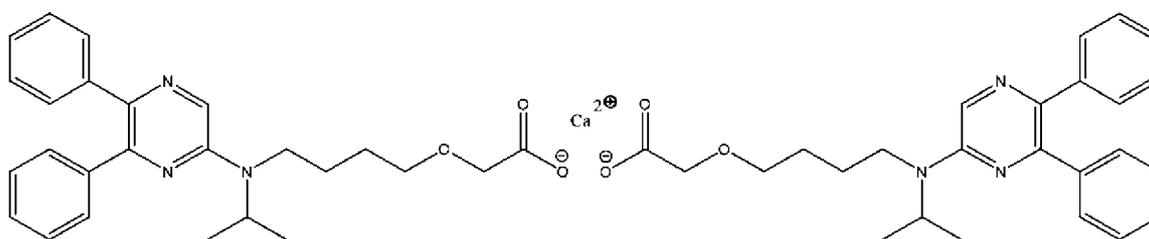
В частности, настоящее изобретение относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату



Формула (I).

имеющему распределением частиц по размерам Dv50 от 1 до 50 мкм (микрометров),  
 5 предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм или от 5 до 15 мкм, причем  
 указанные частицы суспендируют в водной среде для применения в лечении  
 гипертензии легких, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ, причем указанные частицы  
 суспендируют в указанной водной среде для введения посредством внутримышечной  
 или подкожной инъекции. Указанная водная среда, помимо воды, может содержать (i)  
 10 поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент; и необязательно (ii)  
 ресуспендирующий агент. Кроме того, pH указанной водной среды может находиться в  
 диапазоне от 6 до 9 и, в частности, в диапазоне от 6 до 8,5. В частности указанная  
 внутримышечная или подкожная инъекция предназначена для введения в период  
 времени от одной недели до трех месяцев, в частности, в период времени от двух  
 15 недель до одного месяца.

В итоге, изобретение также относится к исследуемому лекарственному средству  
 («ИЛС») в форме водной суспензии, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-  
 ил)(пропан-2-ил)амино]бутокс}ацетат формулы (I) или его фармацевтически  
 приемлемый гидрат или сольват:



20

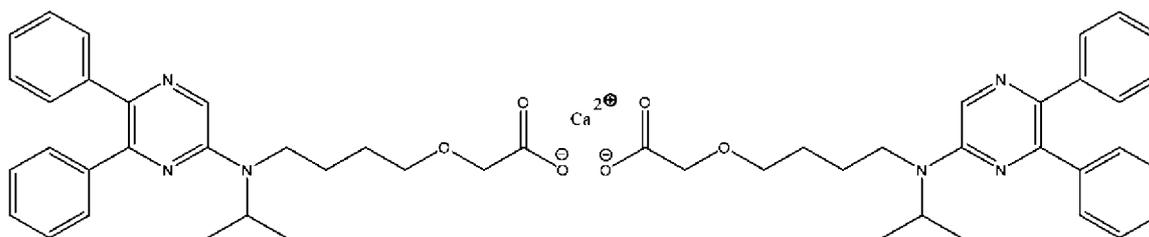
Формула (I).

Под термином «исследуемое новое лекарственное средство» или «исследуемое  
 лекарственное средство» в настоящем документе подразумевают новое лекарственное  
 25 средство или биологическое лекарственное средство, которое используют в  
 клиническом исследовании. Предпочтительно исследуемое лекарственное средство

будут использовать в клиническом исследовании в отношении лечения легочной гипертензии, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ.

В соответствии с одним вариантом осуществления указанное ИЛС будет безопасным и эффективным в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, легочной гипертензии, связанной с заболеванием Фонтена, или легочной гипертензии, связанной с саркоидозом, особенно для лечения легочной гипертензии и, в частности, лечения ЛАГ или ХТЭЛГ. Указанное ИЛС для ранее упомянутых вариантов применения может иметь форму для внутримышечной или подкожной инъекции. В частности указанную внутримышечную или подкожную инъекцию можно делать с интервалом от одной недели до трех месяцев, в частности, с интервалом от двух недель до одного месяца. Суспендированные частицы указанного препарата для внутримышечной или подкожной инъекции могут иметь распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм, или от 5 до 15 мкм.

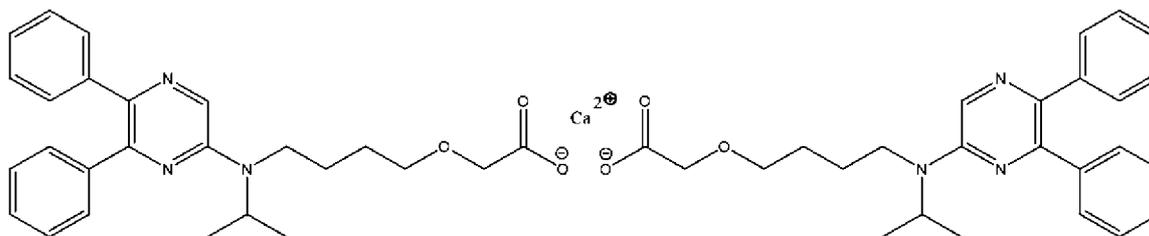
Настоящее изобретение дополнительно относится к ИЛС в форме водной суспензии, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату



Формула (I)

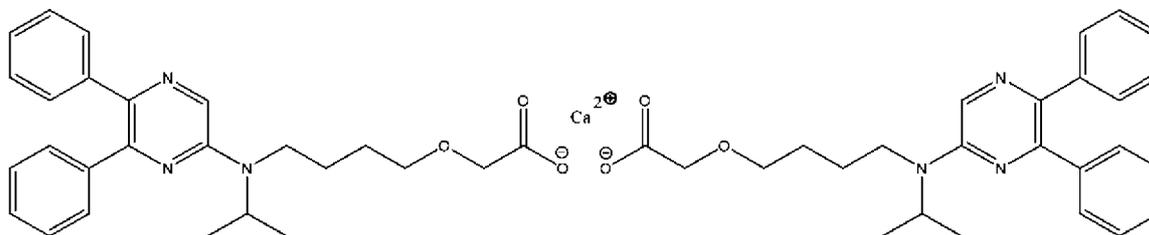
имеющему распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм, или от 5 до 15 мкм.

Настоящее изобретение дополнительно относится к ИЛС в форме водной суспензии, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату формулы (I) или его фармацевтически приемлемому гидрату или сольвату



Формула (I).

- имеющему распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров),  
 5 предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм, или от 5 до 15 мкм, причем  
 указанные частицы суспендированы в водной среде. Указанная водная среда, помимо  
 воды, может содержать (i) поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент;  
 и необязательно (ii) ресуспендирующий агент. Кроме того, pH указанной водной среды  
 может находиться в диапазоне от 6 до 9 и, в частности, в диапазоне от 6 до 8,5.
- 10 В частности, настоящее изобретение относится к ИЛС в форме водной суспензии,  
 содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-  
 ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат  
 или сольват



Формула (I).

- имеющий распределением частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров),  
 предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм или от 5 до 15 мкм, причем  
 указанные частицы суспендируют в водной среде для применения в лечении  
 20 гипертензии легких, в частности ЛАГ или ХТЭЛГ, причем указанные частицы  
 суспендируют в указанной водной среде для введения посредством внутримышечной  
 или подкожной инъекции. Указанная водная среда, помимо воды, может содержать (i)  
 поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент; и необязательно (ii)  
 ресуспендирующий агент. Кроме того, pH указанной водной среды может находиться в  
 25 диапазоне от 6 до 9 и, в частности, в диапазоне от 6 до 8,5. В частности указанная  
 внутримышечная или подкожная инъекция предназначена для введения в период

времени от одной недели до трех месяцев, в частности, в период времени от двух недель до одного месяца.

Все процитированные в настоящем документе документы полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

- 5 Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение.

## **ПРИМЕРЫ**

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

ADME	абсорбция, распределение, метаболизм и выделение
АФИ	активный фармацевтический ингредиент
водн.	водный
ВНА	бутилированный гидроксианизол
ВНТ	бутилированный гидрокситолуол
СТАС	гексилдецилтриметиламмония хлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
в/м	внутримышечно
INCI	Международная номенклатура косметических ингредиентов
МНН	международное непатентованное наименование
рецептор IP	рецептор простациклина
ISO	Международная организация по стандартизации
ИПДД	инъекционный препарат длительного действия
LD	лазерная дифракция
мин	минута (-ы)
мМ	миллимоль
NMP	N-метилпирролидон
PEG	полиэтиленгликоль
PSD	распределение частиц по размерам

ЛАГ	легочная артериальная гипертензия
ХТЭЛГ	хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия
ФСБ	фосфатно-солевой буфер
ФК	фармакокинетический
ПВП	поливинилпирролидон
Дост. кол-во	достаточное количество (настолько, насколько это достаточно)
Дост. кол-во до	достаточное количество (столько, сколько является достаточным) для получения
КТ	комнатная температура
п/к	подкожно
SDS	додецилсульфат натрия
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
СЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография
WFI	вода для инъекций
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
масс./об.	масса на объем
масс./масс.	масса на массу
XRPD	рентгеновская порошковая дифрактометрия

### **Измерение уровня PSD**

PSD измеряли с помощью устройства Malvern Mastersizer 3000 производства Malvern Panalytical с использованием метода измерения лазерной дифракции и теории Ми.

- 5 Результаты анализа лазерной дифракции подтверждают на основе распределения объема частиц как кумулятивных значений  $dv_{50}$  меньше заданного размера. Использовали следующие настройки:

Тип частиц	
Режим несферических частиц	Да
Тип Фраунгофера?	Нет
Свойства материала	
Название материала	Ми 1,63/0,01
Показатель преломления	1,630

Коэффициент поглощения	0,010
Плотность частиц	1,00 г/см <sup>3</sup>
Различные оптические свойства при синем свете	Нет
Свойства диспергатора	
Название диспергатора	Вода
Показатель преломления	1,330
Порог датчика уровня	100,000
Продолжительность измерения	
Продолжительность фонового измерения (красный)	15,00 с
Продолжительность измерения образца (красный)	15,00 с
Выполнить измерение при синем свете?	Да
Продолжительность фонового измерения (синий)	15,00 с
Продолжительность измерения образца (синий)	15,00 с
Оценка стабильности светлого фона	Нет
Последовательность измерения	
Аликвоты	1
Автоматическое количество измерений	Нет
Задержка предварительного выравнивания	0,00 с
Количество измерений	3
Задержка между измерениями	0,00 с
Задержка предварительного измерения	60,00 с
Закрывать окно измерения после измерения	Нет
Параметры измерения затемнения	
Автоматический запуск измерения	Нет
Нижний предел затемнения	4,00%
Верхний предел затемнения	6,00%

Включить фильтрацию затемнения	Нет
Сигналы оповещения при измерении	
Использовать фоновую проверку	Нет
Пределы фоновой проверки	[1;200]; [20;60]
Параметры управления вспомогательным устройством	
Название дополнительного устройства	Hydro MV
Вспомогательное устройство — сухое?	Нет
Скорость мешалки	1750 об/мин
Процент ультразвука	50%
Идентификатор источника заполнения диспергатора	Вручную
Заполнить бак вручную?	Да
Дегазировать после заполнения бака и ячейки	Да
Обработать ультразвуком для стабильности?	Нет
Ультразвуковой режим	Нет
Параметры последовательности очистки после измерения	
Тип последовательности очистки	Нет
Во время очистки обработать ультразвуком?	Нет
Заполнить вручную бак во время очистки?	Нет
Идентификатор источника очистки диспергатора	Авто
Порог датчика уровня очистки диспергатора	0
Дегазировать после очистки?	Да
Промыть сливной клапан?	Да
Резервуар переполнен?	Да
Параметры анализа	
Модель анализа	Общая цель
Режим одного результата	Нет

Количество исключенных внутренних детекторов	0
Детекторы синего света исключены	Нет
Режим мелкого порошка	Нет
Чувствительность анализа	Нормальная
Анализируется как Mastersizer 3000E?	Нет
Параметры результатов	
Диапазон результатов ограничен	Нет
Единицы результатов	Объем
Распространить результаты	Нет
Эмуляция результатов	Нет
Размеры пользователя для гистограмм и таблиц	
Использовать размеры пользователя	Нет
Выход экспорта данных	
Разрешен?	Нет
Усреднение	
Усреднение разрешено?	Да
Опции печати	
Печать разрешена?	Нет

Используемое программное обеспечение: Mastersizer software v3.81; Malvern Instruments Ltd

### Примеры

#### 5 **Пример 1. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата:**

В реактор объемом 400 мл, состоящий из двух частей, добавляли 12 г (28,604 ммоль) {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты и добавляли 145,34 г ацетона/воды (95/5% масс./масс.). Применяли перемешивание с  
 10 линейным увеличением скорости до 400 об/мин, реактор нагревали до 50°C при 1 К/мин и поддерживали при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 15

об.% (4,2 мл)  $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ , растворенного в воде (исходный раствор, содержащий 2,51 г (15,012 ммоль)  $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$  в 26,66 г воды)) в течение 30 мин. Смесь выдерживали в течение 8 ч. Затем оставшуюся часть исходного раствора  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , растворенного в воде, добавляли в течение 2 ч. Смесь перемешивали в течение 7,75 ч, и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали 24 г (2 г/г) ацетона/воды 80/20% масс./масс. при 50°C. После сушки при 50 °C в вакууме и продувки  $\text{N}_2$  получали 12,46 г кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (99,3%) в виде кристаллического твердого вещества.

### Пример 2. ФК исследование осуществимости на крысах

- 10 Начальное ФК исследование на крысах было проведено для демонстрации потенциала ИПДД водной микросуспензии кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата. Для этого исследования получали водные микросуспензии селексипага, {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты и кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата.
- 15 Обзор плана исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1. План ФК исследования на крысах (ADME) для демонстрации осуществимости ИПДД

Группа	Состав	АФИ	Экв. концентрация АФИ (мг/мл)	Размер частиц (Dv50, мкм)	Метод введения	Доза (мг/кг)
F	PVP K17 Цитратный буферный раствор pH 5	Селексипаг	125	6,6	в/м	50
G	PVP K17 Цитратный буферный раствор pH 8	Соль Ca согласно АСТ-333679	125	3,5	в/м	50
H	PVP K17 Цитратный буферный раствор pH 5	АСТ-333679	125	4,3	в/м	50

- 20 Профили высвобождения и средние значения AUC для различных составов представлены на Фиг. 1.

Как показано на Фиг. 1, в исследуемой группе, получавшей соль Са АСТ-333679, концентрации в плазме значительно ниже по сравнению с обеими другими группами, что демонстрирует длительный профиль высвобождения до 336 часов (т. е. 14 суток), и АUC увеличивается до 720 часов. Селексипаг и его метаболит (группы F и H) не демонстрировали профиля высвобождения длительного действия из-за их высокой растворимости и скорости растворения.

### Пример 3. ФК исследование на крысах, сравнивающее размер частиц и поверхностно-активных веществ/смачивающих агентов

ФК исследование на крысах проводили для оценки влияния физических свойств соли Са АСТ-333679 (т. е. PSD), поверхностно-активного вещества/смачивающего агента и метода введения на скорость высвобождения лекарственного средства *in vivo*. Размер частиц кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата при Dv50 варьировали между 2, 5 и 8 мкм. Концентрацию АФИ различных исследуемых водных суспензий поддерживали постоянной при 100 мг/мл экв. В данном исследовании на крысах исследовали как внутримышечный, так и подкожный методы введения. Обзор исследуемых групп представлен в таблице 2.

Таблица 2. Обзор конфигурации ФК исследования на крысах примера 3

Группа*	Состав	Экв. концентрация АФИ (мг/мл)	Размер частиц (Dv50, мкм)	Метод введения	Доза (мг-экв./кг)	Объем дозы, (мл/кг)
1	Раствор немедленного высвобождения (immediate release; IR) 100% PEG 400	10	Н/П	п/к	4,0	0,4
2	Раствор немедленного высвобождения (immediate release; IR) 100% PEG 400	10	Н/П	в/м	4,0	0,4

3	5 мг/мл Полисорбат 20 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	2	п/к	40,0	0,4
4	5 мг/мл Полисорбат 20 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	2	в/м	40,0	0,4
5	5 мг/мл Полисорбат 20 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	5	п/к	40,0	0,4
6	5 мг/мл Полисорбат 20 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	5	в/м	40,0	0,4
7	5 мг/мл Полисорбат 20 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	8	п/к	40,0	0,4
8	5 мг/мл Полисорбат 20 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	8	в/м	40,0	0,4
9	15 мг/мл Полоксамер 338 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	2	п/к	40,0	0,4
10	15 мг/мл Полоксамер 338 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	2	в/м	40,0	0,4
11	15 мг/мл Полоксамер 338 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	5	п/к	40,0	0,4
12	15 мг/мл Полоксамер 338 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	5	в/м	40,0	0,4

13	15 мг/мл Полоксамер 338 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	8	п/к	40,0	0,4
14	15 мг/мл Полоксамер 338 50 мг/мл PEG 4000 50 ммоль Трис (рН 8)	100	8	в/м	40,0	0,4

\*N = 4 самца крыс на группу

Обзор ФК-профилей для различных исследованных групп представлен на Фиг. 2 и 3.

Можно сделать вывод, что продленные профили высвобождения *in vivo* наблюдались во всем диапазоне от Dv50 от 2 мкм до 8 мкм. При большем размере частиц наблюдалось более низкое исходное высвобождение и более продолжительный период времени. Для достижения 1-месячного (или более длительного) высвобождения лекарственного средства размер частиц в Dv50 должен быть равен или больше 8 мкм.

#### Пример 4. Примеры получения состава. Размер частиц

Подготовили 4 отдельных флакона (объем = 50 мл) с различными размерами целевых частиц (Dv50 2, 5, 8 и 12 мкм (микрометров)). В каждом флаконе взвешивали 1,568 г (100 мг/мл экв.) кальция; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата. Затем к активному ингредиенту в каждый флакон добавляли 45 г гранул циркония размером 1 мм. На следующей стадии в каждый флакон добавляли 12 мл 125% сверхконцентрированного исходного раствора полисорбата 20, PEG 4000 и буфера. Композиции исходных растворов зависели от эксперимента. Композиция каждого исходного раствора представлена ниже в таблице 3.

Таблица 3. Композиция тестируемых сверхконцентрированных 125% исходных растворов полисорбата 20/PEG 4000/буфера (рН 8)

Ингредиент	Концентрация (мг/мл)	
	n001-00101	n001-00133
Tween 20 (полисорбат 20)	6,25	
PEG 4000	62,5	93,75
Двузамещенный гидрофосфат натрия	Н/П	10,00

водный		
Лимонной кислоты моногидрат	Н/П	0,2125
Трометамол (TRIS)	7,571	Н/П
1 Н НСl	Достаточное количество для получения рН 8	
Очищенная вода	Дост. кол-во	

На последней стадии в каждый флакон добавляли 3 мл очищенной воды. Все 4 флакона помещали в вальцовую дробилку со скоростью вращения 300 об/мин. Для достижения различных размеров частиц ( $Dv_{50}$  2, 5, 8 и 12 мкм) требуется разное время размалывания. Обзор разного времени размалывания и полученных размеров частиц (полученных с помощью Mastersizer® 3000) показан в таблице 4.

Таблица 4. Обзор разного времени размалывания и полученных размеров частиц.

Экспериментальное ИЛС	Время размалывания	Размер частиц		
		( $Dv_{10}$ , мкм)	( $Dv_{50}$ , мкм)	( $Dv_{90}$ , мкм)
n001-00101	23 часа	0,6	2,2	5,8
	90 мин.	2,0	5,1	16,3
n001-00133	16 мин.	2,9	8,0	26,1
	2 мин.	3,9	11,3	37,3

Каждую размолотую суспензию собирали в 8 мл флаконы и определяли конечный размер частиц с помощью Mastersizer® 3000. Перекрытие полученных распределений частиц по размерам показано на Фиг. 4.

#### **Пример 5. Получение примеров состава. Поверхностно-активное вещество/смачивающий агент**

Получили 3 отдельных флакона (объем = 50 мл) с различными поверхностно-активными веществами/смачивающими агентами (полисорбат 20, полоксамер 338 и витамин Е TPGS). В каждом флаконе взвешивали 1,568 г (100 мг/мл экв.) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата. Затем к активному ингредиенту в каждый флакон добавляли 45 г гранул циркония размером 1 мм. На

следующей стадии в каждый флакон добавляли 12 мл 125% сверхконцентрированного исходного раствора поверхностно-активного вещества/смачивающего агента, PEG 4000 и буфера McIlvaine. Композиция исходного раствора зависела от эксперимента. Композиция каждого исходного раствора представлена ниже в таблице 24.

- 5 Таблица 5. Композиция тестируемых сверхконцентрированных 125% исходных растворов поверхностно-активного вещества (и/или смачивающего агента)/PEG 4000/буфера McIlvaine (pH 8)

Ингредиент	Концентрация (мг/мл)		
<b>Экспериментальное ИЛС</b>	<b>n001-00119</b>		
Полисорбат 20	6,25	Н/П	Н/П
Полоксамер 338	Н/П	18,75	Н/П
Витамин Е TPGS	Н/П	Н/П	6,25
PEG 4000	93,75		
Двузамещенный гидрофосфат натрия водный	10,00		
Лимонной кислоты моногидрат	0,2125		
1 Н HCl	Достаточное количество для получения pH 8		
Очищенная вода	Дост. кол-во		

- 10 На последней стадии в каждый флакон добавляли 3 мл очищенной воды. Все 3 флакона помещали в вальцовую дробилку со скоростью вращения 300 об/мин. Для достижения целевого размера частиц  $Dv50$  8 мкм для различных поверхностно-активных веществ/смачивающих агентов требовалось разное время размалывания. Обзор разного времени размалывания и полученных размеров частиц (полученных с помощью Mastersizer® 3000) показан в таблице 6.

Таблица 6. Обзор разного времени размалывания и полученных размеров частиц.

Поверхностно-активное вещество/смачивающий агент	Время размалывания	Размер частиц		
		(Dv10, мкм)	(Dv50, мкм)	(Dv90, мкм)
Полисорбат 20	32 мин.	2,9	8,0	29,4
Полоксамер 338	27 мин.	2,9	8,0	29,6
Витамин Е ТPGS	27 мин.	2,9	8,1	29,9

Каждую размолотую суспензию собирали как в 8-мл флаконы, так и в предварительно заполненные шприцы. Конечный размер частиц определяли с помощью Mastersizer® 3000. Перекрытие полученных распределений частиц по размерам показано на Фиг. 5.

Все полученные флаконы и предварительно заполненные шприцы хранили в разных условиях. Флаконы хранили в течение 12 дней при 5, 25 и 40 °С. Предварительно заполненные шприцы хранили только при 5 °С. После 12 дней хранения все разные варианты (как флаконы, так и шприцы) оценивали на ресуспендируемость (время до достижения визуально однородной суспензии). Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Ресуспендируемость после 12 дней хранения в разных условиях

Поверхностно-активное вещество/смачивающий агент	Ресуспендируемость (секунды)			
	5 °С	КТ	40 °С	Шприцы для подкожного введения (5 °С)
Полисорбат 20	> 5 < 10	> 5 < 10	< 5	> 15 < 20
Полоксамер 338	> 5 < 10	> 15 < 20	> 5 < 10	> 15 < 20
Витамин Е ТPGS	> 5 < 10	> 5 < 10	< 5	> 10 < 15

#### 15 Пример 6. Получение примеров состава. Концентрация лекарственного вещества

Получали один отдельный флакон (объем = 50 мл). В данном флаконе взвешивали 3,1350 г (200 мг/мл экв.) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-

ил)амино]бутокси}ацетата. Затем к активному ингредиенту в флакон добавляли 45 г гранул циркония размером 1 мм. На следующей стадии в флакон добавляли 12 мл 125% сверхконцентрированного исходного раствора полисорбата 20, PEG 4000 и буфера McIlvaine. Композиция исходного раствора представлена ниже в таблице 8.

- 5 Таблица 8. Композиция тестируемого сверхконцентрированного 125% исходного раствора полисорбата 20/PEG 4000/буфера McIlvaine (pH 8)

Ингредиент	Концентрация (мг/мл)
<b>Экспериментальное ИЛС</b>	<b>n001-00134</b>
Полисорбат 20	12,50
PEG 4000	93,75
Двузамещенный гидрофосфат натрия водный	10,00
Лимонной кислоты моногидрат	0,2125
1 Н HCl	Достаточное количество для получения pH 8
Очищенная вода	Дост. кол-во

- 10 На последней стадии в флакон добавляли 3 мл очищенной воды. Флакон помещали в вальцовую дробилку со скоростью вращения 300 об/мин. Для достижения целевого размера частиц (т. е.  $Dv50$ ) 10 мкм требуется 6 минут размалывания. Обзор полученного размера частиц (полученных с помощью Mastersizer® 3000) показан в таблице 9.

Таблица 9. Обзор разного времени размалывания и полученных размеров частиц.

Экспериментальное ИЛС	Время размалывания	Размер частиц		
		( $Dv10$ , мкм)	( $Dv50$ , мкм)	( $Dv90$ , мкм)
n001-001	6 мин.	3,6	10,3	34,7

Размолотую суспензию собирали в 8-мл флакон и определяли конечный размер частиц с помощью Mastersizer® 3000. Полученное распределение частиц по размерам показано на Фиг. 6.

### Пример 7. Получение примеров состава. Ресуспендирующий агент

- 5 Подготовили 3 отдельных флакона (объем = 50 мл) с различными концентрациями PEG 4000 (50, 75 и 100 мг/мл). В каждом флаконе взвешивали 1,568 г (100 мг/мл экв.) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата. Затем к активному ингредиенту в каждый флакон добавляли 45 г гранул циркония размером 1 мм. На следующей стадии в каждый флакон добавляли 12 мл 125%  
10 сверхконцентрированного исходного раствора полисорбата 20, PEG 4000 и буфера TRIS. Композиция исходного раствора зависела от эксперимента. Состав каждого исходного раствора представлен ниже в таблице 10.

Таблица 10. Состав тестируемых сверхконцентрированных 125% исходных растворов полисорбата 20/PEG 4000/буфера TRIS (pH 8)

Ингредиент	Концентрация (мг/мл)		
	n001-00101	n001-00119	n001-00111
Экспериментальное ИЛС			
Полисорбат 20	6,25		
PEG 4000	62,5	93,75	125
Трометамол (TRIS)	7,571		
1 N HCl	Достаточное количество для получения pH 8		
Очищенная вода	Дост. кол-во		

15

- На последней стадии в каждый флакон добавляли 3 мл очищенной воды. Все 3 флакона помещали в вальцовую дробилку со скоростью вращения 300 об/мин. Для достижения целевого размера частиц (т. е. D<sub>v50</sub>) 8 мкм для разных вариантов требовалось разное время размалывания. Обзор разного времени размалывания и полученных размеров частиц (полученных с помощью Mastersizer® 3000) показан в таблице 11.  
20

Таблица 11. Обзор разного времени размалывания и полученных размеров частиц.

Экспериментальное ИЛС	Время размалывания	Размер частиц		
		(Dv10, мкм)	(Dv50, мкм)	(Dv90, мкм)
n001-00101	30 мин.	2,7	7,5	24,0
n001-00119	30 мин.	2,9	8,3	30,7
n001-00111	26 мин.	2,84	8,02	29,8

Каждую размолотую суспензию собирали в 5 мл флаконы и определяли конечный размер частиц с помощью Mastersizer® 3000. Перекрытие полученных распределений частиц по размерам показано на Фиг. 7.

#### 5 **Пример 8. Определение характеристик поверхностного заряда путем измерения дзета-потенциала**

Суспензию кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (100 мг/мл) получали с размером частиц Dv50 около 1 микрометра. Суспензию разводили в соотношении 1 к 10 000 водой. pH доводили от pH 3,0 до pH 9,0 либо с помощью раствора HCl, либо с помощью раствора NaOH. Дзета-потенциал измеряли с использованием оборудования Zetasizer Ultra от Malvern. На Фиг. 8 показаны результаты дзета-потенциала как функция pH суспензий. Дзета-потенциал представляет собой индикатор стабильности суспензии.

#### **Пример 9. Подходы к лиофилизации суспензии**

15 Для дальнейшего повышения стабильности суспензий при комнатной (или более высокой) температуре обеспечивали 4 варианта для обеспечения лиофилизации суспензии. Компоненты состава суспензии перед лиофилизацией и программа лиофилизации показаны в таблицах ниже.

Таблица 12

Компонент	Вариант 1 (мг/мл)	Вариант 2 (мг/мл)	Вариант 3 (мг/мл)	Вариант 4 (мг/мл)
Метаболит селексипада в форме соли Ca	100	100	100	100
Полоксамер 338	—	15	—	15
Полисорбат 20	5	—	5	—
PEG 4000	75	75	75	75
Гидрофосфат натрия	23,38	23,38	23,38	23,38

Компонент	Вариант 1 (мг/мл)	Вариант 2 (мг/мл)	Вариант 3 (мг/мл)	Вариант 4 (мг/мл)
Лимонной кислоты моногидрат	3,71	3,71	3,71	3,71
Маннит	—	—	50	50
Вода для инъекции	Столько, сколько потребуется для доведения до 1 мл	Столько, сколько потребуется для доведения до 1 мл	Столько, сколько потребуется для доведения до 1 мл	Столько, сколько потребуется для доведения до 1 мл

Таблица 13. Программа лиофилизации

Стадия лиофилизации	T <sub>нач</sub> (°C)	T <sub>кон</sub> (°C)	Время (мин)	Линейное изменение скорости (°C/мин)	Время (часы)	Статическое давление вакуума (мкбар)	Подача воздуха
Предварительное охлаждение полок	Не требуется						Стерильный сжатый воздух
Замораживание	20	-40	200	0,3	3,33	Атмосферное	
Выдерживание при -40 °C	-40	-40	500	/	8,33	Атмосферное	
Первичная сушка	-40	-20	120	0,33	2	100	
Выдерживание при -20 °C	-20	-20	2880	/	48	100	
Вторичная сушка	-20	25	100	0,45	1,67	100	
Выдерживание при 25 °C	25	25	300	/	5	100	
Закрывание пробкой						Атмосферное	

5 Лيوфилизированные варианты легко растворялись в воде в течение 30–60 секунд путем осторожного встряхивания, и результаты определения размера частиц (Dv50) сопоставляли до и после лиофилизации. После лиофилизации агрегацию частиц не наблюдали.

Таблица 14. Распределение частиц по размерам до и после лиофилизации

Вариант	Dv50 до лиофилизации (мкм)	Dv50 после лиофилизации (мкм)
1	8,0	8,1
2	8,1	8,1

Вариант	Dv50 до лиофилизации (мкм)	Dv50 после лиофилизации (мкм)
3	8,2	7,8
4	8,1	7,8

### Пример 10. Стерилизация лекарственного вещества гамма-излучением

Для оценки того, можно ли использовать гамма-излучение для получения стерильного продукта, тестировали различные типы облучения на кальций; {4-[(5,6-  
5 дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетате. В данном исследовании кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат («СОЕДИНЕНИЕ») облучали с тремя степенями интенсивности (т. е. 5, 25 и 40 кГр). Каждую степень интенсивности излучения применяли к двум разным флаконам с СОЕДИНЕНИЕМ. Один из двух флаконов для каждой степени интенсивности  
10 излучения продували азотом в течение 10 секунд. Один контрольный флакон, содержащий необлученное СОЕДИНЕНИЕ, был включен в анализ/анализ чистоты. Все образцы анализировали сразу после облучения (таблица 15) и повторно анализировали после 3 месяцев хранения при комнатной температуре.

15 Таблица 15. Результаты начального анализа/чистоты гамма-облученного кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата («СОЕДИНЕНИЯ»)

Название образца	Анализ, %	Примесь, %		
	КОМПОЗИЦИЯ	RRT 1,16*	RRT 1,32*	RRT 1,34*
Эталон – Т0	95,3	< 0,05	< 0,05	0,09
Эталон – 3 месяца	94,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05
5 кГр – Т0	95,3	0,05	< 0,05	0,09
5 кГр — 3 месяца	94,0	< 0,05	0,06	< 0,05
5 кГр — Т0 (продували N <sub>2</sub> )	94,6	0,05	< 0,05	0,06
5 кГр — 3 месяца (продували N <sub>2</sub> )	94,1	< 0,05	0,06	< 0,05
25 кГр — Т0	95,1	0,10	0,11	0,06
25 кГр — 3 месяца	94,2	0,07	0,12	0,06
25 кГр — Т0 (продували N <sub>2</sub> )	95,6	< 0,05	0,13	0,09
25 кГр — 3 месяца (продували N <sub>2</sub> )	93,6	< 0,05	0,05	0,08
40 кГр — Т0	94,3	0,13	0,14	0,06
40 кГр — 3 месяца	94,3	0,08	0,15	0,10
40 кГр — Т0 (продували N <sub>2</sub> )	94,5	0,12	0,15	0,07
40 кГр — 3 месяца (продували N <sub>2</sub> )	92,9	0,08	0,14	0,10

RRT 1,16\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,16 мин (1-бутанол, 4-[(5,6-дифенил-2-пиразинил) (1-метилэтил)амино]-)

5 RRT 1,35\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,35 мин

RRT 1,34\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,34 мин (уксусная кислота, 2-[4-[(5,6-дифенил-2-пиразинил)(1-метилэтил)амино]бутоксид]-, этиловый эфир)

10

Второе исследование было проведено на кальции; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетате, причем были применены три разных интенсивности облучения (т. е. 5, 25 и 40 кГр). Результаты приведены в таблице 16.

15 Таблица 16. Результаты начального анализа/чистоты гамма-облученного кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата («СОЕДИНЕНИЯ»)

Степень облучения	Анализ, %	Примесь, %		
	КОМПОЗИЦИЯ	RRT 1,15*	RRT 1,16*	RRT 1,32*
5 кГр	104,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05
25 кГр	104,3	0,06	0,09	0,07
40 кГр	103,7	0,06	0,12	0,10

RRT 1,15\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,15 мин (N-изопропил-5,6-дифенилпиразин-2-амин)

20 RRT 1,16\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,16 мин (1-бутанол, 4-[(5,6-дифенил-2-пиразинил) (1-метилэтил)амино]-)

RRT 1,32\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,32 мин (N-изопропил-N-(4-метоксибутил)-5,6-дифенилпиразин-2-амин)

25 На основании результатов, приведенных в Таблице 15 и 16, можно сделать вывод, что при увеличении степени облучения количество трех примесей/продуктов разложения постепенно увеличивается. Тем не менее, химическую стабильность кальция; {4-[(5,6-

дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата считают приемлемой, демонстрируя возможность стерилизации лекарственного вещества с использованием гамма-облучения.

- 5 Используемый метод анализа: выполняли количественный анализ и определение примесей кальциевой соли метаболита селексипага до (эталон) и после гамма-облучения с помощью обращенно-фазовой хроматографии. Образец готовили путем взвешивания 50 мг образца в колбе объемом 500 мл. Добавляли приблизительно 100 мл фосфатного буфера pH 7 : ACN (50 : 50), после чего колбу механически встряхивали в течение по меньшей мере 30 минут до полного растворения. Разводили до объема фосфатным буфером pH 7 : ACN (50 : 50). Полученный раствор разводили в 5 раз путем внесения 5 мл в колбу объемом 25 мл при помощи пипетки и разведения тем же растворителем для разведения. Эталонный раствор готовят так же, как раствор образца, но с использованием кальциевой соли метаболита селексипага («АФИ»).
- 15 Анализ проводили с использованием Waters UPLC H-класса, оснащенного детектором DAD, диспетчером колонки и автоматическим пробоотборником. Разделение проводили на аналитической колонке Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 150 мм, 1,7 мкм) с использованием температуры колонки 60 °С. Детектор DAD был установлен на 230 нм. В качестве подвижной фазы А использовали 10 мМ раствор NH<sub>4</sub>Ac : ACN : MeOH (950 : 38 : 12). В качестве подвижной фазы В использовали 10 мМ раствор
- 20 NH<sub>4</sub>Ac : ACN : MeOH (50 : 710 : 240). Применяли программу линейного градиента 26 минут, в которой в начале подвижная фаза В увеличивается с 5% до 100% в течение 20 минут. После этого концентрацию подвижной фазы В доводили до 5% в течение 1 минуты с последующим временем уравнивания 5 минут. Примененная скорость
- 25 потока составляет 0,30 мл/мин. Для анализа использовали объем впрыска 7 мкл. Результат анализа образца рассчитывают по следующей формуле:

$$\% = \frac{[\text{Пиковый отклик АФИ}_{\text{образца}} \times \text{конц}_{\text{эталона}} \times \text{чистота}_{\text{эталона}} \times 100\%]}{[\text{пиковый отклик}_{\text{эталона}} \times \text{конц}_{\text{образца}}]}$$

- 30 Концентрацию примесей рассчитывают по следующей формуле:

$$\% = \frac{[\text{Пиковый отклик примесей}_{\text{образца}} \times \text{конц}_{\text{эталона}} \times \text{чистота}_{\text{эталона}} \times 100\%]}{[\text{пиковый отклик}_{\text{эталона}} \times \text{конц}_{\text{образца}}]}$$

### Пример 11. Стерилизация лекарственного препарата путем гамма-излучения

Хотя продемонстрирована возможность стерилизации путем гамма-облучения лекарственного вещества, все еще предпочтительной является окончательная стерилизация. По этой причине необходимо исследовать как гамма-облучение, так и автоклавирование (стерилизацию паром) конечного лекарственного препарата. Для оценки химической стабильности конечного лекарственного препарата во время гамма-облучения, 2 разных варианта с кальцием; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетатом, имеющим размер частиц  $Dv50$  8 микрометров, подвергали воздействию облучения 40 кГр и 60 кГр. Обзор результатов исследования с соответствующими результатами количественного анализа/чистоты приведен в таблице 17.

Таблица 17. Обзор вариантов лекарственного препарата (т. е. состава), подвергнутого гамма-облучению с соответствующими результатами количественного анализа/чистоты.

Состав					Анализ, %	Примесь, %						
Степень облучения	АФИ	Ресусцитирующий агент	Поверхностно-активное вещество	Буфер	СОЕДИНЕНИЕ	RRT 0,60	RRT 0,72	RRT 1,11*	RRT 1,15	RRT 1,16	RRT 1,32	
Реф.	100 мг/мл экв. Метаболит селексилага в форме соли Са	75 мг/мл PEG 4000	5 мг/мл полисорбата 20	Фосфат-цитрат (рН 8)	105,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
40 кГр					101,9	< 0,05	< 0,05	0,45	< 0,05	0,06	0,12	
60 кГр					102,0	< 0,05	< 0,05	0,70	< 0,05	< 0,05	0,19	
Реф.			15 мг/мл Полоксамер 338		101,0	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
40 кГр					97,4	< 0,05	< 0,05	0,39	< 0,05	0,05	0,12	
60 кГр					98,3	0,05	0,05	0,65	< 0,05	< 0,05	0,18	

15

RRT 0,60\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 0,60 мин

RRT 0,72\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 0,72 мин

RRT 1,11\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,11 мин

5 RRT 1,15\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,15 мин (*N*-изопропил-5,6-дифенилпиразин-2-амин)

RRT 1,16\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,16 мин (1-бутанол, 4-[(5,6-дифенил-2-пиразинил) (1-метилэтил)амино]-)

10 RRT 1,32\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,32 мин (*N*-изопропил-*N*-(4-метоксибутил)-5,6-дифенилпиразин-2-амин)

Если разные варианты подвергаются гамма-облучению, образуется несколько примесей.

Во всех гамма-облученных вариантах можно найти RRT 1,11. На основании результатов идентификации эта примесь представляет собой продукт эстерификации

15 PEG 4000 и кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (т. е. аддукт PEG).

Примеси RRT 1,15 и 1,16 в меньшей степени присутствуют во время гамма-облучения готового лекарственного препарата по сравнению с лекарственным веществом в чистом виде. Предположение заключается в том, что радикалы, присутствующие в лекарственном препарате, имеют более высокую тенденцию вступать в реакцию с PEG 4000, следовательно, образуется меньше RRT1,15. Кроме того, предполагают, что RRT 1,16 в лекарственном препарате будет преобразовываться в RRT 1,32.

25 На основании результатов, приведенных в Таблице 17, можно сделать вывод, что при увеличении степени облучения количество примесей/продуктов разложения постепенно увеличивается. Тем не менее, химическую стабильность кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата в лекарственном препарате считают приемлемой, демонстрируя возможность стерилизации лекарственного

30 препарата с использованием гамма-облучения.

Используемый метод анализа: для количественного анализа и определения примесей гамма-облученной и гамма-необлученной (эталон) кальциевой соли суспензии (состава) метаболита селексипада использовали обращенно-фазовую хроматографию. Образец

готовили путем взвешивания 0,5 мл суспензии в колбе объемом 500 мл. Добавляли приблизительно 200 мл фосфатного буфера pH 7: ACN (50 : 50), после чего колбу механически встряхивали в течение по меньшей мере 30 минут до полного растворения. Разводили до объема фосфатным буфером pH 7 : ACN (50 : 50). Полученный раствор разводили в 5 раз путем внесения 5 мл в колбу объемом 25 мл при помощи пипетки и разведения тем же растворителем для разведения. Эталонный раствор готовят так же, как раствор образца, но с использованием кальциевой соли метаболита селексипага (см. пример 10).

Анализ проводили с использованием Waters UPLC H-класса, оснащенного детектором DAD, диспетчером колонки и автоматическим пробоотборником. Разделение проводили на аналитической колонке Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 150 мм, 1,7 мкм) с использованием температуры колонки 60 °С. Детектор DAD был установлен на 230 нм. В качестве подвижной фазы А использовали 10 мМ раствор NH<sub>4</sub>Ac : ACN : MeOH (950 : 38 : 12). В качестве подвижной фазы В использовали 10 мМ раствор NH<sub>4</sub>Ac : ACN : MeOH (50 : 710 : 240). Применяли программу линейного градиента 26 минут, в начале которой подвижная фаза В увеличивается с 5% до 100% в течение 20 минут. После этого концентрацию подвижной фазы В доводили до 5% в течение 1 минуты с последующим временем уравнивания 5 минут. Примененная скорость потока составляет 0,30 мл/мин. Для анализа использовали объем впрыска 7 мкл. Результат анализа образца рассчитывают по следующей формуле:

$$\% = \frac{[\text{Пиковый отклик АФИ}_{\text{образца}} \times \text{конц}_{\text{эталона}} \times \text{чистота}_{\text{эталона}} \times 100\%]}{[\text{пиковый отклик}_{\text{эталона}} \times \text{конц}_{\text{образца}} \times \text{заявленная доза}]}$$

Концентрацию примесей рассчитывают по следующей формуле:

$$\% = \frac{[\text{Пиковый отклик примесей}_{\text{образца}} \times \text{конц}_{\text{эталона}} \times \text{чистота}_{\text{эталона}} \times 100\%]}{[\text{пиковый отклик}_{\text{эталона}} \times \text{конц}_{\text{образца}} \times \text{заявленная доза}]}$$

### **Пример 12. Стерилизация лекарственного препарата путем автоклавирования (стерилизация паром)**

Наряду с гамма-облучением конечного лекарственного препарата (полученного кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата, имеющего размер частиц Dv50 8 микрометров), также оценивали автоклавирование (стерилизацию паром). Автоклавируемость (122 °С, 15 мин) исследовали на 2 разных вариантах в двух отдельных исследованиях, как показано в таблице 18.

Таблица 18. Обзор вариантов лекарственного препарата, подвергнутых автоклавированию (стерилизации паром), с соответствующими результатами количественного анализа/чистоты.

Вариант	Состав			Буфер	Анализ, %	Примесь, %					
	АФИ	Ресуспендирующий агент	Поверхностно-активное вещество			КОМПОЗИЦИЯ	RRT 0,60	RRT 0,72	RRT 1,11*	RRT 1,15	RRT 1,16
135-1	100 мг/мл экв. Селексилаг соли Са	75 мг/мл PEG 4000	5 мг/мл Полисорбат 20	Фосфат/цитрат рН 8	97,5	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
135-2			15 мг/мл Полоксамер 338		96,1	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
142-5			5 мг/мл Полисорбат 20		103,3	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
142-2			15 мг/мл Полоксамер 338		97,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

5

RRT 0,60\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 0,60 мин

RRT 0,72\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 0,72 мин

10 RRT 1,11\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,11 мин

RRT 1,15\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,15 мин (N-изопропил-5,6-дифенилпиразин-2-амин)

15 RRT 1,16\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,16 мин (1-бутанол, 4-[(5,6-дифенил-2-пиразинил) (1-метилэтил)амино]-)

RRT 1,32\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,32 мин (N-изопропил-N-(4-метоксибутил)-5,6-дифенилпиразин-2-амин)

Применяли тот же метод анализа, что и в примере 11.

20 Результаты показывают, что во время автоклавирования не образуются примеси, и, следовательно, автоклавирование (стерилизация паром) не влияет на химическую стабильность различных исследуемых вариантов лекарственного средства. Оценивали

5 влияние процесса автоклавирования (стерилизации паром) не только на химическую стабильность, но и на процесс ресуспендирования. Исследованные образцы эксперимента 142 оценивали на предмет ресуспендирования после автоклавирования (T0) и после 14 дней хранения при 5 °С. Обзор результатов представлен в таблице 19. Время, необходимое для ресуспендирования, было приемлемым в оба момента времени.

Таблица 19. Результаты ресуспендирования вариантов лекарственных препаратов после автоклавирования (стерилизации паром)

Вариант	Время выборки	Ресуспендируемость (секунды)
142-5	T0	15 - 20
	14 суток (хранение при 5 °С)	15 - 20
142-2	T0	15 - 20
	14 суток (хранение при 5 °С)	15 - 20

10 На основании результатов, приведенных в Таблице 18 и 19, можно сделать вывод о том, что кальций{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат является химически стабильным в лекарственном препарате после стерилизации лекарственного препарата с использованием автоклавирования (стерилизации паром).  
15 Агрегирование не происходило и лекарственный препарат можно было легко ресуспендировать после автоклавирования.

### Пример 13. Заключение

20 Чтобы гарантировать стерильность конечного лекарственного препарата (полученного кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата, имеющего размер частиц  $Dv50$  8 микрометров), исследовали осуществимость трех возможных путей: гамма-облучения лекарственного препарата и термической стерилизации лекарственного препарата. Для демонстрации осуществимости необходимо гарантировать как физическую (т. е. ресуспендирование и размер частиц),  
25 так и химическую стабильность (т. е. образование примесей), результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20. Сводная информация результатов количественного анализа/примесей для лекарственного вещества (не составленного) и лекарственного препарата (составленного), стерилизованного посредством гамма-облучения и автоклавирования

Название образца	Вариант	Анализ, %	Примесь, %					
		КОМПОЗИЦИЯ	RRT 0,60	RRT 0,72	RRT 1,11	RRT 1,15	RRT 1,16	RRT 1,32
DP - PX338 (эталон)	142-1	101	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
DP - PX338 (автоклавирование)	142-2	97,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
DP - PX338 (γ-облучение / 40 кГр)	142-10	97,4	< 0,05	< 0,05	0,39	< 0,05	0,05	0,12
DP - PX338 (γ-облучение / 60 кГр)	142-3	98,3	0,05	0,05	0,65	< 0,05	< 0,05	0,18
DP - PS 20 (эталон)	142-4	105,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
DP - PS 20 (автоклавирование)	142-5	103,3	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
DP - PS 20 (γ-облучение / 40 кГр)	142-12	101,9	< 0,05	< 0,05	0,45	< 0,05	0,06	0,12
DP - PS 20 (γ-облучение / 60 кГр)	142-6	102	< 0,05	< 0,05	0,7	< 0,05	< 0,05	0,19

- 5 DP – лекарственный препарат (составленный)  
 DS: лекарственное вещество (не составлено)  
 PX338: Полосамер 338  
 PS20: Полисорбат 20  
 RRT 0,60\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 0,60  
 10 мин  
 RRT 0,72\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 0,72  
 мин  
 RRT 1,11\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,11  
 мин  
 15 RRT 1,15\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания  
 1,15 мин (*N*-изопропил-5,6-дифенилпиразин-2-амин)  
 RRT 1,16\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания  
 1,16 мин (1-бутанол, 4-[(5,6-дифенил-2-пиразинил) (1-метилэтил)амино]-)

RRT 1,32\* представляет собой примесь с относительным временем удерживания 1,32 мин (N-изопропил-N-(4-метоксибутил)-5,6-дифенилпиперазин-2-амин)

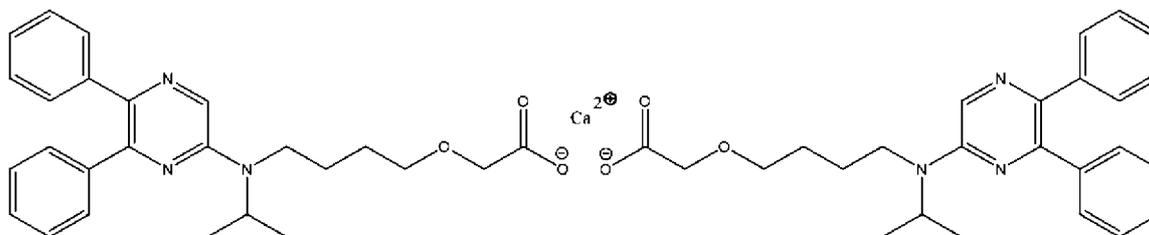
Применяли тот же метод анализа, что и в примере 11.

- 5 На основании таблицы 20 кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат является химически стабильным при автоклавировании (стерилизации паром) конечного лекарственного препарата. При гамма-облучении лекарственного препарата уровни примесей являются относительно высокими, но все еще находятся в приемлемом диапазоне. Таким образом, можно сделать вывод о том,
- 10 что конечный лекарственный препарат можно стерилизовать как посредством автоклавирования (стерилизации паром), так и гамма-облучения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме водной суспензии, содержащая

(а) кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват:



5

Формула (I)

имеющий распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров);

10 (b) поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент; и

(c) фармацевтически приемлемый водный носитель при pH в диапазоне от 6 до 8,5.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая ресуспендирующий агент.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, в которой распределение частиц по  
15 размерам  $Dv_{50}$  составляет от 2 до 30 мкм (микрометров).

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–3, в которой поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент выбирают из группы, состоящей из полисорбата, полоксамера,  $\alpha$ -токоферилполиэтиленгликольсукцината, соли отрицательно заряженного фосфолипида, лецитина, поливинилпирролидона (ПВП),  
20 докузата натрия, дезоксихолата натрия, додецилсульфата натрия (ДСН), полиоксиэтиленовые производные касторового масла, макрогола 15 гидроксистеарата или их смеси.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–4, в которой поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент выбирают из группы, состоящей из полуксамера 338, полисорбата 20 и витамина E TPGS или их смеси.  
25

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–5, в которой ресуспендирующий агент выбирают из группы, состоящей из полиэтиленгликоля (ПЭГ), кармеллозы натрия и полоксамера или их смеси.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–6, в которой ресуспендирующий агент выбирают из группы, состоящей из ПЭГ 4000, ПЭГ 3350, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000, ПЭГ 20000, кармеллозы натрия или их смеси; в частности полиэтиленгликоля 4000.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–7, в которой водный носитель содержит один или более буферный (-ых) агентов и/или агент (-ов) регулирования рН, поддерживающих рН в диапазоне от 6 до 8,5.
9. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой буферный агент (-ы) и/или агент (-ы) регулирования рН выбирают из группы, состоящей из двузамещенного гидрофосфата натрия, лимонной кислоты, трис(гидроксиметил)аминометана, HCl и NaOH или их смеси.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 8 или 9, в которой буферный агент (-ы) представляет собой буфер с буферной силой от 5 до 100 миллимоль (мМ).
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–10, в которой фармацевтически приемлемый водный носитель содержит лимонную кислоту.
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–11, содержащая по массе в расчете на общий объем композиции:
  - (а) от 2% до 50% (масс./об.), или от 2% до 30% (масс./об.), или от 2% до 15% (масс./об.) или от 2,5% до 10% (масс./об.) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата; но где масс./об. рассчитывают на основе безводной формы);
  - (б) от 0,5% до 20% (масс./об.) или от 0,5% до 15% (масс./об.), или от 0,5% до 12% (масс./об.), или от 0,5% до 10%, или от 0,5% до 8% (масс./об.), или от 0,5% до 7% (масс./об.), или от 0,5% до 6% (масс./об.), или от 0,5% до 5% (масс./об.), или от 0,5% до 4% (масс./об.), или от 0,5% до 3% (масс./об.) поверхностно-активного

вещества и/или смачивающего агента, или смеси поверхностно-активных веществ и/или смачивающих агентов;

(с) от 0% до 30% (масс./об.), или от 1% до 30% (масс./об.), или от 1% до 20% (масс./об.), или от 1% до 15% (масс./об.), или от 3% до 10% (масс./об.)

5 ресуспендирующего агента или смеси ресуспендирующих агентов; и

(d) от 0 до 100 мМ или от 5 до 50 мМ, или от 10 до 50 мМ буферного агента или их смесей;

(е) воду для инъекций в достаточном количестве для получения 100%.

10 13. Контейнер, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 1–12, причем контейнер представляет собой шприц или флакон.

14. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп. 1–12, причем указанный способ включает стадии:

15 (а) добавления кристаллической формы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата в жидкую среду, содержащую поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент, необязательно ресуспендирующий агент; и фармацевтически приемлемого водного носителя при рН в диапазоне от 6 до 8,5 с образованием предварительной смеси/предварительной дисперсии; и

20 (b) обработки предварительной смеси механическими средствами в присутствии измельчающей среды для уменьшения эффективного среднего размера частиц.

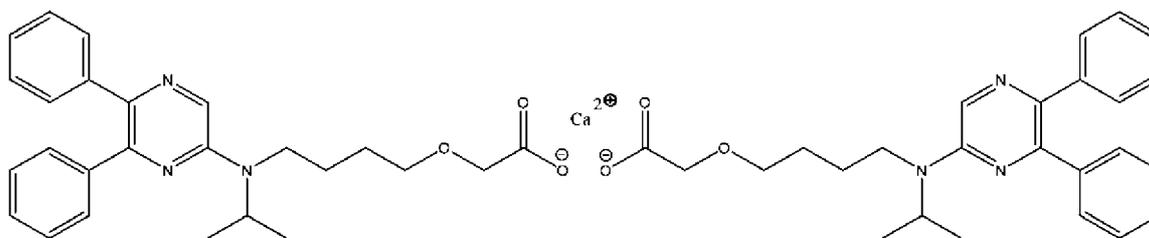
15. Способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции, причем указанный способ включает стадии замораживания фармацевтической композиции по любому из пп. 1–12 с последующей стадией сушки, включающей применение вакуума.

25 16. Лيوфилизированная фармацевтическая композиция, полученная способом по п. 15.

17. Растворенная фармацевтическая композиция, полученная из лиофилизированной фармацевтической композиции по п. 16, путем добавления по меньшей мере одного растворителя.

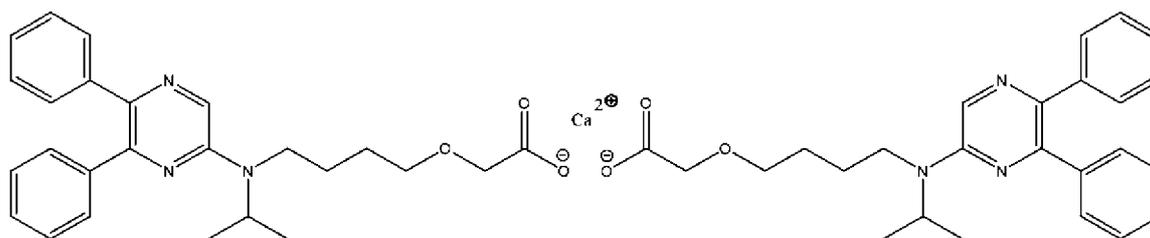
18. Способ получения стерильной фармацевтической композиции по любому из пп. 1–12, в котором фармацевтическую композицию стерилизуют с помощью автоклавирования (стерилизации паром) или с помощью гамма-облучения; или в котором кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат стерилизуют с помощью гамма-облучения и используют для получения фармацевтической композиции.
19. Стерильная фармацевтическая композиция, полученная способом по п. 18.
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–12 или 16, 17 и 19 для применения в лечении и/или профилактике заболевания и/или расстройства, выбранного из группы, состоящей из язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, болезни Фонтена, саркоидоза, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, и респираторных заболеваний.
21. Фармацевтическая композиция для применения по п. 20, в котором заболевание или состояние представляет собой легочную гипертензию, а легочная гипертензия включает легочную артериальную гипертензию, хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию, легочную гипертензию, связанную с заболеванием Фонтена, или легочную гипертензию, связанную с саркоидозом.
22. Фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).
23. Фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в лечении и/или профилактике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).
24. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 20–23, в котором фармацевтическая композиция находится в форме внутримышечно или подкожно вводимой инъекции.
25. Фармацевтическая композиция для применения по п. 24, в котором фармацевтическую композицию вводят с интервалом времени от одной недели до трех месяцев.

26. Фармацевтическая композиция для применения в качестве инъекционного препарата длительного действия для лечения и/или профилактики легочной гипертензии, причем фармацевтическая композиция находится в форме водной суспензии, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I) или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват:



Формула (I).

27. Фармацевтическая композиция для применения по п. 26, в которой легочная гипертензия включает легочную артериальную гипертензию, хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию, легочную гипертензию, связанную с заболеванием Фонтена, или легочную гипертензию, связанную с саркоидозом.
28. Фармацевтическая композиция по п. 27 для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).
29. Фармацевтическая композиция по п. 27 для применения в лечении и/или профилактике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).
30. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 26–29, в которой фармацевтическая композиция находится в форме для внутримышечной или подкожной инъекции.
31. Фармацевтическая композиция для применения по п. 30, в которой фармацевтическую композицию вводят с интервалом времени от одной недели до трех месяцев.
32. Микрочастицы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата

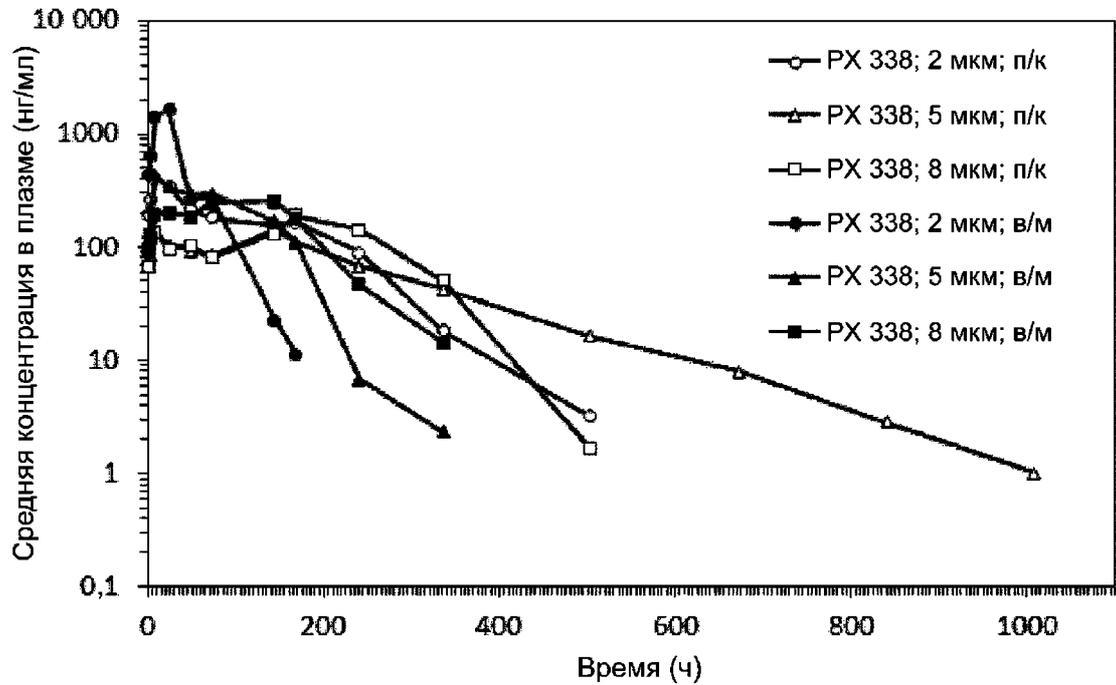


Формула (I).

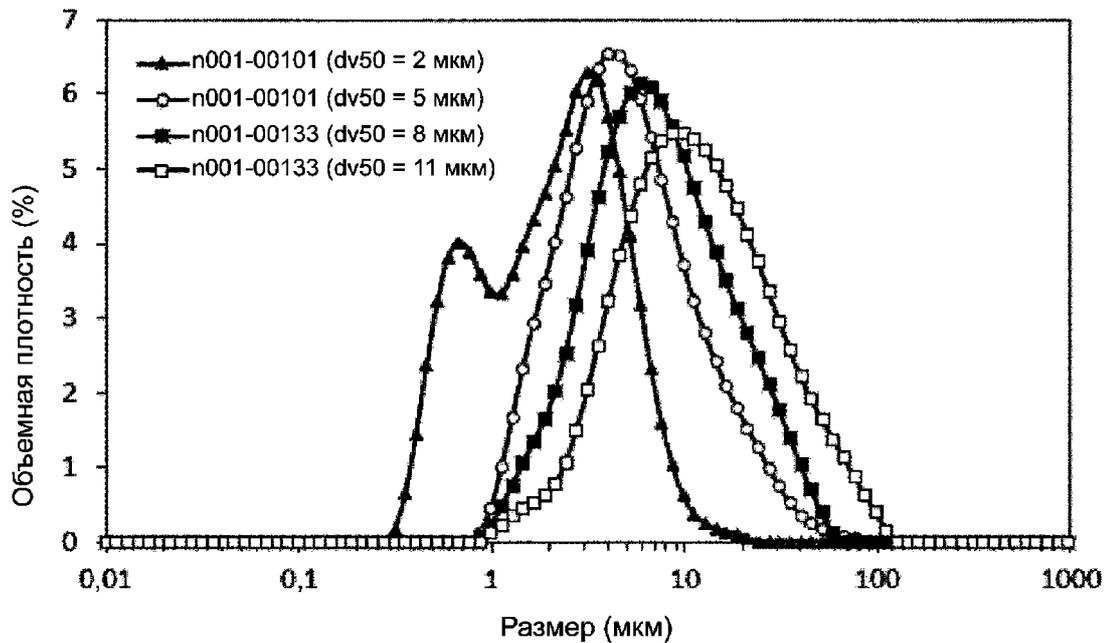
- 5     причем указанные микрочастицы имеют распределение частиц по размерам  $Dv_{50}$  от 1 до 50 мкм (микрометров), предпочтительно от 2 до 30 мкм или от 2 до 20 мкм, или от 5 до 15 мкм.
33. Микрочастицы по п. 32, причем микрочастицы суспендируют в водной среде, причем водная среда, помимо воды, может содержать (i) поверхностно-активное вещество и/или смачивающий агент; и необязательно (ii) ресуспендирующий агент.
- 10    34. Микрочастицы по п. 33 для применения в лечении легочной гипертензии.
35. Микрочастицы по п. 34, которые предназначены для введения путем внутримышечной или подкожной инъекции.
36. Микрочастицы по п. 35, в котором указанная внутримышечная или подкожная инъекция предназначена для введения с интервалом от одной недели до трех  
15     месяцев, в частности, с интервалом от двух недель до одного месяца.



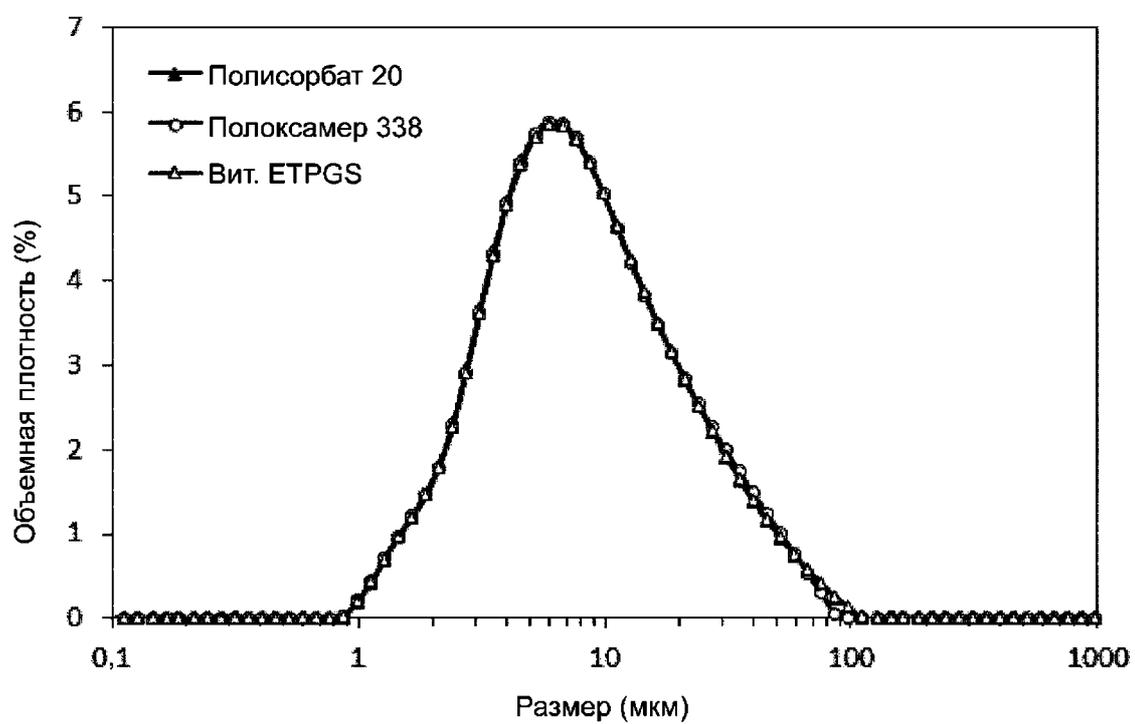
Фиг. 3



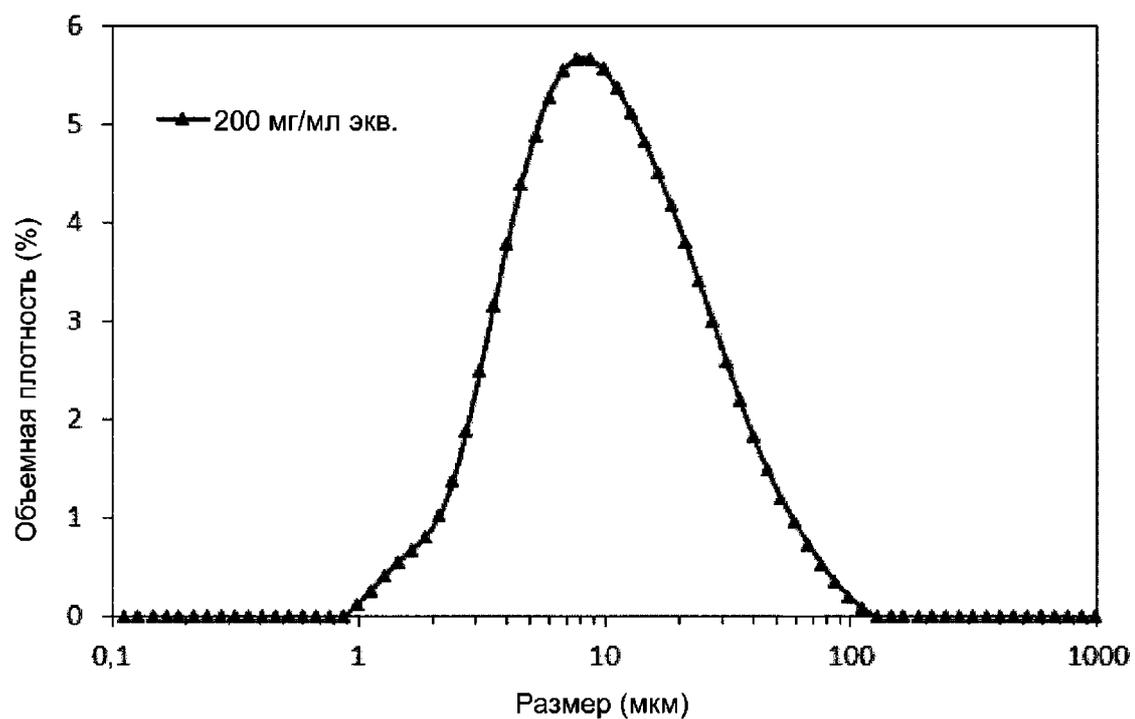
Фиг. 4



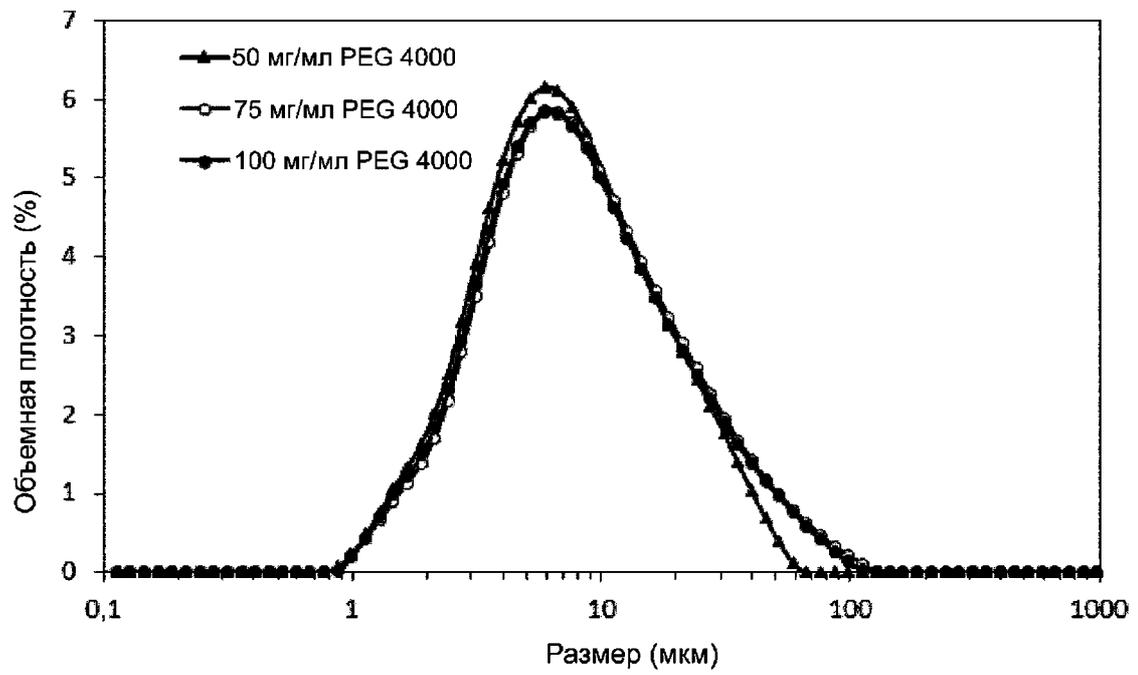
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

