

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491676** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.28

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СУХОЙ ПОРОШКОВЫЙ ИНГАЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ

(31) **21218160.6**

(32) **2021.12.29**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/087955**

(87) **WO 2023/126438 2023.07.06**

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

(72) Изобретатель:
**Мундри Тобиас, Терезеби Ильдико,
Рихтер Аннетт, Оленик Бритта, Кайль
Биргит, Реслер Бернд, Фей Петер,
Ширмер Хайко, Беккер Гвидо, Боте
Клеменс, Фабер Хелене, Эггер Юлиан,
Беккер-Пельстер Ева Мария, Тинель
Ханна, Хан Михаэль, Ланг Дитер,
Вайманн Геррит, Нагельшмитц
Йоханнес, Дитц Лиза, Зале Зоундос,
Юнг Давид (DE), Пэрри Марк, Уорд
Дэвид, Витр Сесиль (GB)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим сухим порошковым составам, содержащим (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II формулы (I-M-II), в комбинации с лактозным носителем, содержащим моногидрат лактозы в виде смеси крупнодисперсной и мелкодисперсной лактозы, и к способу производства таких фармацевтических сухих порошковых составов и их применению для использования в лечении сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

**202491676
A1**

202491676

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581577EA/023

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СУХОЙ ПОРОШКОВЫЙ ИНГАЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ

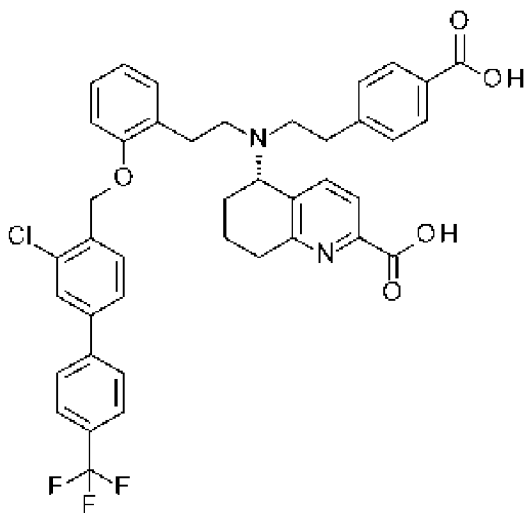
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим сухим порошковым составам, содержащим (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II формулы (I-M-II), в комбинации с лактозным носителем, содержащим моногидрат лактозы в виде смеси крупнодисперсной и мелкодисперсной лактозы, и к способу производства таких фармацевтических сухих порошковых составов и их применению для использования в лечении сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Настоящее изобретение дополнительно относится к конкретному способу производства для получения фармацевтического сухого порошкового состава, содержащего (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II формулы (I-M-II) в химически стабильной форме, т. е. против влаги, и высвобождает высокую фракцию ингаляционных частиц активного ингредиента из состава во время ингаляции относительно номинального содержания препарата на единичную дозу, а также демонстрирует стабильное и адекватное распределение активного ингредиента в матрице лактозного носителя.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению фармацевтических сухих порошковых составов, содержащих соединения формулы (I), (I-M-I) и (I-M-II) в комбинации с лактозным носителем, для применения в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-

ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), в частности, оно относится к способу лечения сердечно-легочного нарушения, такого как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как ЛГ-ХОБЛ и ЛГ-ИИП.

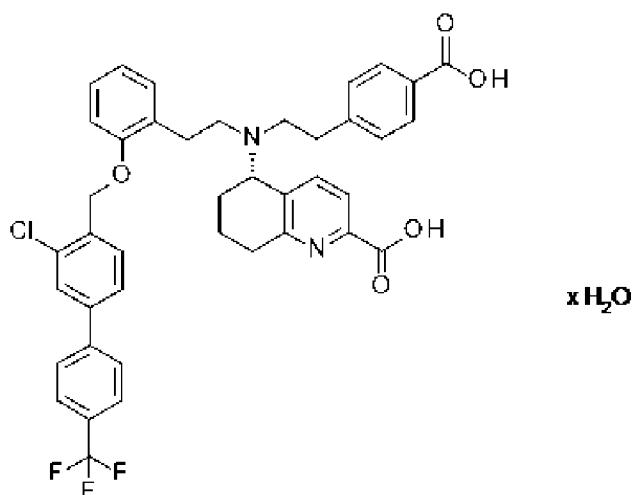
(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота соответствует формуле (I)



(I)

В контексте этого изобретения (I-A) относится к соединению формулы (I) в аморфной форме; кристаллическая модификация I, моногидрат I, называется (I-M-I), а кристаллическая модификация II, моногидрат II, называется (I-M-II). Без дополнительного разграничения, соединение формулы (I) находится в одной или более модификациях или в виде сольвата, в частности, в виде гидрата.

Новые кристаллические формы (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты, которые, помимо прочего, представляют собой псевдополиморфную форму моногидрата I (I-M-I) или псевдополиморфную форму моногидрата II (I-M-II), соответствуют формуле (I-M-I), (I-M-II),



(I-M-I), (I-M-II).

Соединения формул (I), (I-M-I) и (I-M-II) действуют как активаторы растворимой гуанилатциклазы и могут использоваться в качестве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении легочных, сердечно-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, например, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), в частности, оно относится к способу лечения сердечно-легочного нарушения, такого как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как ЛГ-ХОБЛ и ЛГ-ИИП.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой прогрессирующее заболевание легких, которое в отсутствие лечения приводит к смерти в течение нескольких лет после постановки диагноза. Легочная гипертензия определяется повышением среднего давления в легочной артерии (сДЛА) (нормальное значение < 20 мм рт. ст. в состоянии покоя). Патофизиология легочной гипертензии характеризуется вазоконстрикцией и ремоделированием легочных сосудов. При хронической ЛГ происходит неомускуляризация преимущественно немускулизованных легочных сосудов, а сосудистые мышцы уже мускулизованных сосудов увеличиваются в окружности. Эта нарастающая облитерация легочного кровообращения приводит к прогрессирующей нагрузке на правые отделы сердца, что приводит к снижению продуктивности правых отделов сердца и в конечном итоге заканчивается правосердечной недостаточностью [M. Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 13S-24S]. Идиопатическая (или первичная) легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) представляет собой очень редкое нарушение, в то время как вторичная легочная гипертензия (не-ЛАГ ЛГ) встречается очень часто, при этом считается, что в настоящее время последняя является третьей по распространенности группой сердечно-сосудистых нарушений после ишемической болезни сердца и системной гипертензии. С 2008 г. легочная гипертензия классифицируется в соответствии с

классификацией Дана-Пойнт на различные подгруппы в зависимости от этиологии [M. Humbert and V.V. McLaughlin, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54 (1), S1-S2; D. Montana and G. Simonneau, в: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; обновленная классификация Ницца Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogerio Souza: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension, in: *European Respiratory Journal*, 2018; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018].

Несмотря на все достижения в терапии ЛГ, на данный момент не существует перспектив излечения этого серьезного нарушения. Находящиеся в продаже стандартные варианты терапии (например, аналоги простациклина, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы) способны улучшать качество жизни, переносимость физических нагрузок и прогноз пациентов. Это терапевтические меры, которые в основном применяются системно (помимо ингаляционного трепростинила и ингаляционного илопроста или NO) и действуют преимущественно гемодинамически, модулируя тонус сосудов. Применимость этих препаратов ограничена из-за побочных эффектов, некоторые из которых являются серьезными, и/или сложных форм введения. Период, в течение которого можно улучшить или стабилизировать клиническую ситуацию пациентов за счет специфической монотерапии, ограничен (например, из-за развития толерантности). В конечном итоге терапевтическая доза возрастает, и поэтому применяют комбинированную терапию, при которой необходимо одновременно принимать несколько лекарственных средств. В настоящее время эти стандартные терапевтические средства одобрены только для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). В случае вторичных форм ЛГ, связанных с заболеваниями легких (ЛГ группы 3), таких как ЛГ-ХОБЛ или ЛГ-ИИП, эти терапевтические меры (например, силденафил, бозентан) не были успешными в клинических исследованиях, поскольку в результате неселективного расширения сосудов они приводят к снижению (десатурации) содержания кислорода в артериальной крови у пациентов. Возможной причиной этого является неблагоприятный эффект на вентиляционно-перфузионную адаптацию в легких при гетерогенных легочных нарушениях вследствие системного применения неселективных сосудорасширяющих средств [I. Blanco et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 181, 270-278; D. Stolz et al., *Eur. Respir. J.* 2008, 32, 619-628].

Новые варианты комбинированной терапии являются одним из наиболее перспективных будущих терапевтических вариантов лечения легочной гипертензии. В связи с этим особый интерес представляет поиск новых фармакологических механизмов для лечения ЛГ [Ghofrani et al., *Herz* 2005, 30, 296-302; E.B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, 11, 609-619; T. Ito et al., *Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 719-733]. В частности, новые терапевтические подходы, которые можно комбинировать с уже имеющимися на рынке концепциями терапии, могут стать основой для более эффективного

лечения и, таким образом, будут обеспечивать большое преимущество для пациентов. Кроме того, селективная легочная применимость такого нового принципа действия может обеспечить возможность не только использовать его для лечения ЛАГ, но и, в частности, обеспечить первый вариант терапии для пациентов, страдающих вторичными формами ЛГ (ЛГ группы 3), поскольку он позволяет избежать неселективного системного расширения сосудов за счет нацеленного применения в отношении вентилируемых участков легких посредством ингаляционного применения.

Окислительный стресс, связанный со многими сердечно-легочными заболеваниями, приводит к нарушению сигнального пути оксида азота/растворимой гуанилатциклазы, смещая форму нативной растворимой гуанилатциклазы в сторону не содержащей гем апо-растворимой гуанилатциклазы. Нацеливание именно на эту NO-нечувствительную форму sGC обеспечивает потенциально беспрецедентные терапевтические возможности для лечения различных сердечно-легочных заболеваний. Активатор sGC с его уникальным способом действия путем восстановления ключевой cGMP-сигнализации в условиях окислительного стресса в комбинации с новым, местным и легочно-селективным применением может стать мощным новым вариантом лечения с повышенной эффективностью и меньшим количеством нежелательных явлений для пациентов с легочной гипертензией.

В животной модели легочной гипертензии было продемонстрировано, что ингаляционное введение активатора sGC BAY 58-2667 (цинацигуат) в форме микрочастиц приводит к дозозависимому селективному снижению давления в легочной артерии. В этой модели внутривенное введение 1H-1,2,4-оксадиазоло[4,3-а]хиноксалин-1-она (ОДХ), который окисляет простетическую гемовую группу sGC, снижало сосудорасширяющий эффект ингаляционного NO (iNO), тогда как BAY 58-2267 его усиливал. Эти результаты позволили предположить, что ингаляционное введение активатора sGC может представлять собой новый эффективный способ лечения для пациентов, страдающих легочной гипертензией, в частности, если ответ этих пациентов на iNO и/или на ингибиторы PDE5 снижен вследствие недостатка NO или окисления sGC [O.V. Evgenov et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007, 176, 1138-1145]. Однако в этой модели цинацигуат, со своей стороны, не имел достаточной продолжительности действия, и вдобавок более высокие дозы приводили к нежелательным системным побочным эффектам.

Компания Merck Sharp Dohme разрабатывает стимулятор sGC для ингаляционного применения в виде сухого порошка (MK5475; NCT04609943) для лечения ЛАГ. Однако, как и при ЛГ и других заболеваниях легких, реакция на ингаляционные оксид азота (iNO) и стимуляторы sGC может быть нарушена из-за окисления sGC. Ингаляционный активатор sGC, нацеленный на легкие, может преодолеть это ограничение.

В области сердечно-легочных заболеваний, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническими заболеваниями легких (ЛГ группы 3), такими как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-

ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), пациенты с ЛГ, обусловленной заболеванием легких (группа 3), получают лечение первой линии путем применения препаратов, разработанных для лечения сопутствующего заболевания легких (например, ХОБЛ). Специфические препараты для лечения ЛГ (например, агонисты IP, ингибиторы PDE5, антагонисты эндотелина и стимуляторы sGC) одобрены только для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ и применяются только экспериментально при формах ЛГ группы 3 из-за наблюдаемого эффекта десатурации этих системно применяемых сосудорасширяющих средств.

Пероральное применение часто является предпочтительным путем введения активного препарата. При сердечно-легочных показаниях предпочтительно местное применение препарата в отношении целевого органа - легких, чтобы повысить эффективность за счет увеличения местной концентрации препарата и избежать системных побочных эффектов препарата, вызванных системной доступностью. В целом, желательной является схема с менее частым введением доз, например, для улучшения соблюдения пациентом режима терапии, но при этом для обеспечения устойчивой эффективности гемодинамически активных препаратов в течение интервала введения доз необходимо обеспечивать 24-часовое покрытие. В случае многих нацеленных на легкие ингаляционных препаратов необходимы схемы с частым применением (например, илопрост/вентавис) вследствие их, например, короткого времени полужизни и/или времени удержания в легких, что требует многократного ежедневного применения для 24-часового покрытия. В частности, предпочтительным является однократное ежедневное применение из-за удобства для пациента и по причинам соблюдения режима. Однако этой цели иногда трудно достигнуть в зависимости от конкретного поведения и свойств лекарственного вещества, особенно его селективности в отношении легких и времени удержания в легких.

Другой способ системного введения, инъекция, еще больше связан с многочисленными недостатками (например, неудобство, связанное с необходимостью посещения клиники, дискомфорт, неприятие пациентами игольных способов доставки, реакции на препарат в месте введения), давая еще больше оснований для поиска альтернативных путей введения.

Легочная доставка путем ингаляции является одним из таких альтернативных путей введения, который может обеспечить ряд преимуществ по сравнению с пероральным и инъекционным введением. Эти преимущества заключаются, прежде всего, в более высокой эффективности за счет повышения местной концентрации и потенциального снижения побочных эффектов при системном введении препаратов, но также включают удобное самостоятельное применение пациентом, простоту доставки путем ингаляции, отказ от использования игл и т. п.

В случае фармацевтических препаратов для ингаляций, когда нет необходимости в адьювантах, особенно в случае твердых препаратов для суспензионной ингаляции, препараты могут состоять только из активного ингредиента. Однако по практическим причинам, например, для облегчения лекарственной доставки очень низких доз активных

ингредиентов, препараты часто представляют собой лекарственные средства, которые, помимо активного ингредиента, содержат один или более фармакологически неактивных и физиологически приемлемых эксципиентов или носителей. Обзор различных подходящих препаратов и соответствующих технологий ингаляционной лекарственной доставки можно найти, например, в книге Paolo Colombo, Daniela Traini and Francesca Buttini «Inhalation Drug Delivery - Techniques and Products» (published by Wiley-Blackwell 2013) и цитируемой в ней литературе. В 2019 г. Moon et al опубликовали обновленный обзор по технологиям доставки для пероральных ингаляционных продуктов (Moon et al., AAPS PharmSciTech (2019) 20: 117 pp 1-17).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Различные 5-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновые кислоты, а также их фармацевтическое применение при сердечно-сосудистых и сердечно-легочных заболеваниях, таких как, например, ЛАГ, описаны в патентной заявке WO 14/012934-A1.

Во внутренних фармацевтических исследованиях неожиданно было обнаружено, что пример 23 из WO 2014/012934, а именно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I) по сравнению со сходными 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновыми кислотами, также описанными в WO 2014/012934, обладает улучшенными фармакологическими свойствами, такими как, например, большая продолжительность действия. Следовательно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I) подходит для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний.

Не было описано конкретного ингаляционного лекарственного средства на основе носителя, содержащего сухой порошок состав (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты и лактозный носитель, для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Для обеспечения новой подходящей ингаляционной лекарственной формы для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний необходима ингаляционная лекарственная форма, содержащая (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в качестве активного ингредиента. В качестве предпочтительного варианта состава были выбраны сухие порошковые ингаляционные лекарственные формы благодаря их пригодности, удобству, а также соблюдению пациентом схемы лечения. Для сухих порошковых ингаляционных лекарственных форм необходимо, чтобы активный

ингредиент (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I) была представлена в одной определенной кристаллической форме.

Однако, как описано в примере 23 из WO 14/012934-A1, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) можно получить только в аморфной форме, которая не подходит для применения в ингаляционных лекарственных формах, используемых в ингаляторах сухого порошка.

Следовательно, существовала потребность в обеспечении новой подходящей ингаляционной лекарственной формы на основе сухого порошка для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний, в частности, для применения в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническими заболеваниями легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

СОСТАВЫ ДЛЯ ЛЕГОЧНОЙ ДОСТАВКИ

Для ингаляционной терапии в общем случае доступны три варианта состава лекарственного продукта, которые можно выбирать на основании необходимой дозы, популяции пациентов и связанных с этим свойств, стабильности активного ингредиента. Если растворимость и стабильность активного ингредиента позволяют, одной из форм состава является раствор, распыляемый небулайзером. Недостатками распыляемых препаратов часто являются низкая эффективность доставки (генерация небольшой части вдыхаемых капель < 5 мкм), длительное время применения для одной процедуры лечения, отсутствие возможности использования портативного устройства (и необходимости в источнике питания) в случае терапии по требованию.

Вторым вариантом являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), которые обеспечивают повышенную портативность, отсутствие необходимости в источнике питания и возможность введения низких доз (в то время как более высокие дозы зачастую недостижимы). Недостатки включают использование органических растворителей (пропеллентов), необходимость особой технологии производства и, что очень важно, необходимость координации дыхательных действий с приведением в действие устройства. Это часто приводит к неадекватной доставке препарата (и терапии) и низкому соблюдению пациентами схемы лечения.

Ингаляторы сухого порошка (ИСП) обладают важными преимуществами, такими как компактный портативный дизайн, возможность доставки препарата в широком диапазоне доз, независимость от растворимости лекарства и отсутствие координации дыхательных действий с приведением в действие устройства (пассивное устройство). Поэтому в случае многих применений и вариантов терапии ИСП являются

предпочтительной технологией.

Ингаляторы сухого порошка (ИСП) обычно используют для лечения легочных заболеваний, таких как астма и легочные инфекции, при этом они содержат порошкообразный состав в устройстве, который можно вдыхать в нижние дыхательные пути. Ключевыми особенностями, которые делают ингаляцию привлекательным способом доставки препаратов, являются: оптимизированная доставка препаратов за счет прямого нацеливания препарата на место действия, снижение системных побочных эффектов, быстрое начало действия, лучшее восприятия пациентами, соблюдение схемы лечения благодаря неинвазивности этого пути введения препаратов. Эффективность доставки сухих порошковых продуктов для ингаляции зависит от состава препарата, ингаляционного устройства и техники ингаляции.

Общая цель при использовании фармацевтических составов для легочной доставки состоит в том, чтобы доставляемое количество препарата по отношению к номинальному содержанию единичной дозы было как можно выше. Отложение неактивных ингредиентов в легких, напротив, следует минимизировать до минимально возможного и оправданного количества. Существуют различные общие стратегии составления для ингаляционных составов, которые все следуют стратегии оптимизации и повышения осаждения активных ингредиентов в виде мелких частиц < 5 мкм с одновременной минимизацией воздействия неактивных ингредиентов.

В случае ИСП самый простой подход к решению этой задачи состоит в доставке активного ингредиента в микронизированной форме без какого-либо носителя, но эта стратегия ограничена из-за природы препарата и, что более важно, как правило, очень низких целевых доз для человека. Для составов ИСП этот подход, однако, не имеет большого практического значения.

Другая стратегия заключается в составлении микронизированных частиц препарата или растворенного препарата в виде сконструированных частиц, в которых препарат составлен с неактивными ингредиентами, результатом чего являются сформированные частицы, которые могут быть покрыты микрочастицами препарата, или пористыми частицами, или матричными частицами с более или менее однородным или узким распределением частиц по размерам на уровне 5 мкм или ниже для повышения количества препарата, доставляемого в глубокие отделы легких и дыхательных путей. Недостатком таких составов является то, что носитель и препарат связаны вместе и будут вместе доставлены к месту действия. Исчерпывающий обзор ингаляционных составов (сконструированные частицы) на основе сухого порошка без носителя был опубликован Nealy et al (*Advanced Drug Delivery reviews* 75 (2014) pp 32-52).

Существует ряд опубликованных исследований, в которых изучали влияние переменных в адгезивных смесях препаратов и носителей, однако фундаментальное понимание все еще ограничено. Поскольку существует множество потенциальных эффектов, которые проявляются одновременно и могут иметь конкурирующий, синергетический или антагонистический потенциал, предсказать эффективность аэрозоля

для заданной смеси в целом сложно, не в последнюю очередь из-за специфических поверхностных и физических свойств самих частиц соединения активного ингредиента.

Многие годы исследований и разработок были потрачены на изучение механизмов, связанных с составлением и диспергированием смесей на основе носителей для ингаляций. [de Boer et al. in: A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: Which are relevant and what interactions to expect? *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 257-274, Grasmeyer et al: Recent Advances in the Fundamental Understanding of Adhesive Mixtures for Inhalation; *Current Pharmaceutical Design* 21 (2015), 5900-5914].

Однако в настоящее время не существует или не может быть получено четких руководств или рекомендаций по разработке новых смесей на основе носителей для ингаляций для нового лекарственного вещества, поскольку различные факторы и ингредиенты влияют друг на друга и дополнительно сильно зависят от свойств лекарственного вещества. Следовательно, специалист по разработке лекарственных продуктов, столкнувшись с задачей разработки новых смесей на основе носителей для ингаляций, должен следовать подходу *de novo* к разработке в случае каждого нового активного ингредиента.

В целом наиболее распространенной стратегией является составление активного ингредиента с неактивными соединениями-носителями в виде сухой порошковой смеси, в которой микронизированные частицы препарата прилипают к неактивному носителю, который в большинстве случаев представляет собой лактозу или другие сахарные соединения, например, сахарные спирты, такие как маннит. Основным механизмом доставки препаратов заключается во временном прилипании микронизированных частиц препаратов к неактивным более крупным частицам материала-носителя и последующей деагломерации или высвобождении активных микронизированных частиц препаратов из носителя под воздействием энергии воздушного потока, создаваемого внутри ингалятора сухого порошка, используемого для применения состава. Большая часть материала-носителя не предназначена для вдыхания и из-за своего размера оседает в верхних дыхательных путях, главным образом во рту и горле. Во время ингаляции необходимо преодолеть силы адгезии, чтобы высвободить частицы препарата из носителя, и поэтому очень важно контролировать силы адгезии между препаратом и носителем таким образом, чтобы обеспечить оптимальное высвобождение большей части дозы, которая становится доступной для доставки препарата в глубокие слои легких.

Большинство продуктов ИСП представляют собой составы на основе носителя, состоящие из тонкоизмельченных частиц препарата, смешанных с более крупными частицами носителя, которые обычно представляют собой моногидрат лактозы. Однако используют и альтернативные носители, такие как глюкоза, трегалоза, сорбит и (лиофилизированный) маннит, поскольку лактоза имеет ряд недостатков при применении в качестве эксципиента для ИСП. Например, лактоза несовместима с препаратами, имеющими первичную аминную группу, и поэтому она менее подходит для нового поколения ингаляционных продуктов, содержащих чувствительные препараты.

Лактозу можно получать в одной из двух основных изомерных форм, а именно α - и β -лактозы, или в аморфной форме. α -лактоза существует как в моногидратной, так и в безводной формах, при этом первая является наиболее термостабильной. α -лактозы моногидрат получают путем кристаллизации из перенасыщенных растворов при температуре ниже 93,5 °С. Ее кристаллическая форма может быть призматической, пирамидальной или томагавковой и зависит от способов осаждения и кристаллизации. Безводную лактозу (обычно содержащую 70-80% безводной β -лактозы и 20-30% безводной α -лактозы) чаще всего получают путем вальцовой сушки раствора лактозы при температуре выше 93,5 °С. Затем оба полученных продукта измельчают для уменьшения размера частиц и просеивают для получения соответствующего распределения частиц по размерам. Высушенную распылением лактозу получают путем распылительной сушки суспензии кристаллов моногидрата α -лактозы в воде в растворе лактозы. Выше температуры 93,5 °С образуется безводная β -лактоза, тогда как ниже этой температуры получают моногидрат α -лактозы. G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, *Adv Drug Del Reviews* 64(2012) 233-256]

Существует широкий спектр лактозы с различными физико-химическими свойствами, которые можно использовать в составах ИСП. Лактозу можно обрабатывать путем измельчения, просеивания, распылительной сушки или гранулирования, что обуславливает различные свойства. Лактозные эксципиенты являются коммерчески доступными, поэтому выпускаются в различных марках, которые имеют разные физико-химические характеристики, связанные, помимо прочего, с шероховатостью, формой, размером частиц, распределением частиц по размерам, содержанием воды, сжимаемостью или площадью поверхности. Аэрозольная эффективность порошка сильно зависит от характеристик лактозы, таких как распределение частиц по размерам, а также форма и поверхностные свойства. G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, *Adv Drug Del Reviews* 64(2012) 233-256]

Сообщается о других процессах конструирования частиц лактозы, таких как посев, кристаллизация, покрытие, формование, конденсация и осаждение, которые также приводят к получению материала с разными физико-химическими свойствами, связанными, например, с размером частиц, распределением по размерам, содержанием мелких частиц, формой, шероховатостью поверхности, текучестью, электростатическим зарядом, изменениями в твердом состоянии. X. Kou, L. Wah Chan, H. Steckel, P.W.S. Heng, Physico-chemical aspects of lactose for inhalation, *Adv. Drug Del. Reviews* 64 (2012) 220-232]

В смесях на основе носителей для ингаляций необходимо установить баланс между стабильностью смеси при хранении и обработке и дисперсностью во время ингаляции. Было показано, что переменные, имеющие отношение к этим процессам, могут по-разному влиять друг на друга и что при изменении одной переменной эффект других может стать обратным. Это может объяснить, почему в литературе были сделаны противоположные выводы относительно влияния одной переменной. [De Voer, 2012]

Принято считать, что для идентификации подходящего состава, который приведет к

благоприятным результатам осаждения *in vitro*, необходим ряд последовательных процессов, который включает выбор или получение исходных материалов, процесс смешивания, диспергирование и деагломерацию в ингаляционном устройстве и, наконец, определение характеристик аэрозоля.

Необходимые свойства носителя зависят от типа обрабатываемого препарата, концентрации препарата (% масс./масс.) в смеси, а также от определенной дозы препарата и количества порошка, отмеряемого системой дозирования (или в нее), и типа процесса смешивания, который предполагается использовать. [De Boer, 2012]

Межфазные силы между препаратом и носителем обсуждались в связи с такими методиками получения частиц, как измельчение, конденсация, распылительная сушка, осаждение и кристаллизация, которые приводят к разным свойствам поверхности частиц, что может непосредственно влиять на взаимодействие препарата и носителя. [De Boer, 2012]

Основная проблема состоит в том, чтобы найти оптимальный баланс между тремя типами сил, управляющих осаждением частиц из систем ингаляторов сухого порошка (ИСП): действующими между частицами силами в смеси, дисперсионными силами, создаваемыми устройством ингалятора во время ингаляции, и силами осаждения аэрозольных частиц в дыхательных путях. [De Boer, 2012]

Конструкция ИСП контролирует деагломерацию порошка в устройстве. Все представленные на рынке пассивные ИСП имеют три общих деталей конструкции: мундштук, воздухозаборники и систему хранения/дозирования порошка. Также могут присутствовать другие элементы, такие как решетки и вращающиеся капсулы, для облегчения деагломерации порошка. [De Boer, 2012]

Дополнительными факторами могут быть роль вращающейся капсулы и влияние скорости воздушного потока в устройстве. De Boer et al. описали переменные, влияющие на процесс получения и диспергирования составов на основе носителей для ингаляций и дополнительно взаимодействующие друг с другом: свойства препарата, свойства поверхности носителя, объемные свойства носителя, поверхностная полезная нагрузка носителя, процесс смешивания, свойства смеси, процесс ингаляции, хранение и кондиционирование, если называть лишь некоторые. [de Boer et al. in: Dry powder inhalation: past, present and future. Expert opinion on drug delivery, 2017 Vol. 14, No. 4, 499-512]

Таким образом, на практике (а) фармацевтическое составление смесей для ингаляций и (b) выбор подходящего носителя, а также (c) выбор или дизайн устройства для ингаляций все еще являются эмпирическим процессом, для которого необходимы разработка, адаптация и проектирование определенных параметров для получения индивидуального состава для соответствующего лекарственного вещества, который имеет достаточную стабильность и превосходную аэрозольную эффективность.

Они являются важными свойствами, которые невозможно спрогнозировать на основании известного уровня техники.

Следовательно, существовала потребность в обеспечении новой подходящей

ингаляционной лекарственной формы на основе сухого порошка для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний, в частности, для применения в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническими заболеваниями легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Производство порошков ИСП на основе носителей в общем случае включает различные этапы, такие как получение частиц препарата и носителя в подходящем диапазоне размеров (путем просеивания, измельчения, распылительной сушки и т. д.), смешивание различных компонентов в соответствующих условиях смешивания с оптимизированными параметрами и, при необходимости, модификация поверхностных свойств частиц для улучшения аэрозольной эффективности.

Для достижения однородности препарата необходимо оптимальное перемешивание, особенно для составов с низкой дозировкой, содержащих микронизированные частицы препарата. В случае структурообразующих порошков, таких как те, что встречаются в сухих порошковых составах для ингаляций, присутствие мелких частиц препарата в сочетании с крупными частицами лактозы способствует образованию стабильной упорядоченной смеси, в которой частицы препарата прилипают к более крупным частицам, действующим как носители. Однако в случае тернарных смесей, в которые добавляют определенную пропорцию мелкодисперсного эксципиента, возникают некоторые проблемы со смешиванием, такие как агломерация (образование мелкодисперсных и/или лекарственных кластеров из-за когезионных свойств этих мелких частиц) и сегрегация (или расслоение, характеризующееся отделением крупных частиц от мелких частиц, индуцированное разницей в размере, форме и плотности частиц или агломерацией частиц). Фактически, мелкодисперсный эксципиент улучшает аэрозольную эффективность, способствуя прилипанию частиц препарата к сайтам с более низкой энергией, чем активные сайты носителя. Это снижает адгезию активного ингредиента и, следовательно, влияет на однородность и повторное диспергирование препарата. Для создания оптимального состава сухого порошка необходим баланс между силами адгезии, достаточными для обеспечения однородности препарата, и смесью, стабильной в обращении, но достаточно слабой для быстрого высвобождения частиц препарата из носителя во время ингаляции. Следовательно, сегрегация, возникающая при смешивании, может стать дополнительным препятствием при разработке сухих порошковых составов для ингаляции.

Оптимальное смешивание зависит от оптимизации заполнения контейнера для обеспечения достаточного расширения слоя порошка, характеристик смесителя и порошка, а также условий смешивания. В основе работы смесителей лежат один или более из следующих механизмов: 1) конвекция, которая представляет собой перемещение групп соседних частиц из одного места в другое внутри смеси, 2) сдвиг, который представляет собой изменение конфигурации ингредиентов за счет образования плоскостей скольжения

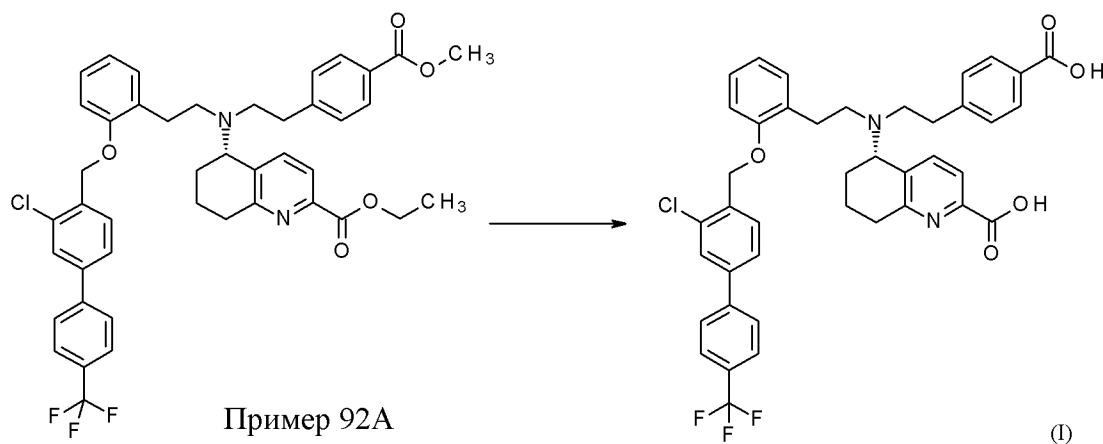
или деформаций сдвига в слое порошка, и 3) диффузия, которая представляет собой перераспределение отдельных частиц за счет их случайного перемещения относительно друг друга. Смесители можно классифицировать на сегрегационные и несегрегационные. Выбор смесителя зависит от склонности порошковой смеси к сегрегации и образованию агломератов. Для смесей, содержащих порошковую смесь, способствующую разделению частиц, необходимо использовать несегрегационный смеситель, в то время как для смеси, не подверженной расслоению, можно использовать любой тип смесителя. В случае агломерации, обусловленной взаимодействием более мелких компонентов, для разрушения агломератов во время смешивания необходимо дополнительное напряжение (сдвиг). Поэтому для получения предварительных смесей из когезивных лекарственных веществ часто используют смеситель с большими сдвиговыми усилиями. Для получения однородной смеси необходимо оптимальное время смешивания. Увеличение времени смешивания может улучшить однородность не расслаивающейся смеси, но не всегда улучшает однородность расслаивающейся смеси. Применение этапов предварительного смешивания, т. е. когда препарат смешивают с небольшим количеством эксципиента, может сократить общее время смешивания. В отличие от этого, получение многокомпонентной смеси может увеличить время смешивания для достижения гомогенности. G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, *Adv Drug Del Reviews* 64(2012) 233-256].

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Твердые формы кислоты формулы (I)

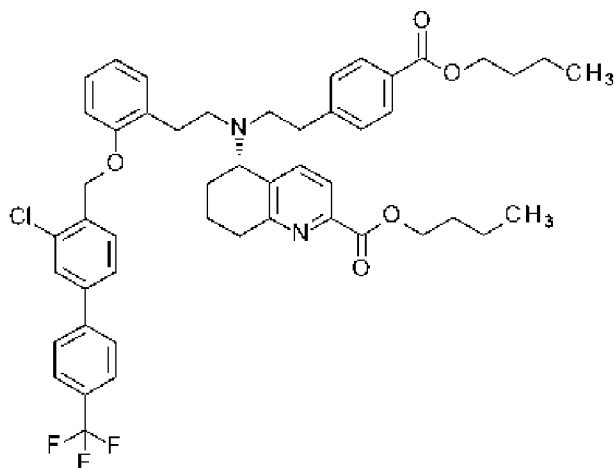
Получение соединения формулы (I) описано в WO 2014/012934 (смотрите пример 23), начиная с предшественника этил-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)-фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (пример 92A в WO 2014/012934), и проиллюстрировано на схеме 1 ниже.

Схема 1: синтез (5S)-{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, описанный в WO 2014/012934



Однако с помощью этого способа соединение формулы I получают только в аморфной форме (смотрите сравнительный пример 11).

Усовершенствованный синтез другого предшественника соединения формулы (I), а именно этил-5-(-[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолина карбоксилата (соединение XII),



(XII)

был описан в WO2021/233783. Однако сам подход синтеза в отношении соединения формулы (I) не был описан в этой ссылке.

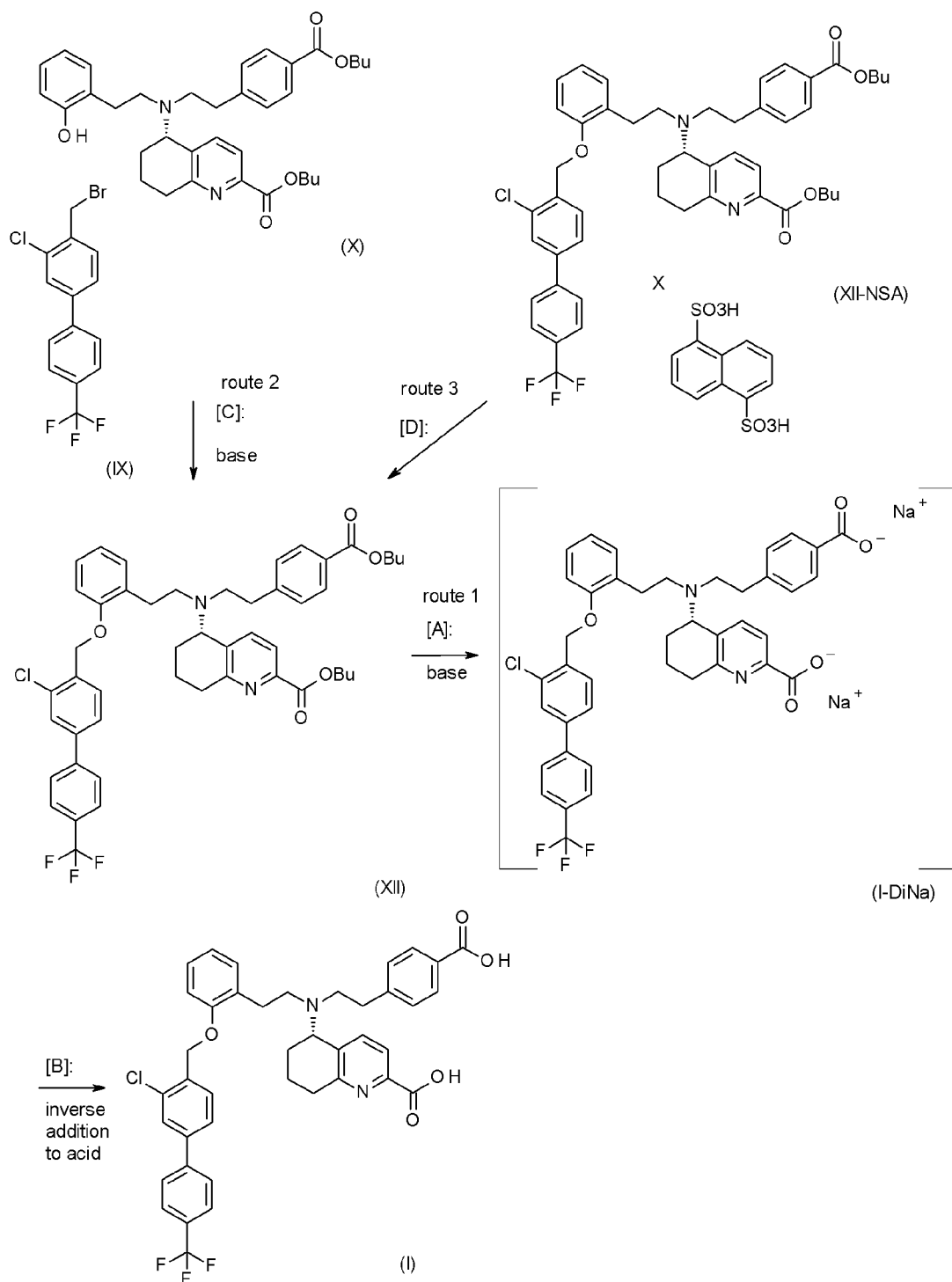
Новый неопубликованный способ, показанный на схеме 2, отличается тем, что этапы очистки промежуточных соединений проводят посредством образования соли/экстракции/осветлительной фильтрации и за счет этого избегают этапов хроматографической очистки. Кроме того, способ в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает высокую гибкость, поскольку целевое соединение формулы (I) можно создавать тремя путями:

А) путь 1 начинается со сложного эфира формулы (XII) (этапы способа [A] и [B]=путь 1),

В) путь 2 начинается с промежуточного соединения формулы (X) (WO2021/233783) телескопического способа (этапы способа [C], [A] и [B]=путь 2),

С) путь 3 начинается с твердой соли NSA формулы (XII-NSA) (этапы способа [D], [A] и [B]=путь 3).

Схема 2: новый неопубликованный способ получения соединения формулы (I), включая пути способа 1, 2 и 3



Основной способ (путь 1), включающий этапы [A] и [B], используют во всех трех альтернативных путях. Этот способ в соответствии с настоящим изобретением имеет несколько преимуществ по сравнению со способом известного уровня техники, описанным в WO 2014/012934. Несколько побочных продуктов, которые неминуемо были включены в продукт формулы I при получении в соответствии с процедурой известного уровня техники, можно избежать или, по меньшей мере, их легче отделить. Авторы настоящего изобретения идентифицировали образование целевой кислоты формулы (I) из двуназевой соли формулы (I-diNa) на этапе [B] как основную проблему. Критично важно

проводить этот этап обращенным образом, контролируя pH реакционной смеси (тщательно отслеживая, чтобы она оставалась в пределах окна значений pH 3,8-4,2). Следовательно, на этапе способа [B] необходимо инверсное добавление промежуточной динатриевой соли формулы (I-DiNa) до эквимолярного количества кислотных эквивалентов. За счет этого инверсного добавления значительно снижается образование умеренно растворимой одонатриевой соли соединения формулы (I) по сравнению со способом известного уровня техники (смотрите сравнительный пример 11). При этом изначально образующиеся низкие количества одонатриевой соли, а также другие умеренно растворимые примеси можно отделять посредством осветлительной фильтрации раствора динатриевой соли. Кроме того, инверсное добавление позволяет избежать появления дополнительных побочных продуктов, таких как гидрохлориды.

В альтернативном варианте соединение формулы (I) можно получать без выделения промежуточных соединений, начиная с соединений (X) и (XI), путем сочетания, последующего расщепления сложного диэфира (показано в качестве примера на этапе способа [C], [A] и [B], смотрите схему 2 (путь 2)).

В альтернативном пути 3) соединение формулы (I) можно получать через его NSA-соль, при этом на первом этапе [D] сложный дибутиловый эфир должен высвобождаться из соли NSA формулы (XII-NSA), а затем дополнительно превращаться в свободную кислоту за два этапа (основная сапонификация сложного дибутилового эфира (этап [A]) и последующее инверсное добавление в кислоту для высвобождения свободной кислоты формулы (I) (этап [B])).

Для разработки медицинской формы, в особенности в форме сухого порошка для ингаляции, содержащей (5S)-{2-(4-карбокисфенил)этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) в твердой форме, существует высокая потребность в воспроизводимом производстве и выделении соединения формулы (I) в одной определенной кристаллической форме.

Для кристаллизации соединения формулы I в определенную твердую форму были необходимы значительные усилия.

Неожиданно соединение формулы I было получено в нескольких псевдополиморфных формах, при этом не было обнаружено безводной кристаллической формы.

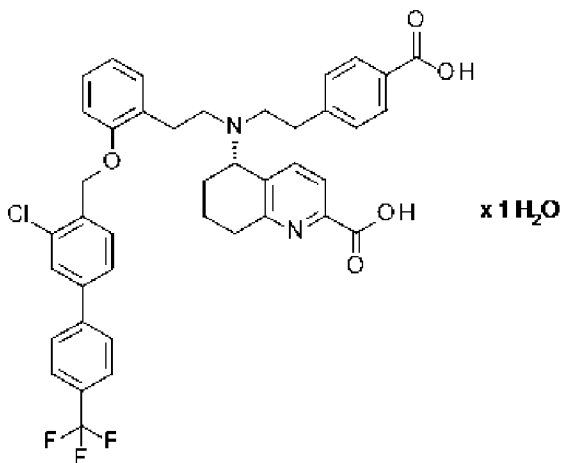
Однако из нескольких идентифицированных псевдополиморфных форм наиболее подходящую и стабильную форму нужно было идентифицировать на протяжении нескольких стадий.

Было обнаружено, что дигидрат подвергается аморфизации во время процессов сушки (смотрите Фиг. 10а). Кристаллическая решетка полугидрата демонстрирует неупорядоченность (смотрите Фиг. 5), которая способствует фазовым переходам и/или аморфизации при механической обработке, например, в процессах составления. Кристаллизацию полугидрата было невозможно масштабировать из-за очень долгих

процедур перемешивания.

Было обнаружено, что оба моногидрата не обладают этими нежелательными свойствами разных псевдополиморфных форм.

В некоторых исследованиях было обнаружено, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I) существует в конкретных полиморфных формах, в частности, форме моногидрата I (I-M-I) и форме моногидрата II (I-M-II):

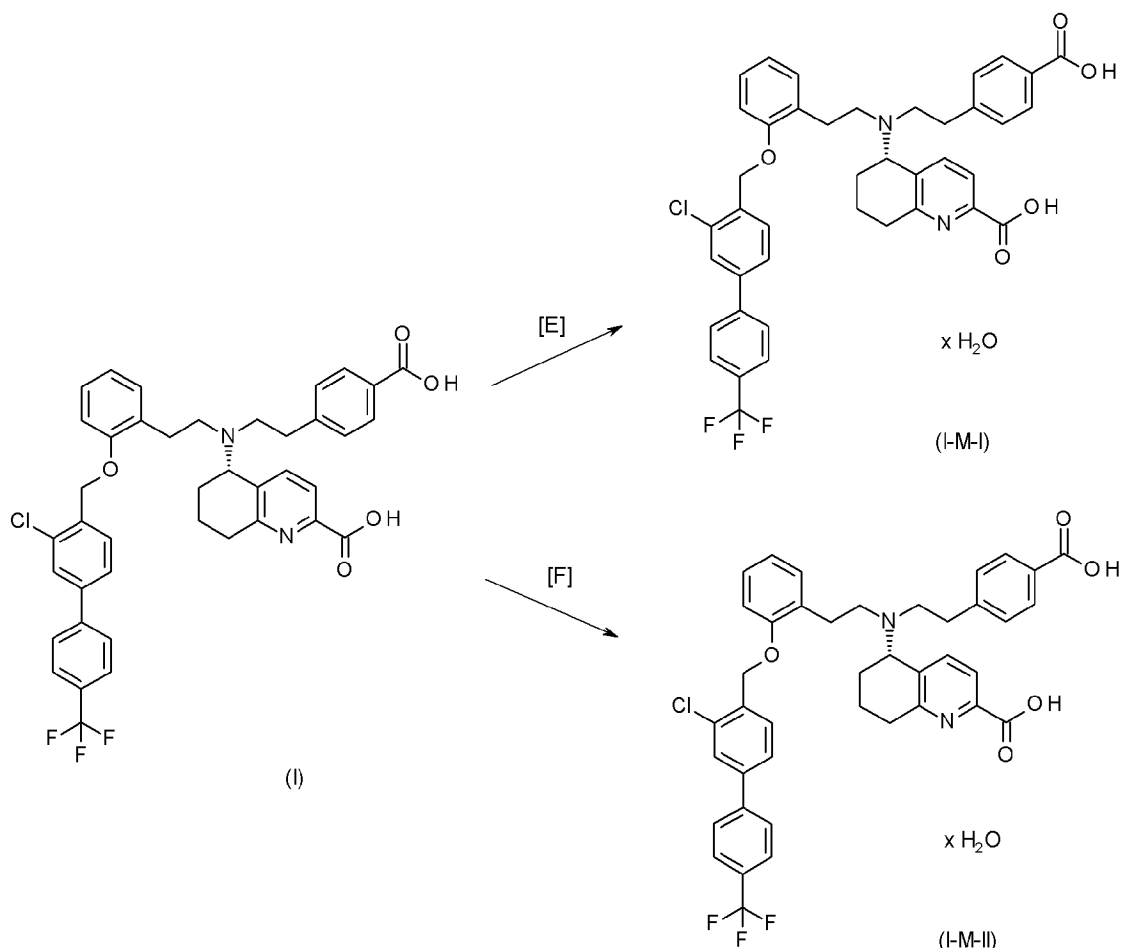


(I-M-I), (I-M-II).

Однако в итоге оказалось, что только одна из этих моногидратных форм является стабильной во время микронизации и поэтому является наиболее подходящей формой, например, для применения в получении ингаляционного лекарственного средства, особенно в виде ингаляционного лекарственного средства на основе сухого порошка. Неожиданно во время микронизации было обнаружено, что моногидрат II в зависимости от условий микронизации демонстрировал либо частичную аморфизацию (смотрите пример 8b, Фиг. 42), либо, помимо этого, превращение в моногидрат I (смотрите пример 8a, Фиг. 43). Кроме того, было замечено, что моногидрат II демонстрировал превращение в моногидрат I также во время хранения (смотрите пример 7b, Фиг. 40 и 41). Таким образом, псевдополиморфная форма моногидрата I является подходящей и предпочтительной по сравнению с другими твердыми формами соединения формулы I для применения в фармацевтической области, в частности, для фармацевтических композиций, особенно для сухих порошковых ингаляционных лекарственных форм.

Псевдополиморфные формы, особенно гидраты, предпочтительно моногидрат в формах I и II, можно получать путем кристаллизации кислоты формулы (I) (смотрите схему 3):

Схема 3: селективная кристаллизация кислоты формулы (I) для получения ее моногидратных форм



В зависимости от используемого растворителя образуется либо моногидрат (I-M-I), либо моногидрат (I-M-II). Неожиданно кристаллизация из смеси метанола, ацетона и воды или метанола и воды обеспечивала селективное получение соединения (I-M-I), тогда как кристаллизация из ацетона и воды обеспечивала селективное получение моногидрата в форме II (I-M-II).

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что моногидрат (I-M-I) гарантирует предотвращение нежелательного превращения в другую форму соединения формулы (I) и связанного с этим изменения свойств, как описано выше. Следовательно, форма моногидрата I является наиболее предпочтительной кристаллической формой (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I).

Моногидрат I (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты можно охарактеризовать с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии на основании соответствующих дифракционных диаграмм, которые записывают при 25°C и с излучением Cu-K альфа 1 (1,5406 Å). Моногидрат I в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует по меньшей мере 3, часто по меньшей мере 5, в частности по меньшей мере 7, более конкретно по меньшей мере 10 и, в частности, все

отражения, приведенные ниже в виде значений:

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

В другом варианте осуществления псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

В другом варианте осуществления псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 20,5 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,7, 6,9, 7,2, 7,3, 9,9, 10,4, 10,6, 11,1, 11,5, 12,0, 12,3, 12,4, 12,8, 13,7, 14,1, 14,3, 15,2, 15,6, 16,0, 16,9, 17,2, 17,5, 17,7, 18,0, 18,4, 18,8, 19,2, 19,9, 20,2, 20,5, 20,7, 21,3, 21,9, 22,2, 22,5, 23,0, 23,4, 23,7, 24,1, 25,1, 25,8, 26,0, 26,4, 28,9, 29,2, 29,4, 30,6, 31,1, 32,2, 35,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой

(при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и 30, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 20,5 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

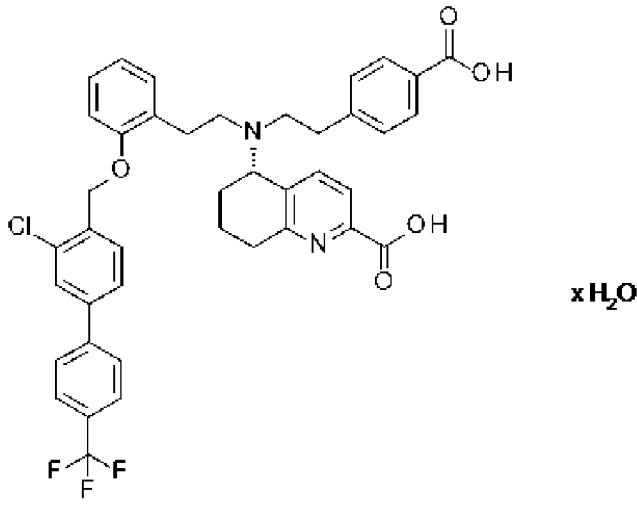
Соединение формулы (I) в полиморфной форме моногидрата I также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 6.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться Рамановской спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие полосы с максимумом на: 3073, 2950, 2937, 1685, 1616, 1527, 1293, 1278, 1259 см⁻¹.

Псевдополиморфная форма моногидрата I соединения формулы (I) может характеризоваться ИК-спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие максимумы полос на: 2933, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 см⁻¹.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 7 (моногидрат I формулы (I-M-I))

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 12,8 и 29,2.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2.

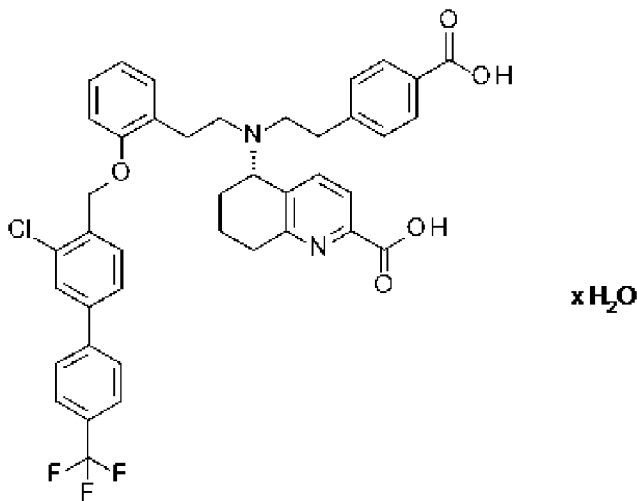
В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше,

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше,

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5.

В альтернативном варианте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 12,8, 16,0 и 25,8.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из

следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 12,8, 16,0, 25,8, 6,9, 7,2 и 7,3.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2.

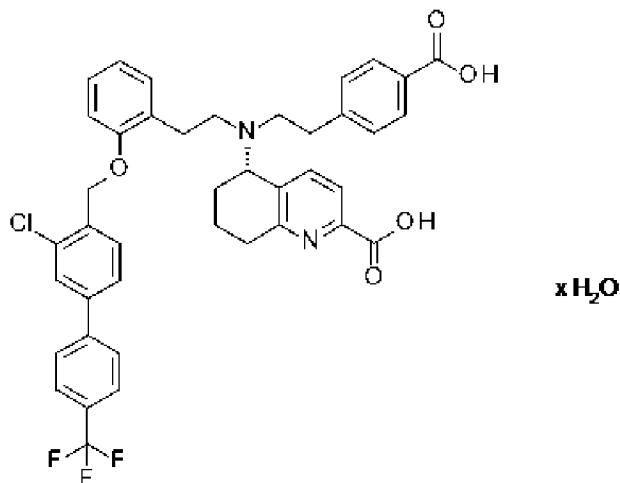
В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше,

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше,

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5.

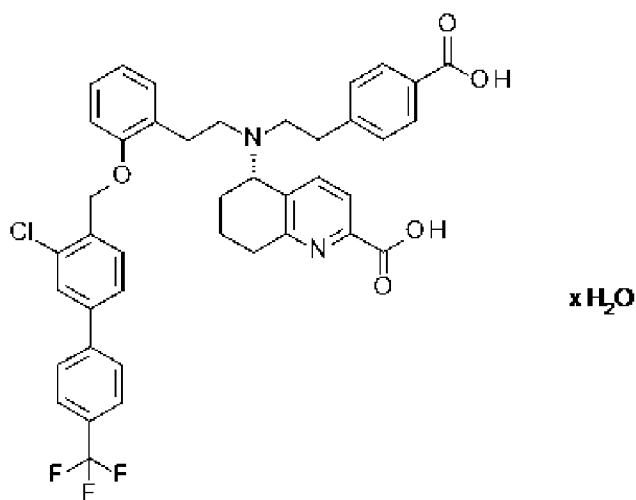
В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что ИК-спектр соединения демонстрирует максимумы полос на 2933, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 cm^{-1} .

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что Рамановский спектр соединения демонстрирует максимумы полос на 3073, 2950, 2937, 1685, 1616, 1527, 1293, 1278, 1259 см⁻¹.

Другие, отличные формы соединения формулы (I) можно определить с помощью рентгеновской порошковой дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), ИК- и Рамановской спектроскопии.

Помимо моногидрата I, были идентифицированы дополнительные псевдополиморфные формы моногидрата II, полугидрата, 1,25-гидрата, полуторагидрата, а также дигидрата (смотрите пример 6, Фиг. 2-29), которые дополнительно характеризуются следующим.

Псевдополиморфные формы моногидрата II, полугидрата, 1,25-гидрата, полуторагидрата, а также дигидрата (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты можно охарактеризовать с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии на основании соответствующих дифракционных диаграмм, которые записывают при 25°C и с излучением Cu-K альфа 1 (1,5406 Å). Псевдополиморфные формы моногидрата II, полугидрата, 1,25-гидрата, полуторагидрата, а также дигидрата демонстрируют по меньшей мере 3, часто по меньшей мере 5, в частности по меньшей мере 7, более конкретно по меньшей мере 10 и, в частности, все отражения, приведенные ниже в виде значений:

Псевдополиморфная форма моногидрата II соединения формулы (I) может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, также по меньшей мере 6,1, 8,5, 12,7, 23,9 и 13,9, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0 и 12,2, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0, 12,2, 10,8 и 15,3, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0, 12,2, 10,8, 15,3, 17,3, 21,7 и 22, также наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0, 12,2, 10,8, 15,3, 17,3, 21,7 и 22, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,7, 6,1, 7,1, 8,5, 9,9, 10,2, 10,8, 11,4, 11,6, 11,8, 12,0, 12,2, 12,7, 13,0, 13,9, 14,2, 15,2, 15,3, 15,7, 16,4, 17,3, 17,7, 17,9, 18,3, 18,5, 18,8, 19,2, 19,8, 20,2, 20,8, 21,1, 21,7, 22,0, 22,4, 22,8, 23,1, 23,4, 23,9, 24,2, 24,4, 25,1, 25,5, 25,7, 26,2, 26,4, 26,8, 27,2, 27,5, 28,9, 30,0, 30,1, 30,6, 32,2, 32,4, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, также по меньшей мере 6,1, 8,5, 12,8, 23,0, и 15,2, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,8, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,8,

23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,8, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, также наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7, 6,1, 8,5 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

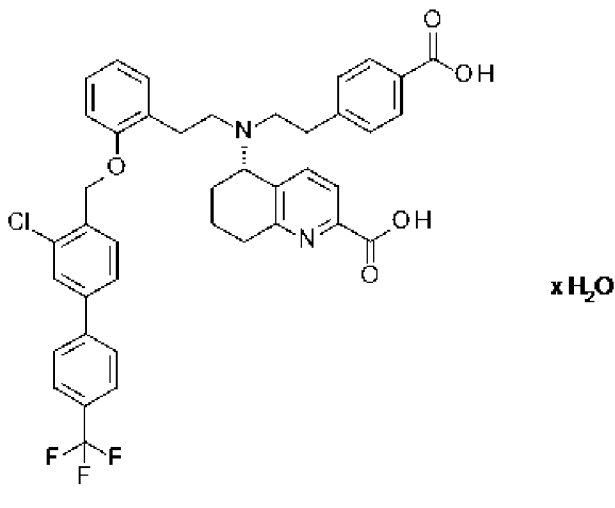
Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме моногидрата II также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 7.

Псевдополиморфная форма моногидрата II соединения формулы (I-M-II) может характеризоваться Рамановской спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие максимумы полос на: 3073, 2950, 2936, 1685, 1615, 1526, 1294, 1279, 1259 cm^{-1} .

Псевдополиморфная форма моногидрата I соединения формулы (I) может характеризоваться ИК-спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие максимумы полос на: 2934, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 cm^{-1} .

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 8 (моногидрат II формулы (I-M-II))

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата II формулы (I-M-II)



отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере следующие отражения, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,1 и 8,1, предпочтительно 6,1, 8,1, 12,7, 23,9 и 13,9, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,1, 12,7, 23,9, 13,9, 23,1 и 12,2, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,1, 12,7, 23,9, 13,9, 23,1, 12,2, 10,8 и 15,3, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,1, 12,7, 23,9, 13,9, 23,1, 12,2, 10,8, 15,3, 17,3, 21,7 и 22,0.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме моногидрата II также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 7.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой

(при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 9 (полугидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 3,1, 5,3, 6,7, 7,1, 9,3, 10,6, 12,4, 14,3, 16,1, 19,7, 20,8, 24,0, 31,1, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1, 5,3, 6,7, 7,1, 9,3 и 31,1, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме полугидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 5.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C

и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 10 (1,25 гидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,9, 6,1, 7,9, 10,5, 11,9, 12,2, 12,5, 13,2, 13,6, 13,7, 14,4, 15,2, 15,3, 15,4, 15,7, 15,9, 16,5, 16,9, 17,2, 17,4, 17,6, 17,8, 18,3, 18,6, 18,7, 19,0, 19,5, 19,6, 19,8, 20,5, 20,7, 21,0, 21,4, 22,0, 23,2, 23,8, 24,0, 24,4, 24,6, 25,0, 25,2, 25,6, 26,1, 26,8, 27,4, 27,6, 28,4, 28,8, 30,2, 30,7, 31,1, 31,6, 32,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9, 10,5, 12,2, 12,5, 13,6, 15,2, 16,9, 19,0, 24,0, 24,4, 24,6, 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме 1,25 гидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с

Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 8.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующее отражение: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующее отражение: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующее отражение: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 11 (полуторагидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма полуторагидрата соединения формулы (I) может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,2, 25,1 и 14,5, предпочтительно по меньшей мере 12,2, 25,1, 14,5, 18,7 и 26,4, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 12,2, 25,1, 14,5, 18,7, 26,4, 18,3 и 23,4, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 12,2, 25,1, 14,5, 18,7, 26,4, 18,3,

23,4, 21,5, 8,6 и 5,1, и 7,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 5,1, 7,6, 8,6, 12,2, 14,5, 18,3, 18,7, 21,5, 23,4, 24,7, 25,1, 26,4, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,1, 6,3, 7,6, 8,6, 11,4, 12,2, 12,5, 12,9, 13,3, 14,3, 14,5, 15,2, 15,5, 15,8, 16,2, 16,4, 16, 7, 17,3, 17,5, 17,7, 18,3, 18,7, 19,4, 20,5, 20,7, 20,8, 21,4, 21,5, 21,8, 22,4, 22,9, 23,4, 24,0, 24,7, 25,1, 26,1, 26,4, 27,0, 27,4, 28,5, 32,2, 36,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме полуторагидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 9.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может

дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 12 (дигидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 10,1, 10,5, 11,2, 12,5, 13,6, 14,8, 15,5, 20,2, 20,5, 21,1, 22,2, 23,2, 25,1, 29,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 6,1, 6,8, 10,1, 10,5, 11,2, 11,3, 12,3, 12,5, 13,1, 13,6, 14,6, 14,8, 15,5, 16,2, 16,4, 16,8, 17,1, 17,3, 17,9, 18,5, 18,8, 19,5, 20,2, 20,5, 21,1, 21,4, 22,2, 23,2, 24,3, 25,1, 25,4, 25,6, 26,3, 26,9, 27,4, 28,5, 28,7, 29,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме дигидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 10.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение 2Θ

$\pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Способ лечения

Кристаллические формы соединения формулы (I), предпочтительно моногидрат I (I-M-I) или моногидрат II (I-M-II), более предпочтительно моногидрат I (I-M-I) в соответствии с изобретением имеют полезные фармакологические свойства и применимы для предотвращения и лечения нарушений у людей и животных. Формы соединения формулы (I) в соответствии с изобретением могут открыть дополнительные альтернативные варианты лечения и, следовательно, обогатить область фармации.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «лечить» включает ингибирование, отсрочку, прекращение, облегчение, ослабление, ограничение, снижение, подавление, обращение или излечение заболевания, состояния, нарушения, повреждения или ухудшения здоровья, развития, течения или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний. В данном документе термин «терапия» является синонимом термину «лечение».

В контексте настоящего изобретения термины «предотвращение», «профилактика» или «меры предосторожности» используются как синонимы и относятся к предотвращению или снижению риска подхватить, заразиться, испытывать или иметь заболевание, состояние, нарушение, травму или ухудшение здоровья, развитие или прогрессирование таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или предотвращение заболевания, состояния, нарушения, травмы или ухудшения здоровья может происходить частично или полностью.

Термин «терапевтическая эффективность» в контексте настоящего изобретения определяется как снижение среднего давления в легочной артерии с одновременным клинически не значимым изменением системного артериального давления у пациента при введении фармацевтического сухого порошкового состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), особенно сравнительного примера 11, или соли, сольвата, полиморфной формы, сольвата или кристаллической модификации соли соединения формулы (I), или метаболита соединения формулы (I), особенно его псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II).

Термин «легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)» в контексте настоящего изобретения определяется как параметр, 1) характеризующий тяжесть легочной гипертензии как напряжение стенок магистральных легочных сосудов, анализируемое инвазивным методом измерения давления в легочной артерии, и 2) позволяющий оценить эффект нового препарата по значительному снижению этого параметра, непосредственно связанного с кровяным давлением в легочной артерии (смотрите D. Singh, R. Tal-Singer, I. Faiferman, S. Lasenby, A. Henderson, D. Wessels, A. Goosen, N. Dallow, R. Vessey & M.

Goldman, Plethysmography and impulse oscillometry assessment of tiotropium and ipratropium bromide; a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects, Br. Journal Clin Pharmacol, 2006, 61, 398-404).

Улучшенный результат теста 6-минутной ходьбы в контексте настоящего изобретения определяется как увеличение расстояния, которое пациенты способны пройти за 6 минут, что соответствует увеличению физических возможностей находящихся на лечении пациентов с тяжелым заболеванием.

Изменение «класса NYHA» в контексте настоящего изобретения определяется как переход в более низкий класс по классификации NYHA из более высокого класса, что соответствует улучшению функции сердца с улучшением кардиальной способности.

Физиологическую функцию легких оценивают в тестах функции легких, таких как спирометрия или бодиплетизмография, в стандартизованных условиях для получения стандартизованных и валидированных измерений таких параметров, как, например, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), которые позволяют непосредственно оценивать эффекты препаратов, такие как бронходилатация, эффект, который терапевтически используется в разных препаратах для улучшения функции легких при легочных заболеваниях с бронхоконстрикцией, таких как ХОБЛ или астма.

Термин «улучшенный гемодинамический эффект» в контексте настоящего изобретения определяется как сосудорасширяющее действие препарата для снижения давления в легочной артерии, для улучшения циркуляции крови в вентилируемых участках легких, а также для улучшения функции легких без системных побочных эффектов и, таким образом, вызывающее клинически релевантное улучшение физических способностей и общей ситуации конкретного пациента.

Термин «внутрилегочная селективность» в контексте настоящего изобретения означает свойство ингалируемого активного ингредиента проявлять свое фармакодинамическое свойство расширения сосудов только в вентилируемых участках легких, но не в невентилируемых участках. Это предотвращает усиление несоответствия между вентиляцией и перфузией (за счет увеличения перфузии в невентилируемых участках), которое могло бы происходить, если бы активный ингредиент также достигал невентилируемых участков. Внутрилегочная селективность обеспечивается, в частности, ингаляционным способом применения, который осуществляется путем активного вдыхания пациентом.

Термин «бронхорасширяющий эффект» в контексте настоящего изобретения определяется как улучшение таких параметров, как, например, расслабление трахеи морской свинки после предварительного сужения карбахолом, сопротивление легких (СЛ) и динамическое соответствие (C_{dyn}), удельное сопротивление дыхательных путей у людей (E-2.1), ОФВ1 у людей или другие параметры, указывающие на улучшение вентиляции.

Термин «хроническое лечение/применение» в контексте настоящего изобретения определяется как однократное или двукратное ежедневное ингаляционное лечение пациентов в течение по меньшей мере двух последовательных дней, предпочтительно по

меньшей мере от 2 до 7 последовательных дней, предпочтительно в течение периода по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности, с момента начала лечения в течение всего периода заболевания, необязательно также в комбинации со стандартным лечением (SoC, например, антагонисты эндотелина, такие как бозентан, ингибиторы PDE5, например, силденафил, агонисты IP, например, иломедин или трепростинил, блокаторы кальциевых каналов, сотатерцепт и стимуляторы sGC, например, риоцигуат).

Термин «один раз в день» хорошо известен специалистам в данной области техники и означает введение препарата один раз в день и включает введение одной лекарственной формы, а также введение двух или более лекарственных форм одновременно или последовательно в течение короткого периода времени.

Термин «один или два раза в день» хорошо известен специалистам в данной области техники и означает введение препарата один раз в день или два раза в день, при этом введение препарата в каждый соответствующий момент времени в течение дня включает введение одной лекарственной формы, а также введение двух или более лекарственных форм одновременно или последовательно в течение короткого периода времени.

Термин «последовательные дни» означает период из дней, идущих один за другим без промежуточных дней, и не означает последующие дни или циклические дни.

Термин «ингаляционная лекарственная форма» означает комбинацию лекарственного вещества, т. е. активного ингредиента, предпочтительно в одной кристаллической форме, например, в форме моногидрата I, или моногидрата II, или полугидрата, более предпочтительно в форме моногидрата I или моногидрата II, более предпочтительно в форме моногидрата I формулы (I-M-I), в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем для ингаляций. Комбинация лекарственного вещества и фармацевтически приемлемого носителя для ингаляций находится в форме сухого порошка. Предпочтительно сухой порошок находится в полости, более предпочтительно в капсуле. Предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель представляет собой лактозу для ингаляций.

Термины «отражение(я)» или «пик(и)» являются синонимами и имеют одинаковое значение в связи с рентгеновскими величинами и дифрактограммами. Кристаллические формы чаще всего характеризуют с помощью рентгеновской порошковой дифракции (РПД). Диаграмма РПД отражений (пигов, как правило, выраженных в градусах 2-тета) обычно считается характерным признаком конкретной кристаллической формы.

Термин «органы дыхания» (или дыхательная система) в целях изобретения относится к дыхательным путям, включая нос, ротовую полость и глотку, гортань, трахею, бронхи и легкие, как функциональной системе органов.

Термины «местное введение» или «местный контроль» в связи с сердечно-легочными нарушениями означают в целях изобретения - в отличие от перорального введения лекарственных форм, предназначенных для всасывания через желудочно-кишечный тракт, и в отличие от внутривенного введения, которые приводят к системному распределению препарата через кровоток - введение активного ингредиента путем

ингаляции в ингалируемой лекарственной форме для преимущественного охвата легких как целевого органа, что требует меньшей дозы и вызывает меньшее общее воздействие препарата. Препараты в порошковой форме или порошкосодержащие суспензии, которые можно применять в соответствии с изобретением, являются ингаляционными препаратами.

Термин «ингаляция» или «введение путем ингаляции» относится в связи с этим к введению в органы дыхания, особенно в и/или через дыхательные пути, предпочтительно в и/или через носовую полость или ротовую полость, в частности через ротовую полость, с целью достижения осаждения активного ингредиента в бронхах и легких как в местах действия.

Термин «интратрахеальный» или «интратрахеальное введение» относится в целях изобретения к введению соединения в трахею, но не путем ингаляции, в частности, для контроля легочных заболеваний у экспериментальных животных, таких как крысы или поросята и собаки в качестве модели введения (например, интратрахеальное введение с помощью устройства PennCentury, применимого для сухого порошка, а также лекарственных растворов и суспензий).

Соединения в соответствии с изобретением, такие как (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), являются мощными активаторами растворимой гуанилатциклазы. Они приводят к вазорелаксации, ингибированию агрегации тромбоцитов и снижению кровяного давления, а также к усилению коронарного кровотока и микроциркуляции. Кроме того, они имеют бронхорасширяющий эффект. Эти действия опосредованы прямой гемонезависимой активацией растворимой гуанилатциклазы и повышением внутриклеточных уровней cGMP.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), имеют дополнительные преимущественные фармакологические свойства, в частности в отношении их пульмоселективного действия (в отличие от системного действия), их времени удержания в легких и/или их продолжительности действия после внутрилегочного введения (E-1).

Также можно было доклинически продемонстрировать хорошую терапевтическую эффективность и взаимодействие с мишенью соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II): после ингаляционного применения можно было клинически показать снижение общего удельного сопротивления дыхательных путей (E-2.1), повышение плазменных

концентраций сGMP как косвенного показателя концентрации препарата в легких (что указывает на взаимодействие с мишенью) (Е-2.1, Е-2.2) и селективное снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления (Е-2.4).

Кроме того, можно было продемонстрировать подходящие фармакокинетические свойства лекарственного вещества для ингаляционных применений. Анализ плазменных концентраций после перорального, внутривенного и ингаляционного введения лекарственного вещества показал наибольшее время полужизни активного ингредиента после ингаляционного применения (Е-2.3).

Наконец, для людей выделяемая доза была определена как 720 мкг после вдыхания 1000 мкг. Результаты этого исследования подтверждают осаждаемую в легких дозу и то, что время полужизни является адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата лекарственного вещества (как показано в примере 4) в легких.

В заключение, все результаты показывают, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), особенно моногидрат I формулы (I-M-I), подходят, в частности, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензией (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), и являются адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата лекарственного вещества (как показано в примере 4) в легких.

Соединения в соответствии с изобретением, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), являются исключительно подходящими для лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых, сердечно-легочных и легочных нарушений, предпочтительно для сердечно-легочных нарушений.

Соответственно, соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), можно применять в лекарственных средствах для лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых и сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная

гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), а также легочных нарушений, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или легочный фиброз.

В контексте настоящего изобретения термин «модуляторы sGC» охватывает два разных класса соединений, способных модулировать sGC, стимуляторы sGC и активаторы sGC (Sandner P, Becker-Pelster EM, Stasch JP. Discovery and development of sGC stimulators for the treatment of pulmonary hypertension and rare diseases. *Nitric Oxide* 2018;77:88-95.; Hoenicka M, Becker EM, Apeler H, Sirichoke T, Schröder H, Gerzer R, Stasch JP. Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon monoxide. *J Mol Med (Berl)* 1999;77:14-23; Evgenov OV, Kohane DS, Bloch KD, Stasch JP, Volpato GP, Bellas E, Evgenov NV, Buys ES, Gnoth MJ, Graveline AR, Liu R, Hess DR, Langer R, Zapol WM. Inhaled agonists of soluble guanylate cyclase induce selective pulmonary vasodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1138-1145). Оба класса соединений напрямую связываются с sGC как аллостерические модуляторы. Стимуляторы sGC обладают двойным способом действия, напрямую стимулируя нативную sGC независимо от NO, а также сенсibiliзируют sGC к низким уровням NO путем стабилизации связывания NO-sGC. В противоположность этому активаторы sGC связываются с незанятым гемосвязывающим доменом, имитируя тем самым NO-связанный гем, и активируют патологически измененную, не реагирующую на NO апо-sGC. Последние данные показали, что окислительный стресс, связанный со многими сердечно-легочными заболеваниями, смещает внутриклеточные уровни нативной sGC в сторону формы апо-sGC (Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:755-768; Münzel T, Genth-Zotz S, Hink U. Targeting heme-oxidized soluble guanylate cyclase: solution for all cardiorenal problems in heart failure? *Hypertension* 2007;49:974-976), что обеспечивает обоснование для активаторов sGC (Wood KC, Durgin BG, Schmidt HM, Hahn SA, Baust JJ, Bachman T, Vitturi DA, Ghosh S, Ofori-Acquah SF, Mora AL, Gladwin MT, Straub AC. Smooth muscle cytochrome b5 reductase 3 deficiency accelerates pulmonary hypertension development in sickle cell mice. *Blood Adv* 2019;3:4104-4116.; Rahaman MM, Nguyen AT, Miller MP, Hahn SA, Sparacino-Watkins C, Jobbagy S, Carew NT, Cantu-Medellin N, Wood KC, Baty CJ, Schopfer FJ, Kelley EE, Gladwin MT, Martin E, Straub AC. Cytochrome b5 Reductase 3 Modulates Soluble Guanylate Cyclase Redox State and cGMP Signaling. *Circ Res* 2017;121:137-148.; Durgin BG, Hahn SA, Schmidt HM, Miller MP, Hafeez N, Mathar I, Freitag D, Sandner P, Straub AC. Loss of smooth muscle CYB5R3 amplifies angiotensin II-induced hypertension by increasing sGC heme oxidation. *JCI Insight* 2019;4:e129183.; Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch JP. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Handb Exp Pharmacol* 2019;doi:10.1007/164_2018_197) при различных сердечно-сосудистых патофизиологических состояниях, таких как ЛГ.

В контексте настоящего изобретения термин «легочная гипертензия» охватывает как первичные, так и вторичные ее подформы, определенные ниже по классификации Дана-

Пойнт/Ницца в соответствии с их соответствующей этиологией [смотрите D. Montana and G. Simonneau, in: A.J. Peacock et al. (Eds.), Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; M.M. Hoeper et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 54 (1), S85-S96] обновленная классификация Ницца Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogerio Souza: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension, in: European Respiratory Journal, 2018; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018]. Они, в частности, включают легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) группы 1, которая, помимо прочего, включает идиопатическую и наследственную формы (ИЛАГ и НЛАГ, соответственно). Кроме того, ЛАГ также включает легочную гипертензию новорожденных и легочную артериальную гипертензию, связанную с коллагенозами (АРАН), врожденное системное поражение легочных шунтов, портальную гипертензию, ВИЧ-инфекции, прием некоторых препаратов и лекарственных средств (например, подавляющих аппетит), с нарушениями, имеющими значительный венозный/капиллярный компонент, такими как легочное веноокклюзивное нарушение и легочный капиллярный гемангиоматоз, или с другими нарушениями, такими как заболевания щитовидной железы, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, наследственная телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания и удаление селезенки. Группа 2 включает пациентов с ЛГ, имеющих причинное заболевание левых отделов сердца, например, желудочковые, предсердные или вальвулярные нарушения. Группа 3 включает формы легочной гипертензии, связанные с легочным заболеванием, например, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), интерстициальной болезнью легких (ИБЛ), легочным фиброзом (ИЛФ) и/или гипоксемией (например, синдром апноэ во сне, альвеолярная гиповентиляция, хроническая высотная болезнь, наследственные деформации). Группа 4 включает пациентов с ЛГ, имеющих хронические тромботические и/или эмболические нарушения, например, в случае тромбоемболической обструкции проксимальных и/или дистальных легочных артерий (ХТЭЛГ) или нетромботических эмболий (например, в результате опухолевых заболеваний, паразитов, инородных тел). Менее распространенные формы легочной гипертензии, например, у пациентов, страдающих саркоидозом, гистиоцитозом Х или лимфангиоматозом, объединены в группу 5.

Соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), также подходят для лечения и/или предотвращения легочных нарушений, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и легочный фиброз.

В контексте настоящего изобретения термин «астма» охватывает гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей легких. Оно характеризуется переменными и повторяющимися симптомами, от обратимой обструкции воздушного

потока, часто вызываемой гиперреактивностью бронхов вплоть до бронхоспазмов. Симптомы включают эпизоды хрипов, кашля, стеснения в груди и одышки. Они могут возникать несколько раз в день или несколько раз в неделю. В зависимости от конкретного человека симптомы астмы могут усиливаться ночью или при физической нагрузке. Считается, что астму вызывает сочетание генетических и экологических факторов. Экологические факторы включают загрязнение воздуха и воздействие аллергенов. Другие потенциальные провоцирующие факторы включают лекарственные средства, такие как аспирин и бета-блокаторы. Диагноз обычно ставят на основании характера симптомов, ответа на терапию в течение определенного времени и спирометрического исследования функции легких. Астму классифицируют в зависимости от частоты симптомов, объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и пиковой скорости выдоха. Ее также можно классифицировать как атопическую или неатопическую, при этом атопия относится к предрасположенности к развитию реакции гиперчувствительности типа 1. Известного лекарства от астмы не существует, но она хорошо поддается систематическому лечению. Симптомы можно предотвращать, избегая провоцирующих факторов, таких как аллергены и раздражители дыхательных путей, а также подавлять их с помощью ингаляционных кортикостероидов. Бета-агонисты длительного действия (БАДД) и другие препараты, например, антилейкотриеновые агенты, можно использовать в дополнение к ингаляционным кортикостероидам, если симптомы астмы остаются неконтролируемыми. Лечение острого обострения симптомов обычно проводят с помощью ингаляционного бета-2-агониста краткосрочного действия, например сальбутамола, и кортикостероидов. В тяжелых случаях могут потребоваться системные кортикостероиды, сульфат магния и госпитализация. У подгруппы астматиков развивается тяжелая форма заболевания, этиология которой включает воспаление дыхательных путей наряду с характерными стимулами, которые остаются не до конца определенными. Для решения этой проблемы мы изучили гладкомышечные клетки дыхательных путей человека (HASMС), релаксация которых обуславливает бронходилатацию дыхательных путей, а дисфункция способствует обструкции дыхательных путей и гиперчувствительности при тяжелой астме. Поскольку релаксация HASMC может быть обусловлена сигнальным путем NO-растворимой гуанилилциклазы (sGC)-cGMP, HASMC от доноров с тяжелой астмой могут иметь характерные дефекты в sGC или в окислительно-восстановительных ферментах, которые поддерживают функцию sGC. Большинство HASMC и образцов легких доноров с тяжелой астмой (12/17) в первую очередь экспрессировали дисфункциональную sGC, которая была нечувствительной к NO, имела низкое содержание гетеродимеров и высокую ассоциацию с Hsp90. Этот фенотип sGC коррелировал с более низкими уровнями экспрессии поддерживающих окислительно-восстановительных ферментов цитохром b5 редуктазы, каталазы и тиоредоксина-1 и более высокой экспрессией гемовых оксигеназ 1 и 2, что позволяет выдвинуть гипотезу о предрасположенности тяжелых астматиков к сигнализации дефектной NO-sGC-cGMP в гладкой мускулатуре дыхательных путей из-за характерной дисфункции sGC, что в свою очередь связано с изменениями в клеточных

окислительно-восстановительных ферментах, влияющих на созревание и функцию sGC. Поэтому активаторы sGC могут стать новой мишенью для этих пациентов в отношении оптимизации бронходилатации в этих патофизиологических условиях (смотрите, например, следующие ссылки: Arnab Ghosh, Cynthia J. Koziol-White, William F. Jester Jr., Serpil C. Erzurum, Kewal Asosingh, Reynold A. Panettieri Jr. see, Dennis J. Stuehr: An inherent dysfunction in soluble guanylyl cyclase is present in the airway of severe asthmatics and is associated with aberrant redox enzyme expression and compromised NO-cGMP signaling in *Redox Biology* 39 (2021) 101832; Maggie Lam, Jane E. Bourke, Ph.D., A New Pathway to Airway Relaxation: Targeting the “Other” Cyclase in Asthma *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* Volume 62 Number 1 | January 2020; Cynthia J. Koziol-White, Arnab Ghosh, Peter Sandner, Serpil E. Erzurum, Dennis J. Stuehr, and Reynold A. Panettieri, Jr.: Soluble Guanylate Cyclase Agonists Induce Bronchodilation in Human Small Airways, *Am J Respir Cell Mol Biol* Vol 62, Iss 1, pp 43-48, Jan 2020.).

Благодаря своему профилю активности, соединения в соответствии с изобретением, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), являются исключительно подходящими для лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых и сердечно-легочных нарушений, таких как первичная и вторичная формы легочной гипертензии.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной

пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложено лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно из соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для применения в лечении и/или предотвращении нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), в способе лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, особенно сравнительного примера 11, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), один или два раза в день в течение периода, равного или составляющего более двух дней, предпочтительно по меньшей мере от 2 до 7 последовательных дней, предпочтительно в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности после начала лечения в течение всего периода заболевания, в ингаляционной лекарственной форме, например ингалятора сухого порошка в форме сухого порошкового состава, при этом указанный активатор sGC имеет устойчивую эффективность в течение 24 часов при ингаляционном введении нуждающемуся в этом пациенту.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению ингаляционной лекарственной формы активатора sGC формулы I, особенно сравнительного примера 11, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для производства лекарственного средства для лечения сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), вводимого один или два раза в день в течение периода, равного или составляющего более двух дней, предпочтительно по меньшей мере от 2 до 7 последовательных дней, предпочтительно в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности после начала лечения в течение всего периода заболевания, при этом указанный активатор sGC имеет устойчивую эффективность в течение 24 часов при ингаляционном введении нуждающемуся в этом пациенту.

Настоящее изобретение дополнительно относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей контейнер, содержащий ингалятор сухого порошка (= ИСП) и фармацевтический состав, содержащий (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), при этом указанный контейнер дополнительно содержит инструкции по применению указанного сухого порошка, например, что после одного глубокого вдоха субъекты должны задержать дыхание приблизительно на 2 секунды, чтобы сухой порошок препарата конденсировался из воздушного потока на поверхности более глубоких участков легких, где он осаждается вблизи места предполагаемого фармакологического действия, для лечения сердечно-легочного нарушения, предпочтительно легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей контейнер, содержащий ингалятор сухого порошка (= ИСП) и фармацевтический состав, содержащий (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), при этом указанная упакованная фармацевтическая композиция содержит контейнер, содержащий сухой порошок, содержащий (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-

4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), указанный контейнер дополнительно содержит инструкции по применению указанного сухого порошка с частотой один или два раза в день, для лечения сердечно-легочного нарушения, предпочтительно легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), кроме того, легочного нарушения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и их применению в вышеупомянутых целях.

Соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с другими активными соединениями. Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно из соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), и одно или более дополнительных активных соединений, в частности, для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний. В качестве подходящей комбинации активных соединений можно упомянуть, например и предпочтительно:

органические нитраты и NO-доноры, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, молсидомин или SIN-1, а также ингаляционный NO.

Блокаторы Ca-каналов, применяемые в случае пациентов с ЛАГ с сохраненной вазореактивностью

соединения, которые ингибируют деградацию циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) и/или циклического аденозинмонофосфата (сAMP), например, ингибиторы фосфодиэстераз (PDE) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности, ингибиторы PDE 3, такие как энсифентрин, ингибиторы PDE 4, такие как рофлумиласт, танимиласт или ревамилласт, и ингибиторы PDE 5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дазантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;

NO-независимые, но гемозависимые стимуляторы гуанилатциклазы, в частности

риоцигуат и соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647, WO 2012/059549 и WO2014/068099;

аналоги простациклина и агонисты IP-рецепторов, например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или NS-304;

антагонисты рецепторов эндотелина, например и предпочтительно бозентан, дарусентан, амбрисентан или ситаксентан;

ингибиторы эластазы нейтрофилов человека (HNE), например и предпочтительно сивелестат или DX-890 (Релтран);

соединения, которые ингибируют каскад сигнальной трансдукции, в частности из группы ингибиторов тирозинкиназ, например и предпочтительно дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, gefитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб, маситиниб или тандутиниб;

соединения, которые действуют как лиганд-ловушка с высокой селективностью в отношении множества белков суперсемейства TGF-бета, включая активины, GDF и другие, с предполагаемой способностью блокировать сигнальный путь суперсемейства TGF-бета, и таким образом могут способствовать восстановлению баланса сигнализации рецепторов костного морфогенетического белка типа II (BMPR-II) и, потенциально, восстанавливать сосудистый гомеостаз, такие как сотатерцепт

ингибиторы Rho-киназы, например и предпочтительно фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;

антиобструктивные агенты, применяемые, например, для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы, например и предпочтительно ингаляционно или системно вводимые миметики бета-рецепторов (например, салбутамол, сальметерол) или ингаляционно вводимые антимускаринергические вещества (например, ипратропиум, тиотропиум);

противовоспалительные и/или иммуносупрессивные агенты, применяемые, например, для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы или легочного фиброза, например и предпочтительно системно или ингаляционно вводимые кортикостероиды, флутиформ, пирфенидон, ацетилцистеин, азатиоприн или VIBF-1120, нинтеданиб или трепростинил;

активные соединения, применяемые для системного и/или ингаляционного лечения легочных нарушений, например, муковисцидоза (альфа-1-антитрипсин, азтреонам, ивакафтор, лумакафтор, аталурен, амикацин, левофлоксацин), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (тиотропий, LABA/LAMA, LAS40464, PT003, SUN-101), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острого повреждения легких (ОПЛ) (интерферон-бета-1a, траумакины, ПЭГ-адреномедуллин, ингаляционные модуляторы sGC, например, VAY1211163), обструктивного апноэ во сне (VI-0521, блокатор каналов TASK и антагонисты ADRA2C), бронхоэктазии (маннит, ципрофлоксацин),

облитерирующего бронхиолита (циклоспорин, азтреонам);

антитромботические агенты, например и предпочтительно из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

Под антитромботическими агентами предпочтительно подразумевают соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, например и предпочтительно аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с ингибитором тромбина, например и предпочтительно ксимелагатраном, мелагатраном, дабигатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом GPIIb/IIIa, например и предпочтительно тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, например и предпочтительно ривароксабаном, аликсабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с гепарином или низкомолекулярными (НМ) производным гепарина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом витамина К, например и предпочтительно кумарином.

Под агентами для снижения легочного кровяного давления предпочтительно подразумевают соединения из группы антагонистов кальция, ингибиторов PDE5, стимуляторов и активаторов sGC, аналогов простациклина и агонистов IP-рецепторов, а также антагонистов рецепторов эндотелина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом кальция, например и предпочтительно нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом рецепторов эндотелина, например и предпочтительно бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситаксентаном.

ТЕХНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

С учетом предпосылок и известного уровня техники технической задачей настоящего изобретения было создание подходящих сухих порошковых составов на основе носителя, содержащих (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) или (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II формулы (I-M-II), в комбинации с лактозным носителем, с целью получения подходящего ингаляционного лекарственного средства для применения в лечении сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Чтобы разработать подходящее ингаляционное лекарственное средство для применения в лечении сердечно-сосудистых нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), необходимо удовлетворить определенные технические и медицинские потребности и требования в отношении лекарственного вещества, а также лекарственного продукта.

Прежде всего, активный ингредиент (лекарственное вещество) должен обладать подходящими физико-химическими, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, например, лекарственное вещество должно подходить для ингаляционного лечения и обладать достаточной эффективностью для лечения сердечно-легочных заболеваний. Кроме того, активный ингредиент должен обладать очевидной эффективностью при предполагаемых формах ЛГ, а также превосходить стандарты лечения (SoC, например, антагонисты эндотелина, такие как бозентан, ингибиторы PDE5, например силденафил, агонисты IP, например иломедин, блокаторы кальциевых каналов, например, и стимуляторы sGC, например риоцигуат). Кроме того, активный ингредиент должен обладать дополнительными преимущественными свойствами, в частности, в отношении его пульмоселективного действия (в отличие от системного действия), например, высокой селективностью в отношении легких, низким или отсутствующим несоответствием V_Q, временем удержания в легких и/или продолжительностью действия после внутривнегочного введения. Лекарственное вещество должно подходить для хронической схемы лечения/применения. Кроме того, лекарственное вещество должно демонстрировать улучшенную вентиляцию, например, бронхорасширяющий эффект и/или ингибирующий

эффект на гиперреактивность дыхательных путей и воспаление и, таким образом, подходить, в частности, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническими заболеваниями легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Лекарственное вещество (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I), а также ее псевдополиморфные формы формул (I-M-I) и (I-M-II), должны обладать устойчивой сосудорасширяющей и бронхорасширяющей эффективностью в течение более 12 часов, вплоть до 24 часов, характеризующейся, например, улучшением легочной гемодинамики, что приводит к снижению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), увеличению дистанции, проходимой в тесте 6-минутной ходьбы, изменению в классификации пациентов по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация здравоохранения) или улучшению функции легких, например, увеличению ОФВ1 (объема форсированного выдоха, выдыхаемого человеком за первую секунду форсированного выдоха), и снижению удельного сопротивления дыхательных путей (sRaw), параметра, указывающего на бронхорасширяющую активность в здоровых легких, при ингаляционном введении.

Кроме того, активный ингредиент (лекарственное вещество) должен быть представлен в определенной стабильной кристаллической форме, подходящей для сухих порошковых фармацевтических составов и для введения согласно конкретной, оптимизированной ингаляционной схеме введения доз для лечения сердечно-легочных нарушений.

Кроме того, конечный лекарственный продукт (состав) должен обладать подходящими свойствами, например, достаточной химической стабильностью и достаточной аэрозольной эффективностью, чтобы доставлять лекарственное вещество в целевые органы, например в легкие, в достаточном количестве с минимальными или отсутствующими нежелательными явлениями для пациента. Адекватная физико-химическая стабильность необходима для сохранения химического состава активного ингредиента и предотвращения неприемлемой деградации или стереохимического превращения. Что еще более важно, должна сохраняться физическая, морфологическая форма, чтобы не происходило изменения биофармацевтических свойств, влияющих на фармакокинетическое поведение активного ингредиента. Стабильная и надлежащая аэрозольная эффективность означает воспроизводимую доставку препарата в контексте средней доставляемой дозы и однородности доставляемой дозы, а также воспроизводимую доставку необходимой высокой доли доступной номинальной дозы препарата в конечной лекарственной форме к месту действия. С практической точки зрения и при тестировании соответствующими аналитическими способами, такими как определение аэродинамического распределения частиц по размерам с помощью каскадного импактора,

должно происходить восстановление высокой доли микронизированных мелких частиц активного ингредиента в виде дозы мелких частиц (в альтернативном варианте - массы мелких частиц) и фракции мелких частиц в % по отношению к доставляемой дозе и/или номинальной дозе.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I можно надежным образом получать в крупном масштабе с помощью усовершенствованного химического процесса.

Дополнительно авторы настоящего изобретения обнаружили, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота формулы I существует в стабильных кристаллических формах, таких как, например, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) или моногидрат II формулы (I-M-II), предпочтительно моногидрат I формулы (I-M-I).

Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что кристаллические формы (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I можно получать с помощью нового, селективного процесса кристаллизации, предпочтительно моногидратную форму I (I-M-I) можно селективно получать путем кристаллизации из метанола и воды или метанола, ацетона и воды.

Следовательно, лекарственное вещество (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I впервые получено в подходящем формате для ингаляционных лекарственных форм, лекарственных средств и ингаляционных схем введения доз, предпочтительно ИСП.

Неожиданно в доклинических экспериментах для активатора sGC, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II) (смотрите E-1), была обнаружена улучшенная селективность в отношении легких и более длительная продолжительность действия (более длительное селективное снижение давления в легочной артерии (= ДЛА) без эффектов снижения системного кровяного давления (= КД) после ингаляционного применения) в животных моделях ЛАГ (смотрите экспериментальную часть E-1). Кроме того, были проведены исследования по прогнозированию продолжительности действия и прогнозированию дозы для человека. Считая 100 мкг/кг эффективной дозой в модели с карликовыми свиньями, 300-1370 мкг осаждаемой в легких дозы постулируется как эффективная доза, с учетом межвидовых

различий в связывании белков.

Наконец, были изучены фармакологические эффекты различных псевдополиморфных форм активных ингредиентов. Все сухие порошковые составы, содержащие кристаллические формы соединения примера 11, например, полуторагидрат примера 6е, селективно и дозозависимо снижали ДЛА после ингаляционного применения в этой модели острой ЛАГ с длительной продолжительностью действия по меньшей мере 4 ч. Для возрастающих применяемых доз наблюдали четкую кривую доза - ответ (смотрите E-1).

Эти результаты свидетельствуют в пользу пригодности (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм моногидрата I (пример 4) или моногидрата II (пример 2) для схемы ингаляционного лечения один или два раза в день, содержащей от 240 до 4000 мкг, предпочтительно от 480 до 2000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты, для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Исследовали (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I (сравнительный пример 11) в соответствии с настоящим изобретением и сравнительные примеры 3, 4 и 5 для оценки селективности в отношении легких, а также продолжительности действия в модели с карликовыми свиньями (E-1). В то время как все 3 соединения демонстрируют подходящую селективность в отношении легких, только сравнительный пример 11 и сравнительный пример 4 демонстрируют достаточную продолжительность действия. Сравнительный пример 11 демонстрирует селективный эффект на ДЛА с максимальным эффектом в течение всего интервала наблюдения 240 мин, тогда как сравнительный пример 3 демонстрирует максимальный эффект на ДЛА через 30 мин после ингаляционного применения, который полностью исчезает через 120 мин. Сравнительный пример 11 и сравнительный пример 4 оценивали в отношении продолжительности действия в собачьей модели стимуляции гипоксии в сознании. В этой модели, в отличие от сравнительного примера 4, сравнительный пример 11 демонстрировал соответствующую длительную продолжительность эффекта (снижение ДЛА) в течение 17 ч. Следовательно, в отличие от сравнительных примеров 3, 4 и 5 (описанных как примеры 2, 37 и 39 в WO 14/012934-A1), сравнительный пример 11, соответствующий настоящему изобретению, наиболее подходит для схемы лечения от одного до двух раз в день.

Кроме того, для активатора sGC, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты, особенно в форме моногидрата I (пример 4), мы обнаружили в первых клинических исследованиях (смотрите экспериментальную часть E-2.1) повышение уровней cGMP как вторичного посредника активации sGC как показатель концентрации препарата в легких (свидетельствующий о взаимодействии с мишенью), а также благоприятные бронхорасширяющие свойства у здоровых добровольцев в течение периода времени более 12 ч, вплоть до 24 ч после применения сухого порошка, например, снижение общего удельного сопротивления дыхательных путей (sRaw), параметра, указывающего на бронхорасширяющую активность в легких, что клинически подтверждает длительное время удержания в легких, а также пригодность (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты, особенно в форме моногидрата I (пример 4), для успешного применения в лечении сердечно-легочных заболеваний. Вплоть до дозы 4000 мкг у здоровых добровольцев не наблюдали клинически значимого эффекта на системное артериальное давление.

Более того, мы обнаружили селективное снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления у пациентов с легочной гипертензией без клинически релевантных эффектов на системное артериальное давление в дозах вплоть до 4000 мкг (включительно). Этот эффект был устойчивым, без снижения ответа до окончания периода измерения в 3 ч (период измерения > 3 ч был технически невозможен). Время удержания в легких превышает 3 ч измерения (предположительно более 12 часов, вплоть до 24 часов после применения сухого порошка), о чем можно сделать вывод по длительному плазменному времени полужизни примера 4, измеренному в этом исследовании (смотрите экспериментальную часть E-2.4).

Дополнительно анализ плазменных концентраций после перорального, внутривенного и ингаляционного введения лекарственного вещества (пример 4) показал наибольшее время полужизни активного ингредиента после ингаляционного применения (E-2.3). Для людей выделяемая (легочная) доза была определена как 720 мкг после вдыхания 1000 мкг. Результаты этого исследования подтверждают легочную дозу и то, что время полужизни является адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата препарата для примера 4 в легких.

В заключение, все результаты показывают, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), особенно моногидрат I формулы (I-M-I), подходят, в частности, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензией (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная

гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), и являются адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата препарата для примера 4 в легких.

Также эти результаты свидетельствуют в пользу пригодности (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты, особенно в форме моногидрата I (пример 4), для схемы ингаляционного лечения один или два раза в день, содержащей от 240 до 4000 мкг, предпочтительно от 480 до 2000 мкг, в течение периода, равного или составляющего более двух дней, предпочтительно по меньшей мере от 2 до 7 последовательных дней, предпочтительно в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности после начала лечения в течение всего периода заболевания, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Дополнительно мы обнаружили, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота, особенно в форме моногидрата I (пример 4), обладает благоприятными физико-химическими свойствами, например связывания белка и притока САСО (смотрите экспериментальную часть Е-3.1 (проницаемость Сасо) и Е-3.2 (связывание белка), что делает (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту, особенно в форме моногидрата I (пример 4), подходящим соединением для местного лечения сердечно-легочных заболеваний путем ингаляции сухого порошка в легкие. Кроме того, наши данные показывают, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота, особенно в форме моногидрата I (пример 4) (I-M-I), не только демонстрирует эффективное снижение ДЛА за счет селективного расширения сосудов в легких, но также демонстрирует более длительные бронхорасширяющие свойства по сравнению с цинацигуатом, что может быть благоприятным для ингаляционного лечения один или два раза в день пациентов с ЛГ с хроническими заболеваниями легких (ЛГ группы 3) или даже иметь потенциал в отношении лечения пациентов с ограниченной функцией легких, например, астматиков.

Следовательно, лекарственное вещество, например, (5S)-{[2-(4-

карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I), а также ее псевдополиморфные формы (I-M-I) и (I-M-II) в соответствии с настоящим изобретением имеют превосходные первичные фармакологические свойства:

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота является мощным и селективным активатором sGC и обеспечивает новый подход в лечении ЛГ после ингаляции.

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота селективно снижала повышенное ДЛА после ингаляционного применения в релевантных животных моделях разных заболеваний (на крысах, свиньях и собаках со стимуляцией тромбоксаном и гипоксией) с длительной продолжительностью действия, что предполагает применение два раза в день.

В модели с односторонней вентиляцией на карликовых свиньях как показателе несоответствия VQ, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота после ингаляционного применения снижала ДЛА без негативных эффектов на оксигенацию в отличие от системно применяемых сосудорасширяющих средств.

На фоне стандартов лечения (SoC) ЛАГ (например, бозентана, силденафила, иломедина и риоцигуата), (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота селективно снижала повышенное ДЛА после ингаляционного применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями.

Эффективность (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты была повышена в экспериментальных условиях окислительного стресса (лечение 1Н-[1,2,4] оксадиазоло[4,3-а]хиноксалин-1-оном, высокоселективным, необратимым, гемосайтовым ингибитором растворимой гуанилилциклазы [ODQ], сложным метиловым эфиром L-N ω -нитроаргинина [L-NAME]).

В отношении вентиляции (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота демонстрировала бронхорасширяющий эффект (крысиная модель с ацетилхолином [ACh]) и ингибирующий эффект на гиперреактивность дыхательных путей и воспаление (мышинная модель хронической астмы с овальбумином).

Плазменные концентрации (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты, особенно в форме ее моногидрата I (пример 4), измеряли после трех разных типов введения (перорального, внутривенного, ингаляционного), при этом после

ингаляционного применения было выявлено наибольшее время элиминации.

Для людей выделяемая (легочная) доза была определена как 720 мкг после вдыхания 1000 мкг.

Первые исследования на людях с использованием активатора sGC (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) (пример 4) продемонстрировали активацию sGC и длительное время удержания в легких в комбинации с бронхорасширяющими свойствами и селективным снижением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления при хорошей местной и системной переносимости вплоть до наибольшей исследованной дозы 4000 мкг (включительно).

Следовательно, лекарственное вещество, например, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота формулы (I), а также ее псевдополиморфные формы (I-M-I) и (I-M-II) в соответствии с настоящим изобретением имеют превосходные первичные фармакологические и фармакодинамические свойства у пациентов, включая снижение давления в легочной артерии (сДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), бронходилатацию, измеренную, например, по ОФВ1, селективность в отношении легких с незначительными или отсутствующими системными нежелательными явлениями (особенно на системную гемодинамику, например, клинически релевантные изменения кровяного давления или пульса) и низким или отсутствующим несоответствием VQ для избежания релевантной десатурации, кроме того, достаточное время удержания в легких и/или достаточную продолжительность действия после внутрileгочного введения.

Неожиданно было обнаружено, что местное введение, особенно ингаляционное введение (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты, особенно моногидрата I, имеет потенциал для успешного контроля сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП). Концентрацию активного ингредиента в легких можно поддерживать в течение длительного периода времени на уровне, необходимом с медицинской точки зрения для оптимального лечения. Помимо более высокого и долгосрочного уровня активного ингредиента в месте заболевания, можно одновременно достичь сравнительно низкой системной концентрации активного ингредиента, что позволяет избежать побочных эффектов лекарственного средства, например, клинически релевантного снижения системного артериального давления.

Неожиданно лекарственное вещество может быть предоставлено в одной

кристаллической и химически стабильной форме моногидрата I формулы (I-M-I). Эта форма также стабильна в условиях микронизации.

Неожиданно фармацевтические сухие порошковые составы в соответствии с настоящим изобретением характеризуются превосходной аэрозольной эффективностью (например, высокой дозой мелких частиц, фракцией мелких частиц и доставляемой дозой по отношению к номинальной дозе) и достаточной химической стабильностью. Кроме того, фармацевтические сухие порошковые составы в соответствии с настоящим изобретением можно получать технически надежным образом с помощью нового процесса (например, однородность смеси).

Неожиданно фармацевтические сухие порошковые составы, содержащие (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), в комбинации с лактозным носителем, содержащим моногидрат лактозы в виде смеси крупнодисперсной и мелкодисперсной лактозы, подходят для ингаляционного лечения сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Эти результаты невозможно было предсказать на основании известного уровня техники, поскольку превосходные первичные фармакологические и фармакодинамические свойства (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I, особенно ее длительная продолжительность действия по сравнению с аналогичными 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновыми кислотами, такими как сравнительные примеры 3, 4 и 5, не были общеизвестными.

Кроме того, эти результаты невозможно было предсказать, поскольку псевдополиморфные формы, особенно кристаллические стабильные гидраты, не были общеизвестными.

Неожиданно форма моногидрата I (I-M-I) (пример 4) была идентифицирована как стабильная псевдополиморфная форма (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I после микронизации и исследований стабильности.

Кроме того, стало неожиданным, что модификацию I (I-M-I) можно получить путем селективной кристаллизации из метанола, ацетона и воды.

Кроме того, не было известно ингаляционных твердых составов с носителем,

содержащих кислоту формулы (I) или любые ее кристаллические формы, такие как, например, моногидратная форма I (I-M-I) или моногидратная форма II (I-M-II).

Следовательно, технической задачей настоящего изобретения было создание новых стабильных фармацевтических сухих порошковых составов, содержащих (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), с превосходной аэрозольной эффективностью (например, с высокими результатами дозы мелких частиц, фракции мелких частиц и доставляемой дозы по отношению к номинальной дозе) и достаточной химической стабильностью, причем эти характеристики достигаются путем смешивания микронизированной (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), с лактозным носителем, состоящим из доли крупных и мелких частиц.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что новые стабильные фармацевтические сухие порошковые составы, содержащие (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), можно получать путем объединения активного ингредиента с носителем, причем носитель представляет собой лактозный носитель, который содержит моногидрат лактозы в виде смеси крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы.

Чтобы получить фармацевтические сухие порошковые составы в соответствии с настоящим изобретением, важно регулировать конкретное соотношение между а) лекарственным веществом и лактозным носителем и б) использовать сконструированный и специально изготовленный лактозный носитель, который содержит моногидрат лактозы в виде смеси крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы, и с) использовать лекарственное вещество и крупнодисперсную лактозу и мелкодисперсную лактозу с определенными размерами частиц, особенно со следующими характеристиками:

активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), имеющий размер частиц $X_{90} \leq 6$ мкм

и/или X50 от 1,0 до 3,0 мкм

крупнодисперсная лактоза, имеющая размер частиц X90 по меньшей мере или ≥ 115 мкм, или по меньшей мере или ≥ 120 мкм, или по меньшей мере или ≥ 200 мкм; и/или крупнодисперсная лактоза, имеющая размер частиц X50 по меньшей мере или ≥ 50 мкм, или по меньшей мере или ≥ 75 мкм, или по меньшей мере или ≥ 125 мкм

мелкодисперсная лактоза, имеющая размер частиц X90 < 30 мкм или ≤ 10 мкм; и/или мелкодисперсная лактоза, имеющая размер частиц X50 ≤ 5 мкм или < 10 мкм

и при этом содержание крупнодисперсной лактозы в составе/сухой порошковой смеси составляет от 94,25% до 75%, также от 98,25% до 75%.

Конкретная комбинация лекарственного вещества с конкретным соотношением компонентов лактозного носителя, а именно крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы, причем все компоненты имеют конкретные размеры частиц и, кроме того, определенное содержание крупнодисперсной лактозы в составе/сухой порошковой смеси приводит к тому техническому эффекту, что лежащие в основе фармацевтические сухие порошковые составы демонстрируют превосходную аэрозольную эффективность (например, высокую дозу мелких частиц, фракцию мелких частиц и доставляемую дозу по отношению к номинальной дозе) и являются достаточно химически стабильными в течение определенных периодов времени.

Превосходная аэрозольная эффективность обусловлена тем, что частицы препарата временно связаны с частицами носителя, но впоследствии должны высвободиться из них во время ингаляции во вдыхаемом потоке аэрозоля и таким образом достигать глубоких отделов легких. Прочное связывание микронизированных частиц препарата с частицами лактозного носителя может происходить специфическим образом с такими соединениями, как I-M-I, которые, как было отмечено, обладают сильными адгезивными свойствами к различным типам поверхностей (например, поверхностям аналитической стеклянной посуды и оборудования для фармацевтического производства, поверхностям твердых капсул и устройств для ингаляции сухого порошка). Мелкие частицы лактозы могут занимать активные участки на частицах лактозного носителя, тем самым уменьшая соотношение прочно связанных частиц препарата в адгезионной смеси и увеличивая высвобождаемую часть в условиях ингаляции (доза мелких частиц/фракция мелких частиц). Превосходная аэрозольная эффективность сухих порошковых составов на основе носителя в соответствии с настоящим изобретением является результатом оптимального временного связывания микронизированных частиц активного ингредиента, предназначенных для глубокой доставки в легкие, которое может быть нарушено за счет энергии воздушного потока в ингаляционном устройстве сухого порошка с отсоединением и деагломерацией частиц препарата от носителя.

В результате оптимальное временное связывание микронизированных частиц активного ингредиента было достигнуто путем оптимизации и индивидуального подбора следующих технических параметров:

конкретное соотношение компонентов лактозного носителя, а именно

крупнодисперсной и мелкодисперсной лактозы

выбор конкретных размеров частиц для всех компонентов и определенное содержание крупнодисперсной лактозы в составе/сухой порошковой смеси.

Эти параметры являются критически важными для получения сухих порошковых составов на основе носителя в соответствии с настоящим изобретением с превосходной аэрозольной эффективностью.

Для обеспечения улучшенной ингаляционной схемы введения доз для лечения сердечно-легочных заболеваний в соответствии с настоящим изобретением важно обеспечить конкретную дозировку конкретного лекарственного вещества в определенном ингаляционном формате, при этом номинальная дозировка является достаточной для лечения предполагаемых сердечно-легочных заболеваний.

Для определения достаточной дозы для человека необходимо было выбрать наиболее прогностическую животную модель для ЛАГ и определить минимальную эффективную дозу, а также определить диапазон доз для оценки в первых клинических исследованиях (минимальная эффективная доза, эффективная доза и максимальная переносимая доза).

Следовательно, активный ингредиент следует вводить нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение периода, равного или составляющего более двух дней, предпочтительно в течение по меньшей мере от пяти до семи последовательных дней, в ингаляционной лекарственной форме, содержащей от 240 до 4000 мкг, предпочтительно от 480 до 2000 мкг.

Следовательно, фармацевтические сухие порошковые составы в соответствии с настоящим изобретением являются подходящими лекарственными средствами для применения в лечении сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

ОЦЕНКА ДОЗЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Состав в соответствии с изобретением можно характеризовать в отношении доставляемой дозы (ДД), определяемой методом фильтровальной пробирки, и дозы мелких частиц (ДМЧ), определяемой методом каскадного импактора. Аналитические методы определения доставляемой дозы и фракции мелких частиц в целом описаны в Фармакопее, поскольку они согласованы для ингаляционных лекарственных форм, например, сухих порошковых ингаляционных составов, и представляют собой конвенции для контроля качества, например, для выпуска ИСП-продуктов для клинического применения.

Было обнаружено, что разные составы с разными номинальными дозами обеспечивают разную доставляемую дозу и, что более важно, определенную дозу мелких частиц, которые характеризуют эффективную дозу, поскольку именно она доставляется в

глубокие слои легких к месту действия. Теоретически доставляемая доза, доза и фракция мелких частиц должны иметь линейную зависимость от дозы порошка, но из-за нескольких взаимодействующих факторов это невозможно надежно предсказать, поэтому на практике они могут отличаться, что требует проведения соответствующих исследований. Желательно, чтобы доставляемая доза была как можно ближе к номинальной дозе. На практике доставляемая доза никогда не будет соответствовать номинальной на 100%, так как всегда в той или иной степени остаются остатки на поверхностях ингаляционных капсул и на пути аэрозоля используемого ингалятора сухого порошка. Конечно, это свойство сильно зависит от физико-химических свойств активного ингредиента и его высвобождения из порошковой смеси. Аналогично, доза мелких частиц и фракция мелких частиц должны быть как можно выше по отношению к номинальному содержанию активного вещества, чтобы как можно лучше использовать доступное количество препарата и уменьшить потери активного ингредиента или уменьшить количество, доставляемое в другие отделы, помимо глубоких отделов легких (например, при проглатывании через рот более крупных частиц препарата).

В силу природы ингаляционных составов и в отличие, например, от пероральных твердых составов, не все номинальное содержимое попадает в легкие. Можно определить несколько фракций, которые характеризуют специальными аналитическими методами *in vitro*, что позволяет оценить фракции дозы, доставляемые пациенту во время ингаляции (доставляемая доза или выделяемая доза), а также фракцию мелких частиц размером менее, например, 5 мкм или 4,5 мкм (размер отсечки в мкм зависит от определения ДМЧ), которые, как ожидается, достигнут глубоких отделов дыхательных путей и альвеол (доза мелких частиц). Обзор смотрите в таблице 1 ниже.

Таблица 1: **Определение терминов в отношении дозировок ингаляционных лекарственных продуктов**

Терминология	Сокращение	Определение	Синонимы или эквивалентные термины
Номинальная доза	НД	Общая доза АФИ, находящаяся в капсуле (клинические исследования) или небулайзере (фармакологические эксперименты на животных).	Доза на капсулу, сила на капсулу, количество лекарственного вещества, указанное на капсуле.
Выделяемая доза	ВД	Доза, которая в действительности выходит из мундштука устройства в определенных лабораторных тестовых условиях.	Соответствует доставляемой дозе

Доставляемая доза	ДД	<p>Доза, которая, по оценкам или расчетам, должна вдыхаться животным (от кончика носа/ротовой полости до альвеол), или количество лекарственного вещества, доступное человеку, из расчета на одну дозу.</p>	Соответствует выделяемой дозе
Осаждаемая в легких доза	ОЛД/ЛД	<p>Доза, которая, как считается, достигает легких (трахеобронхиальное и легочное осаждение) соответствующего животного или человека.</p>	<p>Считается, что ДМЧ (измеренная in-vitro) соответствует дозе, осаждаемой в легких у человека.</p>
Доза мелких частиц	ДМЧ	<p>Параметр, рассчитываемый на основе функции аэродинамического распределения частиц по размерам (АРЧР), определяемой с помощью in-vitro анализа методом каскадного импактора. Масса активного фармацевтического ингредиента (АФИ) на одно срабатывание или одну доставку дозы ингалятора, содержащаяся в частицах аэродинамического диаметра менее 4,5-5 мкм (например, в соответствии с Европейской фармакопеей).</p>	<p>Для ИСП предполагается, что ДМЧ в основном эквивалентна осаждаемой в легких человека дозе</p>
Фракция мелких частиц	ФМЧ	<p>Фракция массы мелких частиц в соответствии с ДМЧ, связанной с ВД/ДД или с номинальной дозой (в %)</p>	

Оценка фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) взаимосвязи

Модель ЛАГ на карликовых свиньях с анестезией и стимуляцией тромбоксаном А2 (смотрите экспериментальную часть Е-1) считается наиболее релевантной и чувствительной моделью для предсказания минимальных эффективных и действующих доз (МЭД, ЭД) для человека. Для определения эффективных ЛД повторяли эксперименты с той разницей, что на концах трубок были прикреплены поглощающие фильтры для определения осаждаемой в легких дозы. При распылении сравнительного примера 11 средняя эффективность распыления составляла 5% от номинально применяемых доз, что приводило к ЛД около 0,15 мкг/кг (3 мкг/кг НД), 0,5 мкг/кг (10 мкг/кг НД), 1,5 мкг/кг (30 мкг/кг НД) и 5 мкг/кг (100 мкг/кг НД). Если допустить, что минимальная эффективная НД составляет 3 мкг/кг (5% снижение ДЛА), минимальная эффективная осаждаемая ЛД будет равной 0,15 мкг/кг (смотрите Фиг. 1).

Номинальные дозы 3, 10, 30 и 100 мкг/кг в модели с карликовыми свиньями умножали на коэффициент отложения фильтра 5%, что давало значения осаждаемых в легких доз 0,15, 0,5, 1,5 и 5 мкг/кг для карликовых свиней. Эти значения умножали на 60 кг для получения легочной дозы для человека. Таким образом, ДМЧ, отображающая снижение ДЛА для человека массой 60 кг, по расчетам составляет 9, 30, 90 и 300 мкг.

Таким образом, путем прямого масштабирования результатов для карликовых свиней прогнозируемая МЭД (5% снижение ДЛА) для человека в расчета на массу тела 60 кг составляет 9 мкг ОЛД, не учитывая связывание белка в дыхательных путях. В качестве показателя несвязанных концентраций, которые, вероятно, являются активными концентрациями в легких, мы учли соответствующие различия в несвязанных фракциях в плазме карликовых свиней и человека. Это позволило получить минимальную эффективную легочную дозу (ЛД) для участника массой 60 кг, составляющую 41 мкг ОЛД для предполагаемого 5% снижения ДЛА. Следовательно, прогнозируемая минимальная эффективная доза для человека находится в диапазоне от 9 мкг ОЛД до 41 мкг ОЛД в расчета на массу тела 60 кг (смотрите Фиг. 2).

Таблица 2: Эффективная легочная доза с учетом межвидовой разницы в связывании белка и без

Относительная		
осаждаемая в легких доза для карликовых свиней	Общая осаждаемая в легких доза для человека массой 60 кг	
[мкг/кг]	[мкг]	
	Межвидовая разница в связывании белка не учтена	Межвидовая разница в связывании белка учтена
0,15 мкг/кг	9	41

(номинальная доза 3
мкг/кг)

0,50 мкг/кг

(номинальная доза 10
мкг/кг)

30

137

1,5 мкг/кг

(номинальная доза 30
мкг/кг)

90

410

5,0 мкг/кг

(номинальная доза 100
мкг/кг)

300

1370

аРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней x 60 кг)

бРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней x 60 кг x 4,55
(соотношение несвязанной фракции карликовой свиньи (плазменная нф 0,348%)/
человека (плазменная нф 0,0764%))

Этот пересчет также проводили для эффективных доз (эффективное снижение ДЛА > пяти до 35% в течение более длительных периодов времени, вплоть до полного периода наблюдения в 4 ч) на основании относительных осаждаемых в легких доз для карликовых свиней, приведенных в таблице 2.

Таким образом, эффективные осаждаемые в легких дозы для человека на основании данных карликовых свиней ожидаемо находятся в диапазоне от 9 мкг до 1370 мкг.

Считая 100 мкг/кг наибольшей эффективной дозой в модели с карликовыми свиньями без системных побочных эффектов (снижение КД), с соответствующей максимальной эффективной ОЛД для человека 1370 мкг, осаждаемая в легких доза 9-1370 мкг постулируется как эффективная доза в зависимости от межвидовой разницы в связывании белка (смотрите таблицу 2). Для ИСП-продуктов предполагается, что доза мелких частиц (ДМЧ) в основном эквивалентна осаждаемой в легких человека дозе.

Для того чтобы удовлетворить потребность в широком диапазоне доз, осаждаемых в легких, и перевести их в технические спецификации для дозы мелких частиц (целевые ДМЧ) сухих порошковых ингаляционных капсул, подлежащих производству, были сделаны некоторые расчеты и приближения. В общем случае считается, что ингаляционный продукт на основе порошковой смеси состава и носителя имеет превосходную эффективность в случае достижения фракции мелких частиц более 20% от номинальной дозы. Кроме того, для высокоэффективного ингаляционного продукта необходима высокая

показатель ФМЧ (%), связанная с доставляемой дозой, которая был определен на уровне $\geq 30\%$. С учетом технических и практических соображений (концентрация активного вещества в порошковой смеси и масса содержимого капсулы) целевые значения ДМЧ впоследствии использовали для определения номинальных доз для готовых сухих порошковых ингаляционных капсул. Целевые ДМЧ и ДД, а также соответствующие номинальные дозы приведены в следующих двух таблицах 3 и 4.

Таблица 3: Целевые номинальные дозы и целевые дозы и % фракции мелких частиц (ds)

Номинальная доза на капсулу [мкг]	Средняя ФМЧ (% ДМЧ от номинального значения)	Средняя ФМЧ (% ДМЧ от ДД)	Средняя ДМЧ < 4,5 мкм (целевое значение)а) [мкг]	Мин. ДМЧ < 4,5 мкм (65% от целевого значения)б)
				[мкг]
60	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	12	8
75	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	15	10
120	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	24	16
480	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	96	62
500	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	100	65
1000	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	200	130
2000	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	400	260
3000	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	600	390
6000	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	1200	780
9000	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$	1800	1170

a) целевое значение, рассчитанное из % ФМЛ от номинального целевого значения

b) минимальные целевые значения были установлены благодаря ожидаемой вариабельности производственных и аналитических оценок.

Для соотношения между доставляемой и номинальной дозой не существует общего (например, фармакопейного) требования по связыванию, поскольку его невозможно определить из-за совершенно разной природы разных активных ингредиентов, обладающих разными свойствами, и изготовленных из них фармацевтических составов. Скорее однородность доставляемой дозы определяется фармакопеей, чтобы обеспечить соответствие между дозами. Целевая доставляемая доза представляет собой эмпирический параметр, получаемый в результате многократных определений для определенной лекарственной формы с определенным устройством для ингаляции сухого порошка в

стандартизованных условиях. Ожидаемая средняя доставляемая доза должна попадать в диапазон 85-115% от целевой ДД. Требование к минимальной доставляемой дозе учитывает нижний предел диапазона средней доставляемой дозы в 85%. Процентное значение целевой доставляемой дозы (от $\geq 50\%$ до $\geq 65\%$ от номинального значения) было определено для всех номинальных доз, что не является линейным и должно учитывать относительно более высокую адгезию активного ингредиента, например, на поверхности капсул и устройств, особенно при более низких номинальных дозах.

Таблица 4: **Номинальные дозы, целевые ДД и связанные с ними минимальные доставляемые дозы**

Номинальная доза на капсулу [мкг]	Средняя ДД (% от номинального значения)	Средняя ДД (цельА) [мкг]	Мин. ДД (85% целевого значения) [мкг]
60	$\geq 50\%$	30	26
75	$\geq 50\%$	38	32
120	$\geq 60\%$	72	61
480	$\geq 60\%$	288	245
500	$\geq 60\%$	300	255
1000	$\geq 65\%$	650	553
2000	$\geq 65\%$	1300	1105
3000	$\geq 65\%$	1950	1658
6000	$\geq 65\%$	3900	3315
9000	$\geq 65\%$	5850	4973

Следовательно, фармацевтические сухие порошковые составы в соответствии с настоящим изобретением являются подходящими лекарственными средствами для лечения сердечно-сосудистых нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

СОСТАВЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ

АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ

Твердые препараты в соответствии с настоящим изобретением для ингаляции сухого порошка содержат количество активного ингредиента (т. е. (5S)-{2-(4-

карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I)) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), особенно предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I)), в матрице из подходящего для ингаляции носителя для активного соединения, которое составляет не более чем около 20%. Обычно количество активного ингредиента составляет от 0,5% до 20%, предпочтительно от 0,75% до 10%. Количество активного ингредиента обычно составляет по меньшей мере 0,75%, или по меньшей мере 3%, или по меньшей мере 5%, или по меньшей мере 10% по массе в расчете на готовый к применению препарат. Особенно предпочтительными являются порошковые смеси, который имеют содержание активного ингредиента, составляющее 3%, 10% или 20%.

Твердые препараты в соответствии с настоящим изобретением для ингаляции сухого порошка содержат активный ингредиент (т. е. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата I формулы (I-M-I)) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), особенно предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата I формулы (I-M-I)), с определенным размером частиц, подходящим для ингаляционного применения.

Распределение частиц по размерам для активного ингредиента ((5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), особенно предпочтительно (5S)-{[2-(4-

карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I)), в соответствии с изобретением определено в таблице ниже.

Таблица 5: Распределение частиц по размерам активного ингредиента, например, соединения формулы (I-M-I) или (I-M-II)

Верхний предел размера частиц X90	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X50	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X10	макс. 1 мкм

Для ингаляционных лекарственных продуктов важно гарантировать однородность лекарственного вещества с определенным размером частиц < 5 мкм, чтобы обеспечить доставку в глубокие отделы легких. Этого технического требования можно достичь путем микронизации частиц лекарственного вещества (смотрите экспериментальную часть В, пр. 8).

Соответствующие характеристики распределения частиц активного ингредиента по размерам для достижения этого требования были установлены, как указано в таблице 5.

Таким образом, для обеспечения подходящей доставки активного вещества в целевой участок, особенно в глубокие отделы дыхательных путей и альвеолы, авторы настоящего изобретения обнаружили, что важно обеспечить активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата I формулы (I-M-I) или в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), предпочтительно в форме моногидрата I формулы (I-M-I)), с размером частиц X90=макс. 6 мкм, и/или X50 1-3 мкм, и/или X10 макс. 1 мкм.

ЛАКТОЗНЫЙ НОСИТЕЛЬ

Твердые препараты в соответствии с изобретением для ингаляции сухого порошка в общем случае содержат количество подходящего носителя для активного соединения, которое составляет не более чем около 99,25%. Обычно количество носителя для ингаляции составляет от 99,25% до 80%, предпочтительно от 99,25% до 90%. Количество носителя обычно составляет по меньшей мере 99,25%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 90% по массе в расчете на сухую порошковую смесь.

Различные материалы носителей для ингаляций в принципе являются доступными.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается при выборе лактозы в качестве материала-носителя.

Лактоза для ингаляций доступна в разных диапазонах размеров частиц и с разными характеристиками.

Можно ожидать, что крупнодисперсный лактозный носитель с распределением частиц по размерам, характеризуемым большими размерами частиц по сравнению с активным ингредиентом, может привести к плохой аэрозольной эффективности из-за относительно сильного связывания мелких частиц препарата с активными сайтами крупнодисперсных частиц носителя (Paolo Colombo, Daniela Traini and Francesca Buttini "Inhalation Drug Delivery - Techniques and Products" (опубликовано Wiley-Blackwell 2013). Улучшенная аэрозольная эффективность характеризуется увеличением дозы и фракции мелких частиц, а также доставляемой дозы по отношению к номинальной дозе. Это ожидается благодаря равновесию между адгезией препарата к носителю и последующей сегрегацией после аэролизации порошка, что также часто называют дисперсией порошка или препарата. Можно также ожидать, что аэрозольная эффективность улучшится при добавлении мелких частиц носителя или при использовании лактозных материалов, которые содержат свойственные им доли мелких частиц лактозы, хотя степень предсказать невозможно (de Boer et al 2012, Grasmeijer et al 2015). Как показатель улучшения диспергирования и высвобождения препарата из носителя установленным предпочтительным методом являются измерения с помощью каскадных импакторов, а также доза мелких частиц (в альтернативном варианте - масса мелких частиц) и фракция мелких частиц (процентная фракция массы препарата с определенным верхним пределом размера частиц, например 5 мкм или 4,5 мкм, по отношению к доставляемой дозе или номинальной дозе одной единицы дозирования). Эти методы также установлены в качестве обязательных методов контроля качества для ингаляционных продуктов в действующих фармакопеях (например, в Европейской фармакопее (Pharm Eur.) или Фармакопее США (USP)).

Однако потенциальный эффект от добавления мелкодисперсной лактозы и его степень невозможно предсказать, поскольку в сухой порошковой адгезионной смеси могут присутствовать другие основные эффекты, которые накладываются на эффект мелкодисперсной лактозы. Очень важно, что свойства самого микронизированного препарата могут влиять на адгезионные и когезионные свойства (например, баланс когезия:адгезия (БКА) или поверхностная энергия) бинарной или тернарной смеси частиц конкретной молекулы препарата, что еще больше затрудняет прогнозирование.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается при выборе мелкодисперсной лактозы и крупнодисперсной лактозы в качестве материала-носителя с конкретными размерами частиц.

Крупнодисперсная лактоза в соответствии с настоящим изобретением представляет собой просеянный или измельченный кристаллический моногидрат α -лактозы с низким содержанием мелких частиц (например, коммерчески доступный как Lactohale® 100 или Lactohale® 206).

Крупнодисперсную лактозу в соответствии с изобретением с аналогичным распределением частиц по размерам также можно выбрать из других марок, например,

Meggle Inhalac® 120 или DFE Respitose® SV010.

Для выбора основного крупнодисперсного носителя была выбрана лактоза такого качества, чтобы размер частиц X₉₀ был больше по меньшей мере в 10 раз по сравнению с X₉₀ активного ингредиента, а содержание собственных мелких частиц было низким, чтобы обеспечить соответствующее качество основной части носителя.

Тонкодисперсная лактоза была выбрана для улучшения аэрозольной эффективности. Авторы настоящего изобретения предположили, что размер частиц, аналогичный размеру активного ингредиента, может быть подходящим для контроля временного связывания частиц активного ингредиента с крупными частицами носителя, хотя другие размерные характеристики мелких частиц лактозы потенциально также могут быть подходящими. Следовательно, выбор продукта мелкодисперсной лактозы с размером частиц X₉₀ < 10 мкм, или X₉₀ < 30 мкм, или X₅₀ ≤ 5 мкм, или 1,0-3,0 мкм посчитали подходящим для составления лактозного носителя.

Тонкодисперсный лактозный материал в соответствии с настоящим изобретением представляет собой измельченный или микронизированный кристаллический моногидрат α-лактозы с небольшим размером частиц («мелкодисперсная лактоза») X₉₀ ≤ 10 мкм (например, коммерчески доступный как Lactohale® 300), или X₉₀ < 30 мкм, или X₅₀ ≤ 5 мкм, или 1,0-3,0 мкм (например, коммерчески доступный как Lactohale® 230). Также можно выбрать тонкоизмельченную или микронизированную лактозу с аналогичными свойствами и размером частиц, например, Meggle Inhalac® 500. Распределение частиц материалов и порошковых смесей по размерам обычно измеряют с помощью лазерной дифракционной спектроскопии, микроскопических методов или обычного ситового анализа и классификационной этиологии [B.Y. Shekunov, P. Chattopadhyay, H.H.Y. Tong and A.H.L. Chow, Particle size analysis in pharmaceuticals, *Pharm. Res.* 2007, 24 (2), S203-S227] (также смотрите D.4).

Распределение частиц по размерам для коммерчески доступной лактозы для ингаляций в соответствии с изобретением (например, Lactohale® 100, Lactohale® 300) приведено ниже в таблице 6.

Таблица 6: Распределение частиц по размерам (характеристики) для лактозы для ингаляций в соответствии с изобретением

	Крупнодисперсная лактоза	Мелкодисперсная лактоза
Торговое наименование	Lactohale® 100	Lactohale® 300
Верхний предел размера частиц X ₉₀	200-250 мкм	≤ 10 мкм
Средний размер частиц X ₅₀	125-145 мкм	≤ 5 мкм
Нижний предел размера частиц X ₁₀	45-65 мкм	не определено

Торговое наименование	Lactohale® 200	
Верхний предел размера частиц X90	120-160 мкм	
Средний размер частиц X50	50-100 мкм	
Нижний предел размера частиц X10	5-15 мкм	
Торговое наименование	Lactohale® 206	Lactohale® 230
Верхний предел размера частиц X90	115-170 мкм	< 30 мкм
Средний размер частиц X50	75-95 мкм	< 10 мкм
Нижний предел размера частиц X10	20-50 мкм	1,0-3,0 мкм

Твердые препараты в соответствии с изобретением для ингаляции сухого порошка содержат смесь крупнодисперсной лактозы (например, Lactohale® 100) и мелкодисперсной лактозы (например, Lactohale® 300).

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что размер частиц крупнодисперсной лактозы может варьироваться в определенном диапазоне без ухудшения аэрозольной эффективности или однородности смеси составов на основе носителя в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X90=200-250 мкм, или 120-160 мкм, или 115-170 мкм, или 115-250 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X90 ≤ 250 мкм, или ≤ 170 мкм, или ≤ 160 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X90, составляющий по меньшей мере или ≥ 115 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 120 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 200 мкм.

В соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X50=125-145 мкм, или 50-100 мкм, или 75-95 мкм, или 50-145 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X50 ≤ 145 мкм, или ≤ 100 мкм, или ≤ 95 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X50, составляющий по меньшей мере или ≥ 50 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 75 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 125 мкм, и/или X10=45-65 мкм, или 5-15 мкм, или 20-50 мкм.

В соответствии с настоящим изобретением мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц X90=≤ 10 мкм или < 30 мкм, X50 ≤ 5 мкм или 1,0-3,0 мкм. Благодаря использованию Lactohale200® с характерным содержанием мелких частиц нет необходимости добавлять дополнительные мелкие частицы лактозы в лактозный носитель. Таким образом,

представленный состав на основе носителя можно составлять с использованием Lactohale 200® или аналогичного лактозного продукта с характерным содержанием мелкодисперсной лактозы.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительными являются Lactohale 100® и Lactohale 300®.

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается посредством регуляции конкретного содержания мелкодисперсной лактозы и конкретного содержания крупнодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси.

Авторы настоящего изобретения идентифицировали содержание мелкодисперсной лактозы лактозного носителя как важный критический параметр. Чтобы получить составы для ингаляции в соответствии с настоящим изобретением, характеризующиеся превосходной аэрозольной эффективностью, нужно выбирать содержание мелкодисперсной лактозы в определенном диапазоне. Например, было обнаружено, что более высокое содержание лактозы в порошковой смеси/лактозном носителе, например, содержание 20% или более, имеет негативное воздействие на однородность смеси (смотрите, например, сравнительный пример 20). Было показано, что порошковые смеси и составы в соответствии с настоящим изобретением могут иметь варьирующееся содержание лактозы в диапазоне от 1% до 10%, также от 5% до 10%, тогда как содержание лактозы также может быть характерной частью лактозы для ингаляции, т. е. рассчитанной как X10 5-15 мкм как в случае Lactohale 2000® (смотрите вар. 34), без ухудшения аэрозольной эффективности.

В соответствии с настоящим изобретением содержание мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 1% до 10%, предпочтительно от 5% до 10%, предпочтительно от 2,5% до 7,5%, предпочтительно от 5% до 7,5%, более предпочтительно 5%.

При этом авторы настоящего изобретения обнаружили, что содержание мелких частиц можно доводить до 15%, не ухудшая аэрозольную эффективность. Следовательно, подразумевается, что это диапазон также охватывается настоящим изобретением.

Авторы настоящего изобретения также идентифицировали содержание крупнодисперсной лактозы порошковой смеси как важный параметр. Чтобы получить составы для ингаляции в соответствии с настоящим изобретением, характеризующиеся превосходной аэрозольной эффективностью, нужно выбирать содержание крупнодисперсной лактозы в определенном диапазоне.

В соответствии с настоящим изобретением содержание крупнодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 98,25% до 75%, предпочтительно от 94,25% до 75%, предпочтительно от 92,00% до 75%, более предпочтительно от 90,00% до 75% и особенно предпочтительно от 90% до 85%.

Поскольку сухая порошковая смесь в соответствии с настоящим изобретением представляет собой тернарную смесь, все три компонента должны быть представлены в

виде частиц определенного максимального размера и в определенных соотношениях.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается посредством выбора конкретного соотношения мелкодисперсной лактозы, крупнодисперсной лактозы и активного ингредиента.

В соответствии с настоящим изобретением соотношение крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 445:5 до 65:5, предпочтительно от 94,25:5 до 65:5, предпочтительно от 94,25:5 до 75:5, от 91,75:7,5 до 89,25:10, предпочтительно от 92:5 до 75:5, в частности, предпочтительными являются соотношения 92:5, 85:5, а также 75:5.

В соответствии с настоящим изобретением соотношение активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) и крупнодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 1:126 до 1:3,8, предпочтительно от 1:31 до 1:3,8.

В соответствии с настоящим изобретением соотношение активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) и мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 1:13 до 1:0,1, предпочтительно от 1:13 до 1:0,25, предпочтительно от 1:1,67 до 1:0,25.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭКСЦИПИЕНТЫ

Препараты в соответствии с изобретением могут в общем случае содержать дополнительные фармакологически приемлемые эксципиенты, включая, помимо прочего, носители (например, лактозу для ингаляций, моногидрат лактозы, маннит), диспергаторы, смачивающие агенты, смазывающие агенты (например, стеарат магния), поверхностно-активные соединения (например, лаурилсульфат натрия, дистеароилфосфатидилхолин), ионные соединения (например, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид калия), синтетические и натуральные полимеры (например, каррагинан, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин) или модификаторы pH (например, гидроксид натрия, хлорид натрия, соли лимонной кислоты, цитрат тринатрия), красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа или титана).

ПОЛОСТЬ

В соответствии с настоящим изобретением сухую порошковую смесь, содержащую активный ингредиент в моногидратных формах I-M-I или I-M-II и лактозу, можно вводить с помощью ингаляторов сухого порошка, таких как ингаляторы однократной дозы, в которых каждая доза загружается в устройство перед использованием, ингаляторы многократных доз, в которых несколько единичных доз запечатаны отдельно (предварительно отмерены) и могут быть выгружены в дозирующую камеру перед каждым приведением в действие, или резервуарные ингаляторы многократных доз, в которых объемный запас препарата предварительно загружается в устройство и выгружается (отмеряется устройством) в дозирующую камеру перед каждым приведением в действие. Предпочтительно сухую порошковую смесь в соответствии с настоящим изобретением вводят с помощью ингалятора однократной дозы, в который внесены/загружены полости, такие как капсулы или блистеры, содержащие сухую

порошковую смесь. Предпочтительно полости представляют собой индивидуальные капсулы, предпочтительно твердые капсулы из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы, наиболее предпочтительно капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы.

Сухие порошковые смеси, содержащие активный ингредиент, например, моногидрат I формулы (I-M-I) или моногидрат II формулы (I-M-II), в соответствии с примерами 2 или 4, микронизируют и наполняют ими твердые капсулы (гидроксипропилметилцеллюлоза=гипромеллоза=НПМЦ, например, в размере 3) или альтернативные капсулы из твердого желатина или других подходящих материалов. Размеры фармацевтических твердых капсул стандартизированы и характеризуются определенными параметрами, например, капсула размера 3 имеет длину 157 мм и диаметр 57 мм, тогда как капсула размера 2 имеет длину 176 мм и диаметр 62 мм, а капсула размера 1 имеет длину 194 мм и диаметр 68 мм.

В зависимости от массы наполнителя и концентрации активного ингредиента можно получать разную номинальную дозу. Типовые композиции для капсул с разными номинальными дозами активного ингредиента, например, моногидрата I формулы (I-M-I) или моногидрата II формулы (I-M-II), в соответствии с примерами 2 или 4, приведены в типовых вариантах осуществления 1-3 и представлены ниже в таблице 7.

Таблица 7: Примеры составов в соответствии с настоящим изобретением с определенной номинальной дозой (твердые капсулы, наполненные порошком).

	Типовой вариант осуществления 1	Типовой вариант осуществления 2	Типовой вариант осуществления 3
Номинальная доза	120 мкг	480 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента (пример 4) в порошковой смеси	0,75%	3%	10%
Масса содержимого	16 мг	16 мг	10 мг

При внутривенном введении количество активного ингредиента (номинальная доза), (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (смотрите пример 4) составляет от около 10 мкг до 50000 мкг на ингаляцию, предпочтительно от около 100 мкг до 10000 мкг на ингаляцию, более предпочтительно от около 100 до 6000 мкг на ингаляцию, более предпочтительно от около 120 до 4000 мкг на ингаляцию, более предпочтительно от около 200 до 4000 мкг на ингаляцию, особенно предпочтительно от около 240 мкг до 4000 мкг, особенно предпочтительно от около 240 мкг до 2000 мкг, особенно предпочтительно от около 240

мкг до 1000 мкг, особенно предпочтительно от около 240 мкг до 480 мкг, особенно предпочтительно от около 480 мкг до 4000 мкг, особенно предпочтительно от около 480 мкг до 2000 мкг, особенно предпочтительно от около 480 мкг до 1000 мкг, особенно предпочтительно от около 1000 мкг до 4000 мкг, особенно предпочтительно от около 1000 мкг до 2000 мкг, особенно предпочтительно около 1000 мкг, особенно предпочтительно около 2000 мкг, особенно предпочтительно около 4000 мкг.

Полость, предпочтительно твердая капсула, более предпочтительно твердая капсула на основе ГПМЦ размера 3, в соответствии с настоящим изобретением имеет массу содержимого 8-40 мг состава для ингаляции, предпочтительно массу содержимого 10-30 мг состава для ингаляции, более предпочтительно массу содержимого 10-20 мг состава для ингаляции, более предпочтительно массу содержимого 16-20 мг состава для ингаляции.

В соответствии с настоящим изобретением наиболее предпочтительными являются следующие композиции:

Таблица 8: конечные составы капсул в соответствии с настоящим изобретением, содержащих сухие порошковые смеси, на процентной основе

Номинальная доза	Капсула, например, ГПМЦ	Масса порошкового содержимого	Содержание АФИ (%) в порошковой смеси	Содержание крупнодисперсной лактозы (%)	Содержание мелкодисперсной лактозы (%)	Соотношение АФИ: крупнодисперсная лактоза	Соотношение АФИ: мелкодисперсная лактоза
480 мкг	Размер 3	16 мг	3%	92%	5%	1 : 31	1 : 1,67
1000 мкг	Размер 3	10 мг	10%	89%	1%	1 : 8,9	1 : 0,1
1000 мкг	Размер 3	10 мг	10%	87,5%	2,5%	1 : 8,75	1 : 0,25
1000 мкг	Размер 3	10 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	20 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
3000 мкг	Размер 3	30 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
4000 мкг	Размер 3	40 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	10 мг	20%	75%	5%	1 : 3,8	1 : 0,25
3000 мкг	Размер 3	15 мг	20%	75%	5%	1 : 3,8	1 : 0,25
4000 мкг	Размер 3	20 мг	20%	75%	5%	1 : 3,8	1 : 0,25

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 3% активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 480 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 92% крупнодисперсной лактозы и 5% мелкодисперсной лактозы и может находиться в виде массы 16 мг порошковой смеси в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с

низким сопротивлением Plastiapre (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 10% активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 1000 мкг, 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 85% крупнодисперсной лактозы и 5% мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapre (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 20% активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 75% крупнодисперсной лактозы и 5% мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 15 мг или 20 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapre (Berry) RS01.

Таблица 9: конечные составы капсул в соответствии с настоящим изобретением, содержащих сухие порошковые смеси, характеристика на основе массы:

Номинальная доза	Капсула	Масса порошкового содержимого	Содержание АФИ (мг/г) в порошковой смеси	Содержание крупнодисперсной лактозы (мг)	Содержание мелкодисперсной лактозы (мг)	Соотношение АФИ: крупнодисперсная лактоза	Соотношение АФИ: мелкодисперсная лактоза
480 мкг	Размер 3	16 мг	30 мг/г	14,72 мг	0,8 мг	1 : 31	1 : 1,67
1000 мкг	Размер 3	10 мг	100 мг/г	8,9 мг	0,1 мг	1 : 8,9	1 : 0,1
1000 мкг	Размер 3	10 мг	100 мг/г	8,75 мг	0,25 мг	1 : 8,75	1 : 0,25
1000 мкг	Размер 3	10 мг	100 мг/г	8,5 мг	0,5 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	20 мг	100 мг/г	17,0 мг	1,0 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
3000 мкг	Размер 3	30 мг	100 мг/г	25,5 мг	1,5 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
4000 мкг	Размер 3	40 мг	100 мг/г	34,0 мг	2,0 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	10 мг	200 мг/г	7,5 мг	0,5 мг	1 : 3,8	1 : 0,25
3000 мкг	Размер 3	15 мг	200 мг/г	11,25 мг	0,75 мг	1 : 3,8	1 : 0,25
4000 мкг	Размер 3	20 мг	200 мг/г	15,0 мг	1,0 мг	1 : 3,8	1 : 0,25

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 30 мг/г

активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 480 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 14,72 мг крупнодисперсной лактозы и 0,8 мг мелкодисперсной лактозы и может находиться в виде массы 16 мг порошковой смеси в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 100 мг/г активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 1000 мкг, 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 8,9 мг, 8,75 мг, 8,5 мг, 17,0 мг, 25,5 мг или 34,0 мг крупнодисперсной лактозы и 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 1,5 мг или 2,0 мг мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 200 мг/г активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 7,5 мг, 11,25 мг или 15,0 мг крупнодисперсной лактозы и 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 15 мг или 20 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА

Препараты в соответствии с изобретением можно в общем случае получать, как обычно при получении ингаляционных легкосыпучих лекарственных средств в порошковой форме, путем микронизации активного ингредиента и, необязательно, смешивания микронизированного активного ингредиента с неактивными соединениями носителя.

Соединения в соответствии с изобретением можно преобразовывать в установленные формы для введения. Это может происходить известным образом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Сухой порошковый состав и готовые продукты (твердые капсулы, заполненные сухой порошковой смесью) изготавливают в соответствии с приведенными ниже технологической схемой и описанием.

Таблица 10:

Ингредиенты	Этап производства
Моногидрат лактозы,	взвешивание/наслоение

крупнодисперсный	
Моногидрат лактозы, мелкодисперсный	взвешивание/наслоение
	смешивание/просеивание для образования предварительной смеси лактозы
Моногидрат лактозы, предварительная смесь	взвешивание/наслоение
активный ингредиент: моногидрат I или II, пример 2 или 4, микронизированный	взвешивание/наслоение
	смешивание/просеивание (циклы)
	активный ингредиент: моногидрат I или II, пример 2 или 4, микронизированный/смесь лактозы
капсулы	заполнение капсул

завершение, заполненные капсулы (ЛП)

Этап 1:

Часть мелкодисперсной лактозы взвешивают и помещают между двумя слоями крупнодисперсной лактозы перед тем, как начать смешивание.

Этап 2:

Перемешивание предварительной смеси лактозы проводят в барабанном смесителе 2 раза (2 цикла) при 72 об/мин, 67 об/мин, 34 об/мин, 32 об/мин или 30 об/мин, предпочтительно 32 об/мин в течение 20 минут. Между циклами предварительную смесь лактозы просеивают через 500 мкм сито.

Этап 3:

активный ингредиент: моногидрат I или II, пример 2 или 4, микронизированный, просеивают через 500 мкм сито и добавляли в предварительную смесь лактозы. Перед началом циклов смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 6 слоев предварительной смеси лактозы и 5 слоев активного ингредиента (моногидрат I или II, пример 2 или 4) между ними.

Этап 4:

Компоненты смешивают циклами, например, 3-5 циклов, предпочтительно 3 цикла в барабанном смесителе, например, из стекла или нержавеющей стали, предпочтительно из нержавеющей стали. Каждый цикл проводили при 72 об/мин, 67 об/мин, 34 об/мин или 32 об/мин, предпочтительно 32 об/мин, в течение 20-30 минут, предпочтительно 30 минут (общее время смешивания 90 минут), предпочтительно при 32 об/мин в течение 30 минут с паузой в 10 минут между циклами смешивания. При необходимости (например, при наличии видимых агломератов) смесь можно просеивать между циклами смешивания, соответственно.

Этап 5:

Смесь оставляли отстаиваться при комнатной температуре (15-25 °C) и относительной влажности 35-65% в контейнере из нержавеющей стали в течение определенного периода времени, предпочтительно 24-72 часов, более предпочтительно 48 ч.

Этап 6:

С помощью машины для наполнения капсул (например, MG2 Flexalab) капсулы наполняют смесью с необходимой массой содержимого.

ИНГАЛЯЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО

В контексте настоящего изобретения активатор sGC, например, пример 2 или 4, применяют в виде сухого порошка или сухого порошкового состава с помощью устройства для ингаляции сухого порошка.

Предпочтительное устройство для ингаляции сухого порошка в контексте настоящего изобретения определяется как ингалятор однократной дозы на основе капсулы, который представляет собой устройство для ингаляции с предварительным отмериванием

(смотрите Фиг. 3a и 3b). В контексте настоящего изобретения дозы вводили с помощью устройства Plastiare (Berry) RS01 с низким сопротивлением. Это устройство (типа с более высоким сопротивлением) раскрыто и описано в публикациях (ELKINS et al. *Inspiratory Flows and Volumes in Subjects with Cystic Fibrosis Using a New Dry Powder Inhaler Device*, *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2014, 8, 1-7 и ELKINS et al. *Inspiratory Flows and Volumes in Subjects with Non-CF Bronchiectasis Using a New Dry Powder Inhaler Device*, *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2014, 8, 8-13), относящихся к лечению других популяций пациентов, например, с муковисцидозом (МВ) или бронхоэктазией без МВ.

Ингалятор приводится в действие путем внесения в устройство одной капсулы, наполненной сухим порошковым составом. При нажатии на две кнопки (нажимные кнопки) капсула прокалывается, а пользователь помещает мундштук в рот и делает глубокий и сильный вдох. Энергия вдоха вытягивает лекарственный препарат из капсулы, рассеивает порошок в виде аэрозоля, частицы активного ингредиента высвобождаются из частиц лактозного носителя и переносятся в дыхательные пути. И использованную капсулу извлекают и выбрасывают. Устройство можно использовать повторно в зависимости от терапевтических требований пациента и соответствующей маркировки клинических устройств. Количество вводимых капсул определяет дозу лекарственного средства.

Для предпочтительного способа применения также можно использовать другие устройства для ингаляции сухого порошка с предварительным отмериванием, такие как устройства на основе блистерных полосок с многократными дозами, при этом они могут приводить к сопоставимым результатам, если путь аэрозоля имеет аналогичную конструкцию или свойства (например, сопротивление устройства и перепад давления при определенной скорости потока).

В контексте изобретения также описаны устройства, которые содержат препараты, содержащие пример 4, или могут иметь емкость для помещения этих препаратов в капсуле или блистере, которые подходят для введения путем ингаляции в твердой форме, т. е. аэрозольные устройства, способные обеспечивать введение препаратов, содержащих активный ингредиент: например, моногидрат I или II, пример 2 или 4, путем ингаляции в твердой форме (порошковые ингаляторы).

При внутрилегочном введении активного соединения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту вводят один или два раза в день, предпочтительно два раза в день, особенно предпочтительно один раз в день.

Тем не менее, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуального ответа на активное соединение, типа препарата и времени или интервала, в течение которого происходит введение, может потребоваться отклонение от указанных количеств. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать количество, меньшее, чем вышеупомянутое минимальное количество, в то время как в других случаях необходимо превысить указанный верхний предел. При введении относительно больших

количеств препарата может быть целесообразно распределить его на несколько однократных доз в течение дня.

КОНКРЕТНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ (СОСТАВ)

1. Состав для ингаляции, отличающийся тем, что состав содержит сухую порошковую смесь, состоящую из

а) (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов

б) лактозным носителем в концентрации по массе от 99,25% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.),

дополнительно отличающийся тем, что

с) активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, имеет размер частиц $X_{90} \leq 6$ мкм и/или X_{50} от 1 до 3 мкм

д) лактозный носитель представляет собой моногидрат лактозы для ингаляций, дополнительно отличающийся тем, что

е) лактоза имеет размер частиц $X_{90} \geq 120$ мкм, и/или $X_{50} \geq 50$ мкм, и/или X_{10} 5-15 мкм.

2. Состав для ингаляции по п. 1, отличающийся тем, что состав содержит (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полуторагидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полуторагидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

3. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что состав содержит сухую порошковую смесь, состоящую из

а) (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I) или моногидрата II формулы (I-M-II), предпочтительно моногидрата I формулы (I-M-I), в качестве активного ингредиента, причем рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника

излучения) моногидратной формы I формулы (I-M-I) демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, в концентрации по массе от 0,75% (масс./масс.) до 20% (масс./масс.) в комбинации с

b) лактозным носителем в концентрации по массе от 99,25% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.),

дополнительно отличающийся тем, что

c) активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в форме моногидрата I формулы (I-M-I) или моногидрата II формулы (I-M-II) имеет размер частиц $X_{90} \leq 6$ мкм и/или X_{50} от 1 до 3 мкм

d) лактозный носитель представляет собой моногидрат лактозы для ингаляций, состоящий из крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы,

дополнительно отличающийся тем, что

e) крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \geq 50$ мкм, или ≥ 75 мкм, или ≥ 125 мкм

f) мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм

g) при этом содержание крупнодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси составляет от 98,25% до 75%, предпочтительно от 94,25% до 75%.

4. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что

e) крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 145$ мкм, или ≤ 100 мкм, или ≤ 95 мкм

f) мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

5. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что

e) крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \geq 115$ мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 120 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 200 мкм

f) мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

6. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что

e) крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц ≤ 250 мкм, или ≤ 170 мкм, или ≤ 160 мкм и

f) мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

7. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что

процесс производства состава

j) включает просеивание или отсутствие просеивания между циклами смешивания, предпочтительно отсутствие просеивания и по меньшей мере паузу в 10 мин между циклами смешивания.

8. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что во время процесса производства состава

k) используют сосуд не из стекла, а сосуды из нержавеющей стали.

9. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-8,

отличающийся тем, что содержание мелкодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси составляет от 1% и до 15%, от 1% до 10% или от 5% до 10%.

10. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и крупнодисперсной лактозы составляет от 1:126 до 1:3,8.

11. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и крупнодисперсной лактозы составляет от 1:31 до 1:3,8.

12. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и крупнодисперсной лактозы составляет 1:31.

13. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и крупнодисперсной лактозы составляет 1:8,5.

14. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и крупнодисперсной лактозы составляет 1:3,8.

15. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и мелкодисперсной лактозы составляет от 1:13 до 1:0,1.

16. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и мелкодисперсной лактозы составляет от 1:1,67 до 1:0,25.

17. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и мелкодисперсной лактозы составляет 1:1,67.

18. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и мелкодисперсной лактозы составляет 1:0,5.

19. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и мелкодисперсной лактозы составляет 1:0,25 или составляет 1:0,1.

20. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что соотношение крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы составляет от 445:5 до 65:5 или от 94,25:5 до 65:5.

21. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что соотношение крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы составляет 92:5.

22. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что соотношение крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы составляет 85:5.

23. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что соотношение крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы составляет 75:5.

24. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что активный

ингредиент представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

25. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), имеет размер частиц $X_{50}=1-3$ мкм.

26. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что активный ингредиент представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата II формулы (I-M-II).

27. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в форме моногидрата II формулы (I-M-II), имеет размер частиц $X_{50}=1-3$ мкм.

28. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), имеет размер частиц $X_{10}=\text{макс. } 1$ мкм.

29. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 10$ мкм или $X_{50} \leq 5$ мкм.

30. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-29, отличающийся тем, что мелкодисперсная лактоза представляет собой Lactohale® 300 или Lactohale®230.

31. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза находится в форме просеянной или измельченной кристаллической лактозы.

32. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-31, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90}=200-250$ мкм, или 120-160 мкм, или 115-170 мкм.

33. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50}=125-145$ мкм, или 50-100 мкм, или 75-95 мкм.

34. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{10}=45-65$ мкм, или 5-15 мкм, или 20-50 мкм.

35. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \leq 10$ мкм или < 30 мкм.

36. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-35, отличающийся тем, что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 5$ мкм или < 10 мкм.

37. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что

крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{10} = 1-3$ мкм.

38. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза представляет собой Lactohale® 100, Lactohale®200 или Lactohale® 206.

39. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что он содержит номинальную дозу 60 мкг - 6000 мкг (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

40. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что он содержит номинальную дозу 240-4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

41. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что он содержит номинальную дозу 480-4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

42. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-41, отличающийся тем, что он содержит номинальную дозу 480-2000 мкг (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

43. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-42, отличающийся тем, что он содержит номинальную дозу 480-1000 мкг (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

44. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что он содержит номинальную дозу 240 мкг, 480 мкг, 1000 мкг, 2000 мкг или 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

45. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-44, отличающийся тем, что содержание крупнодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси составляет от 98,25% до 75% или предпочтительно от 94,25% до 75%, или более предпочтительно от 90,00% до 75%, или более предпочтительно от 90% до 85%, а содержание крупнодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси составляет от 1,0, % до 15%, или предпочтительно 1% до 10%, предпочтительно от 5% до 10%, или более предпочтительно 2,5%-7,5%, предпочтительно от 5% до 7,5%, или более предпочтительно 3-7%, или более предпочтительно 4%-6%.

46. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что он имеет анализ смеси 90-110%, предпочтительно 95-105% (м/м), и однородность смеси с ОСО (= относительное стандартное отклонение) (n=10) НБЧ (= не более чем) 10%, предпочтительно 7,5%, более предпочтительно 5% .

47. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-46, отличающийся тем, что он имеет ФМЧ (% номинальной дозы активного вещества, $< 4,5 \text{ мкм}$) $\geq 20\%$ и ФМЧ (% ДД активного вещества $< 4,5 \text{ мкм}$) $\geq 30\%$ активного ингредиента, измеренные с помощью каскадного импактора и аппарата для отбора образцов единичной дозы (DUSA).

48. Состав для ингаляции, помещенный в твердые капсулы, по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что он имеет минимальную дозу мелких частиц 8-780 мкг в зависимости от концентрации активного ингредиента и массы содержимого капсулы.

49. Состав для ингаляции, помещенный в твердые капсулы, по любому из пп. 1-48, отличающийся тем, что он имеет минимальную доставляемую дозу 26-3315 мкг в зависимости от концентрации активного ингредиента и массы содержимого капсулы.

50. Полость, содержащая состав для ингаляции по любому из пп. 1-49, который можно вводить нуждающемуся в этом пациенту с помощью ингалятора сухого порошка.

51. Полость по п. 50, представляющая собой капсулу или блистерную полосу.

52. Полость по п. 50, представляющая собой капсулу.

53. Полость по любому из пп. 50-52, отличающаяся тем, что она содержит массу наполнителя 8-40 мг сухой порошковой смеси.

54. Полость по любому из пп. 50-52, отличающаяся тем, что она содержит массу наполнителя 10-30 мг состава для ингаляции.

55. Полость по любому из пп. 50-52, отличающаяся тем, что она содержит массу наполнителя 10-20 мг состава для ингаляции.

56. Полость по любому из пп. 50-52, отличающаяся тем, что она содержит массу наполнителя 16-20 мг состава для ингаляции.

57. Способ производства для производства состава для ингаляции по любому из пп. 1-49,

отличающийся тем, что

а. на первом этапе 1)

мелкодисперсную лактозу взвешивают и помещают между двумя слоями крупнодисперсной лактозы перед тем, как начать смешивание обоих компонентов лактозы,

б. на втором этапе 2)

проводят смешивание 2 компонентов в барабанном смесителе 2 раза (2 цикла) при 72 об/мин, 67 об/мин, или 34 об/мин, или 32 об/мин, или 30 об/мин в течение 20 мин и просеивают предварительную смесь через 500 мкм сито между циклами,

с. на третьем этапе 3) (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I), предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), предварительно просеивают через 500 мкм сито и добавляют к предварительной смеси лактозы, полученной на этапе А и В, и помещают чередующимся слоями с 10 слоями предварительной смеси лактозы и 9 слоями активного ингредиента, 6 слоями предварительной смеси лактозы и 5

слоями активного ингредиента (пр. 4) между ними, или 4 слоями предварительной смеси лактозы и 3 слоями активного ингредиента (пр. 4) между ними, или 2 слоями предварительной смеси лактозы и 1 слоем активного ингредиента (пр. 4) между ними, предпочтительно 6/5 слоями, перед началом смешивания

d. на четвертом этапе 4)

предварительную слоистую смесь, полученную на этапе 3), смешивают в сосуде (из стекла или нержавеющей стали) в течение 3-5 циклов, предпочтительно 3 циклов, при 72 об/мин, 67 об/мин, 34 об/мин или 32 об/мин, предпочтительно 32 об/мин, в течение 20-30 минут, предпочтительно 30 минут (общее время смешивания 90 мин), с паузой в 10 минут между циклами смешивания, где

продукт, полученный на этапе 4), смешивают в контейнере из нержавеющей стали, при этом смесь просеивают после каждого цикла смешивания или предпочтительно без просеивания смеси между циклами смешивания,

e. на пятом этапе E продукт, полученный на этапе 4), оставляют отстаиваться при комнатной температуре (15-25 °C) и относительной влажности 35-65% в контейнере из нержавеющей стали в течение определенного периода времени, предпочтительно 24-72 часов, более предпочтительно 48 ч, перед проведением отбора образцов для проверки однородности смеси и финального наполнения капсул,

f. на шестом этапе 6) сухой порошковой смесью, полученной на этапе E, наконец наполняют капсулу.

58. Применение состава для ингаляции по любому из пп. 1-49 для получения лекарственного средства для применения в лечении сердечно-легочных нарушений, отличающееся тем, что лекарственное средство, содержащее ингаляционную лекарственную форму, которая содержит от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I), причем рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) моногидратной формы I формулы (I-M-I) демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

59. Применение состава для ингаляции по любому из пп. 1-49 в лечении сердечно-легочных нарушений, отличающееся тем, что ингаляционную лекарственную форму, которая содержит от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по

меньшей мере двух последовательных дней.

60. Применение состава для ингаляции по любому из пп. 1-49 в способе лечения сердечно-легочных нарушений, отличающееся тем, что ингаляционную лекарственную форму, которая содержит от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

61. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения, отличающееся тем, что оно содержит ингаляционную лекарственную форму, которая содержит от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полуторагидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полуторагидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, и при этом ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка.

62. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения, отличающаяся тем, что она содержит ингалятор сухого порошка и сухой порошок состав, содержащий от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полуторагидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по

меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полугидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, при этом упаковка содержит инструкции по введению указанного сухого порошкового состава с частотой один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОНКРЕТНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ (СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗ)

1. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее солей, или сольватов, или гидратов, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

2. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полугидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полугидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

3. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-2, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000

мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

4. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8, 16,0 и 25,8, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0 и 25,8, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

5. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), которая демонстрирует на рентгеновской дифрактограмме (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 20,5 и 25,8, предпочтительно 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5 и 25,8, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

6. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), которая демонстрирует на рентгеновской дифрактограмме (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве

источника излучения) по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 5,7, 6,9, 7,2, 7,3 и 9,9, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

7. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), которая демонстрирует на рентгеновской дифрактограмме (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 5,7 и 16,0, предпочтительно при 12,8, 5,7, 6,9, 7,2, 7,3 и 16,0, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

8. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), которая демонстрирует на рентгеновской дифрактограмме (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 5,7 и 20,5, предпочтительно при 12,8, 5,7, 6,9, 7,2, 7,3 и 20,5, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

9. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму, содержащую от 240 до 4000 мкг

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме ее кристаллической модификации, моногидрата I формулы (I-M-I), которая демонстрирует на рентгеновской дифрактограмме (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 5,7 и 29,2, предпочтительно при 12,8, 5,7, 6,9, 7,2, 7,3 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

10. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма дополнительно содержит пики при 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1.

11. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что соединение в форме моногидрата I имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 6 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

12. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что соединение в форме моногидрата II имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 7 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

13. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что соединение в форме сесквигидрата имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 9 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

14. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что соединение в его кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I) является стабильным во время микронизации.

15. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и не содержит пики при 27,2 и 27,5 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

16. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и 5,7 и не содержит пики при 8,5 и 6,1 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

17. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере от двух до семи последовательных дней.

18. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности, после начала лечения в течение всего периода заболевания.

19. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка.

20. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка в капсуле.

21. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что ингаляционную лекарственную форму вводят с помощью ингалятора сухого порошка.

22. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

23. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-22, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит моногидрат лактозы в качестве носителя, при этом предпочтительно носитель содержит смесь крупно- и мелкодисперсной лактозы.

24. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \geq 50$ мкм, или \geq

75 мкм или ≥ 125 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

25. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 145$ мкм, или ≤ 100 мкм, или ≤ 95 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

26. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-25, отличающаяся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \geq 115$ мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 120 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 200 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

27. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \leq 250$ мкм, или ≤ 170 мкм, или ≤ 160 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

28. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц $X_{90} \leq 6$ мкм.

29. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-28, отличающаяся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц X_{50} 1-3 мкм.

30. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

31. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 2000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

32. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-31, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 1000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

33. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит 240 мкг, 480 мкг, 1000 мкг, 2000 мкг или 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

34. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 1-33, отличающаяся тем, что сердечно-легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

35. Способ лечения сердечно-легочного нарушения, включающий введение ингаляционной лекарственной формы, содержащей от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полугидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полугидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$,

один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

36. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по п. 35, отличающийся тем, что соединение в форме моногидрата I имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 6 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

37. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-36, отличающийся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и не содержит пики при 27,2 и 27,5 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

38. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-37, отличающийся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и 5,7 и не содержит пики при 8,5 и 6,1 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

39. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-38, отличающийся тем, что соединение в форме моногидрата II имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 7 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

40. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-39, отличающийся тем, что соединение в форме полугидрата имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 9 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

41. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-40, отличающийся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере от двух до семи последовательных дней.

42. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-41, отличающийся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности, после начала лечения в течение всего периода заболевания.

43. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-42, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка.

44. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-43, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка в капсуле.

45. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-44, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

46. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-45, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит моногидрат лактозы в качестве носителя, при этом предпочтительно носитель содержит смесь крупно- и

мелкодисперсной лактозы.

47. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по п. 46, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \geq 50$ мкм, или ≥ 75 мкм, или ≥ 125 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

48. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по п. 46 или п. 47, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 145$ мкм, или ≤ 100 мкм, или ≤ 95 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

49. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 46-48, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \geq 115$ мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 120 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 200 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

50. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \leq 250$ мкм, или ≤ 170 мкм, или ≤ 160 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

51. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-50, отличающийся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц $X_{90} \leq 6$ мкм.

52. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-51, отличающийся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц X_{50} 1-3 мкм.

53. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-52, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

54. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-53, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 2000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

55. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-54, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 1000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

56. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-55, отличающийся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит 240 мкг, 480 мкг, 1000 мкг, 2000 мкг или 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

57. Способ лечения сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 35-56,

отличающийся тем, что сердечно-легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

58. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения, отличающееся тем, что оно содержит ингаляционную лекарственную форму, которая содержит от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полуторагидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полуторагидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, при этом лекарственное средство вводят нуждающемуся в этом пациенту один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

59. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по п. 58, отличающееся тем, что соединение в форме моногидрата I имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 6 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

60. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-59, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и не содержит пики при 27,2 и 27,5 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

61. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-60, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и 5,7 и не содержит пики при 8,5 и 6,1 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

62. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-61, отличающийся тем, что соединение в форме

моногидрата II имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 7 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

63. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-62, отличающийся тем, что соединение в форме полугидрата имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 9 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

64. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-63, отличающееся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере от двух до семи последовательных дней.

65. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-64, отличающееся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности, после начала лечения в течение всего периода заболевания.

66. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-65, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка.

67. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-66, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка в капсуле.

68. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-67, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

69. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-68, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит моногидрат лактозы в качестве носителя, при этом предпочтительно носитель содержит смесь крупно- и мелкодисперсной лактозы.

70. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-69, отличающееся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \geq 50$ мкм, или ≥ 75 мкм, или ≥ 125 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

71. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-70, отличающееся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 145$ мкм, или ≤ 100 мкм, или ≤ 95 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

72. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-71, отличающееся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \geq 115$ мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 120 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 200 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

73. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-72, отличающееся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \leq 250$ мкм, или ≤ 170 мкм, или ≤ 160 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

74. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-73, отличающееся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц $X_{90} \leq 6$ мкм.

75. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-74, отличающееся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц X_{50} 1-3 мкм.

76. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-75, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

77. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-76, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 2000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

78. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-77, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 1000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

79. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-78, отличающееся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит 240 мкг, 480 мкг, 1000 мкг, 2000 мкг или 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

80. Лекарственное средство для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 58-79, отличающееся тем, что сердечно-легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная

гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

81. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения, отличающаяся тем, что она содержит ингалятор сухого порошка и сухой порошок, содержащий от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полуторагидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полуторагидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$, при этом упаковка содержит инструкции по введению указанного сухого порошкового состава с частотой один или два раза в день в течение по меньшей мере двух последовательных дней.

82. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по п. 81, отличающаяся тем, что сердечно-легочное нарушение выбрано из перечня, состоящего из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

83. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-82, отличающаяся тем, что указанная упаковка дополнительно содержит инструкции по применению указанного сухого порошкового состава для лечения сердечно-легочного нарушения путем ингаляции, при этом процедура ингаляции описана следующим образом: поместить капсулу в ингалятор сухого порошка, после чего после одного глубокого вдоха пациент должен задержать дыхание на около 2 секунд, чтобы сухой порошок преобразовался из воздушного потока на поверхности более глубоких участков легких, где он осаждается вблизи места предполагаемого фармакологического действия.

84. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-83, отличающаяся тем, что ингалятор сухого порошка представляет собой капсульный ингалятор однократной дозы (смотрите Фиг. 3а).

85. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-84, отличающаяся тем, что она содержит сухой порошковый состав, содержащий от 240 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I в форме одной из ее кристаллических модификаций, выбранных из перечня, состоящего из моногидрата I формулы (I-M-I), или моногидрата II формулы (I-M-II), или полуторагидрата, причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) содержит по меньшей мере пики при 12,8 и 29,2, предпочтительно при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-II) содержит по меньшей мере пики при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 или при 12,7, 5,7 и 8,5, или причем рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения в форме полуторагидрата содержит по меньшей мере пики при 12,2 и 7,6, в альтернативном варианте при 12,2, 8,6 и 14,5, приведенные как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$, но не содержит ингалятор сухого порошка.

86. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-85, отличающаяся тем, что сухой порошковый состав содержит (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту, предпочтительно в форме моногидрата I формулы (I-M-I) или в форме моногидрата II формулы (I-M-II), в комбинации с моногидратом лактозы в качестве носителя, при этом носитель содержит смесь крупно- и мелкодисперсной лактозы.

87. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-86, отличающаяся тем, что соединение в форме моногидрата I имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 6 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

88. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-87, отличающаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и не содержит пики при 27,2 и 27,5 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

89. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-88, отличающаяся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и 5,7 и не содержит пики при 8,5 и 6,1 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

90. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном

лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-89, отличающаяся тем, что соединение в форме моногидрата II имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 7 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

91. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-90, отличающаяся тем, что соединение в форме полугидрата имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму, приведенную на Фиг. 9 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

92. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-91, отличающаяся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере от двух до семи последовательных дней.

93. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-92, отличающаяся тем, что активный ингредиент вводят в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности, после начала лечения в течение всего периода заболевания.

94. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-93, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка.

95. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-94, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит активный ингредиент в форме сухого порошка в капсуле.

96. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-95, отличающаяся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \geq 50$ мкм, или ≥ 75 мкм, или ≥ 125 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

97. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-96, отличающаяся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 145$ мкм, или ≤ 100 мкм, или ≤ 95 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм или ≤ 5 мкм.

98. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-97, отличающаяся тем, что крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \geq 115$ мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 120 мкм, или составляющий по меньшей мере или ≥ 200 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

99. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-98, отличающаяся тем, что

крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} \leq 250$ мкм, или ≤ 170 мкм, или ≤ 160 мкм и что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{90} < 30$ мкм или ≤ 10 мкм.

100. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-99, отличающаяся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц $X_{90} \leq 6$ мкм.

101. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-100, отличающаяся тем, что моногидрат I формулы (I-M-I) имеет размер частиц X_{50} 1-3 мкм.

102. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-101, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

103. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-102, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 2000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

104. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-103, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит от 480 до 1000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

105. Упакованная фармацевтическая композиция для применения в ингаляционном лечении сердечно-легочного нарушения по любому из пп. 81-103, отличающаяся тем, что ингаляционная лекарственная форма содержит 240 мкг, 480 мкг, 1000 мкг, 2000 мкг или 4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I в кристаллической форме моногидрата I.

Следующие типовые варианты осуществления иллюстрируют изобретение. Изобретение не ограничено примерами.

Выраженные в процентах данные в следующих тестах и примерах представляют собой, если не указано иное, массовые проценты; доли представляют собой массовые доли. Соотношения растворителей, соотношения разведения и данные по концентрации растворов жидкость/жидкость в каждом случае приведены в расчете на объем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сокращения и акронимы

ДИ	Химическая ионизация (при МС)
Д	день (дни)
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ДМСО	Диметилсульфоксид
теор.	теоретический (выход)
э. и.	Избыток энантиомера
ЭИ	Электронная ударная ионизация (при МС)
Энт.	Энантиомер/энантиомерно чистый
масс. %	Массовый процент
ч	час(ы)
ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давления
iPrOAc	Изопропилацетат
iPrOH	Изопропанол
конц.	концентрированный
l	литр
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
мин	минута(ы)
МС	Масс-спектрометрия
pTsOH	п-толуолсульфоновая кислота
Rf	Индекс удержания (при ТСХ)
ОФ-ВЭЖХ	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
RRT	относительное время удержания
Rt	Время удержания
КТ	Комнатная температура
ТГФ	Тетрагидрофуран
об./об.	Объемное соотношение (в растворе)
Твнутренняя	Внутренняя температура
Тоболочки	Температура оболочки
абс.	абсолютный
асас	Ацетилацетонато
VINAP	(2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
кат.	Каталитический
ДИ	Химическая ионизация (в МС)
сое	Циклооктен

д	день (дни)
ТСХ	тонкослойная хроматография
ДХМ	Дихлорметан
ДМА	Диметилацетамид
ДМФ	диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
	литр
э. и.	энантиомерный избыток
ЭИ	Электронная ударная ионизация (в МС)
энт.	энантиомер/энантиомерно чистый
экв.	эквивалент(ы)
ИЭР	Ионизация электрораспылением (в МС)
EtOAc	этилацетат
ГХ-МС	газовая хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
% по массе	процент по массе
ч	час(ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография высокого давления
В. Д.	внутренний диаметр
iPrOAc	изопропилацетат
iPrOH	изопропанол
конц.	концентрированный
ЖХ-МС	жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
ДАЛ	диизопропиламид лития
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
мин	минута(ы)
МС	масс-спектрометрия
МТБЭ	2-метокси-2-метилпропан
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
NMP	N-метил-2-пирролидон
Ph	Фенил
pTsOH	p-толуолсульфоновая кислота
R _f	индекс удержания (в ТСХ)
ОФ-ВЭЖХ	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

RRT	относительное время удержания
R_t	время удержания
КТ	комнатная температура
TESCI	Хлортриэтилсилан
ТГФ	Тетрагидрофуран
об./об.	объемное соотношение (раствора)
$T_{\text{внутренняя}}$	внутренняя температура
$T_{\text{оболочки}}$	температура оболочки

АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

ДСК/ТГ

ДСК-термограммы записывали на дифференциальных сканирующих калориметрах (модели DSC7, Pyris-1 или Diamond) от Perkin-Elmer. Измерения проводили при скорости нагрева 20 Кмин⁻¹, используя негерметичные алюминиевые тигли. Проточным газом был азот. Подготовку образцов не проводили.

ТГА-термограммы записывали, используя термовесы (модели TGA7 и Pyris 1) от Perkin-Elmer. Измерения проводили при скорости нагрева 10 Кмин⁻¹, используя открытые платиновые тигли. Проточным газом был азот. Подготовку образцов не проводили.

РПД

Рентгеновские дифрактограммы записывали при комнатной температуре, используя РД-дифрактометры X'Pert PRO (PANalytical) и STOE STADI-P (излучение Cu K альфа 1, длина волны 1,5406 Å). Подготовку образцов не проводили. Все рентгеновские отражения приведены как значения $^{\circ}2\Theta$ (тета) (максимум пика) с разрешением $\pm 0,2^{\circ}$.

Рамановская спектроскопия

Рамановские спектры записывали при комнатной температуре, используя Фурье-Рамановские спектрофотометры (модель RFS 100 и MultiRam) от Bruker. Разрешение составляло 2 см⁻¹. Измерения проводили в стеклянных флаконах или на алюминиевых дисках. Подготовку образцов не проводили.

ИК-спектроскопия

ИК-НПО-спектры записывали при комнатной температуре, используя Фурье-ИК спектрофотометр Tensor 37 с универсальным алмазным НПО-устройством от Bruker. Разрешение составляло 4 см⁻¹. Подготовку образцов не проводили.

Способы ЖХ-МС

Способ А

Прибор: УВЭЖХ система Waters ACQUITY SQD; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды+0,25 мл 99% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила+0,25 мл 99% муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 90% А → 1,2 мин 5% А → 2,0 мин 5% А нагрев: 50 °С; скорость потока: 0,40 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм.

Способы ВЭЖХ

Способ В

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 206 нм, ширина полосы: 6 нм, температура термостата 30 °С, колонка: chiralpak AD-H, длина: 250 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 5 мкм, подвижная фаза: А: N-гептан, В: этанол+0,1% диэтиламина, программа градиента: начало 1 мл/мин 70% элюента а, 30% элюента В; 12 мин 1 мл/мин 40% элюента А, 60% элюента В. Растворитель для образца: этанол+0,1% диэтиламина, исследуемый раствор: прибл. 1,0 мг/мл вещества, растворенного растворителями для образцов, вводимый объем: 5 мкл RT: энантиомер 1: 5,8 мин (RRT 1,00), энантиомер 2: 7,2 мин RRT 1,25

Способ С

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 204 нм, ширина полосы: 6 нм, температура термостата 45 °С, колонка: chiralpak AD-H, длина: 250 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 5 мкм, подвижная фаза: А: N-гептан, В: этанол+0,2% трифторуксусной кислоты+0,1% диэтиламина, программа градиента: 1,5 мл/мин 60% элюента а, 40% элюента б; растворитель для образца: этанол, исследуемый раствор: прибл. 1,0 мг/мл вещества, растворенного растворителями для образцов, вводимый объем: 10 мкл RT: энантиомер 1 2,9 мин RRT 1,00 энантиомер 2 3,7 мин RRT 1,28

Способ L

Тип устройства MC: Waters Synapt G2S; тип устройства УВЭЖХ: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters, HSST3, 2,1×50 мм, C18 1,8 мкм; элюент А: 1 л воды+0,01% муравьиной кислоты; элюент В: 1 л ацетонитрила+0,01% муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 2% В → 2,0 мин 2% В → 13,0 мин 90% В → 15,0 мин 90% В; нагрев: 50 °С; скорость потока: 1,20 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм

Способ М

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 226 нм, ширина полосы: 40 нм. Колонка: Zorbax Bonus-RP, длина: 150 мм, внутренний диаметр: 3,0 мм, размер частиц: 3,5 мкм, подвижная фаза: А: вода+0,1% ТФУ, В: АЦН+0,1% ТФУ/метанол=2+1, программа градиента: 0,0 мин 50% В → 12,0 мин 70% В → 17,0 мин 90% В → 25,0 мин 90% В; скорость потока: 0,60 мл/мин; растворитель для образца: изопропанол+0,1% диэтиламина, исследуемый раствор: растворить прибл. 35 мг вещества в 25 мл АЦН и дополнить до 50 мл водой+0,1% ТФУ, (0,7 мг/мл); вводимый объем: 3 мкл

Новый способ М

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 226 нм, ширина полосы: 40 нм. Колонка: XBridge Phenyl, длина: 50 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 2,5 мкм; температура термостата колонки: 22 °С

подвижная фаза: А: буфер рН7 (0,66 г/л (NH₄)₂НРО₄ и 0,58 г/л NH₄Н₂РО₄); В: АЦН
программа градиента: 0,00 мин=95% А, 5% В; t 8,3-11=20% А, 80% В

скорость потока: 1,2 мл/мин; УФ-лампа: 210 нм

Способ N

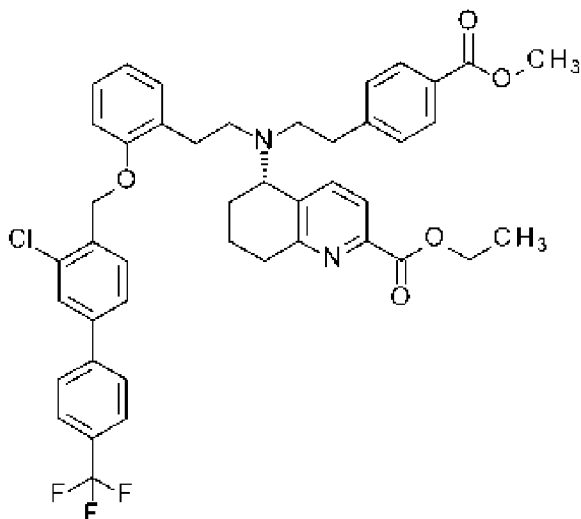
Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 210 нм. Колонка: XBridge VEN Phenyl, длина: 50 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 2,5 мкм, подвижная фаза: А: 0,66 г (NH₄)₂HPO₄ и 0,58 г (NH₄)H₂PO₄ в 1 л воды *milipore*; В: АЦН, программа градиента: 0,00 мин 95% В → 8,3 мин 80% В → 11,0 мин 80%; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель для образца: АЦН+вода, вводимый объем: 3 мкл.

А - ХИМИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Пример 1А

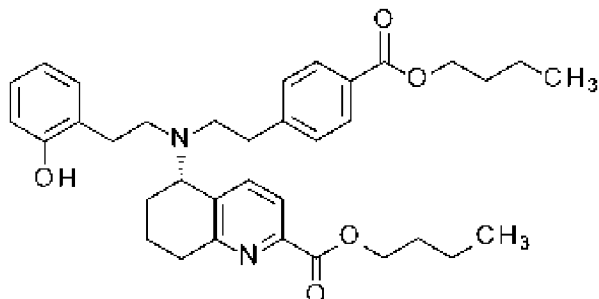
(5S)-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (энантиомер 2)



Это соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примере 92А, WO 2014/012934.

Пример 2А

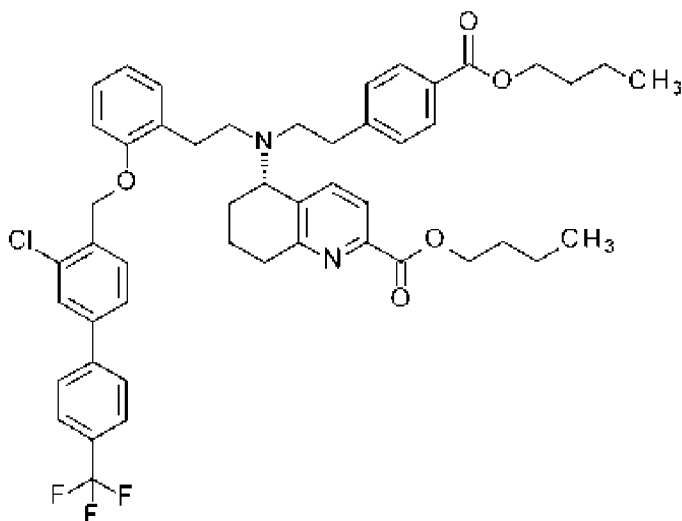
Бутил-(5S)-5-([2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил]{2-(2-гидроксифенил)этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат



Это соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примере 10, WO2021/233783.

Пример 3А

Бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат

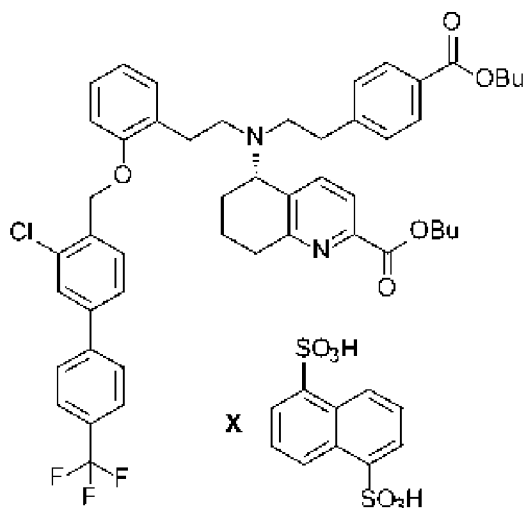


Это соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примере 11, WO2021/233783.

Дополнительный исходный материал, 4-(бромометил)-3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил (соединение формулы XI) является коммерчески доступным.

Пример 4А

Нафталин-1,5-дисульфоновая кислота - бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (1:1) аддукт



В 3 л колбе 889,1 г (1,06 моль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 1850 мл тетрагидрофурана. Добавляли 304,6 г (1,06 моль) нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты при комнатной температуре, перемешивали смесь до ее полного растворения. После этого раствор

концентрировали на роторном испарителе при 40 °С. Остаток (твердое вещество) сушили до 1126,3 г в вакуумном сушильном шкафу при 40°С в потоке азота.

Выход (неочищенный продукт): 1126,3 г; 94,4% от теоретического выхода

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ В): 95,3% э. и.

Чистота (площадь): 81,8% (способ N), Rt 16,11 (ВР-дизфир))

Примеры 4В-4Е

Исследования для образования стабильных солей бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата с разными кислотами

4В: добавление (+)-ди-п-толуол-D-винной кислоты

4 г (0,005 моль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (масло) постепенно растворяли в общем количестве 75 мл метанола при температуре 50 °С. Добавляли теплый раствор 1,8 г (0,005 моль) (+)-ди-п-толуол-D-винной кислоты в 2,5 мл метанола. Наконец, смесь перемешивали в течение уикенда.

В небольшие части реакционной смеси добавляли разные растворители для инициации кристаллизации. Пробовали следующие растворители без какого-либо эффекта: МТБЭ, МИБК, метиленхлорид, толуол. После добавления смеси циклогексана, н-гексана и метилциклогексана образовалось два слоя.

Несколько капель реакционной смеси сушили на стекле выпуклой формы, а полученную высушенную массу соскабливали и окончательно перемешивали в смеси циклогексана, н-гексана и метилциклогексана. Полученные твердые вещества расплавляли.

С метилциклогексаном отделялось твердое вещество. ВЭЖХ-анализ твердых веществ выявил винную кислоту.

После добавления воды в другую часть реакционной смеси отделялось твердое вещество. Твердые вещества было трудно разделить.

Реакционную смесь очищали от растворителей. Получали 3,1 г желтоватых пенных кристаллов.

К пенным кристаллам добавляли 31 мл метилциклогексана и перемешивали в течение 4 часов. Получали 2,8 г светло-желтого твердого вещества.

Определенной соли обнаружить не удалось.

4С: Добавление трифторуксусной кислоты (= ТФУ)

0,21 г (0,2 моль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 2 мл ацетонитрила. Добавляли 0,1 мл ТФУ. Образовался оранжевый раствор. Растворители выпаривали в вакууме с получением оранжевого масла.

Образование соли не наблюдали.

4D: Добавление метансульфоновой кислоты

0,26 г (0,3 ммоль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 1,5 мл дихлорметана. Добавляли 20,1 мкл метансульфоновой кислоты. Образовался оранжевый раствор. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре кристаллизация отсутствовала.

Растворители выпаривали в вакууме при 40°C с получением желтых пенных кристаллов.

Исследовали несколько растворителей для инициации кристаллизации или очистки.

Дихлорметан, МИБК, МТБЭ, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, диоксан, н-бутанол, метанол, этанол, тетрагидрофуран, толуол приводили к получению раствора при комнатной температуре.

Диизопропилэфир, вода, диэтилэфир, циклогексан приводили к образованию липкой массы.

Дальнейшее перемешивание в н-гексане при комнатной температуре снова привело к образованию липкой массы.

Выделить соль было невозможно.

4E: Добавление камфорсульфоновой кислоты

0,29 г (0,34 ммоль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 1,5 мл дихлорметана. Добавляли 80,05 мкл камфорсульфоновой кислоты. Образовался оранжевый раствор.

Растворители выпаривали в вакууме при 40°C с получением желтых пенных кристаллов.

Исследовали несколько растворителей для инициации кристаллизации или очистки.

Дихлорметан, МИБК, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, диоксан, н-бутанол, метанол, этанол, тетрагидрофуран, толуол приводили к получению раствора при комнатной температуре.

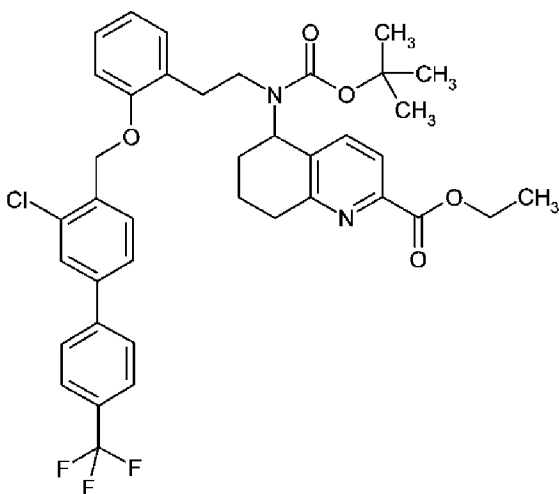
Добавление МТБЭ приводило к образованию маслянистых капель.

Вода, диизопропилэфир, диэтилэфир, циклогексан и н-гептан давали только липкие массы.

Выделить соль было невозможно.

Пример 5A и пример 6A

Этил 5-{(трет-бутоксикарбонил)[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилат (энантиомеры 1 и 2)



15 г (21,42 ммоль) рацемического этил 5-{(трет-бутоксикарбонил)[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (пример 22А) разделяли посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) с хиральной фазой на энантиомеры [колонка: Chiralpak OD-H, 20 мкм, 400 мм x 50 мм; подвижная фаза: диоксид углерода/изопропанол 70:30 (об./об.); скорость потока: 400 мл/мин; давление: 80 бар; УФ-выявление: 220 нм; температура: 37 °С]:

Пример 5А (энантиомер 1):

Выход: 5830 мг

Rt=2,83 мин; химическая чистота > 99,9%; > 99% э. и.

[колонка: Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250 мм x 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода/изопропанол 70:30 (об./об.); скорость потока: 3 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм].

Пример 6А (энантиомер 2):

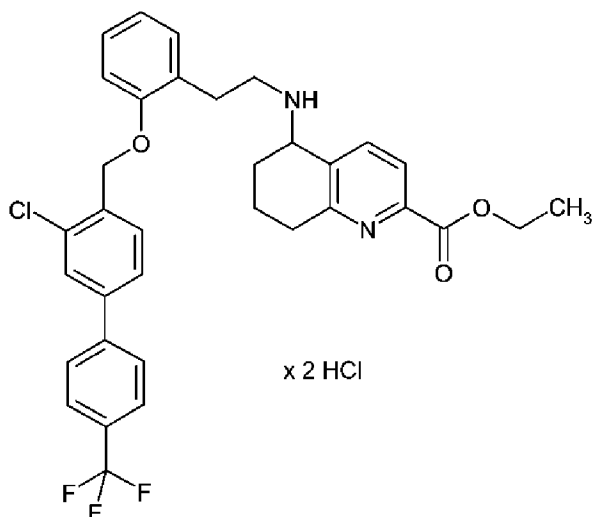
Выход: 6330 мг

Rt=5,30 мин; химическая чистота > 99%; > 98% э. и.

[колонка: Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250 мм x 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода/изопропанол 70:30 (об./об.); скорость потока: 3 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм].

Пример 7А

Этил 5-{[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата дигидрохлорид (энантиомеры 1)

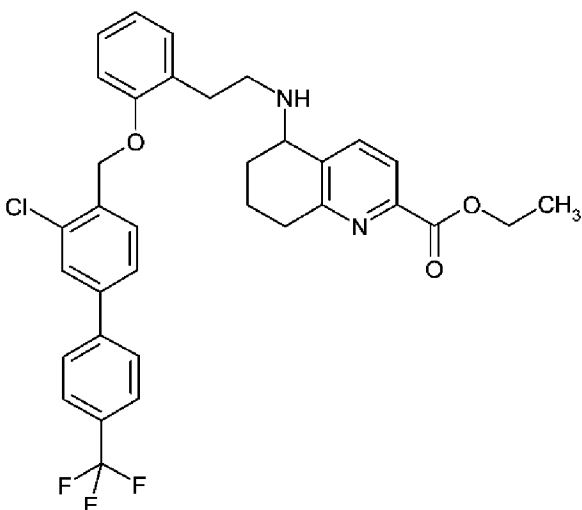


3208 мл 4 н. раствора хлорида водорода в диоксане, разведенного дополнительно 2240 мл диоксана, добавляли к 455 г (641,56 ммоль) этил 5-{(трет-бутоксикарбонил)[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (энантиомер 1, пример 1А) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционный раствор концентрировали досуха, а остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи. Это дало 448,7 г (641,59 ммоль, около 100% от теории) целевого продукта.

ЖХМС (Способ А): $R_t=1,06$ мин; $m/z=609/611$ (M+H)+.

Пример 8А

Этил 5-{{2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (энантиомеры 1)



448,7 г (641,59 ммоль) этил 5-{{2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата дигидрохлорида (энантиомер 1, пример 3А) растворяли в 6869 мл ТГФ, добавляли 268 мл триэтиламина и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Осажденные кристаллы хлорида триэтиламмония затем отфильтровывали и промывали

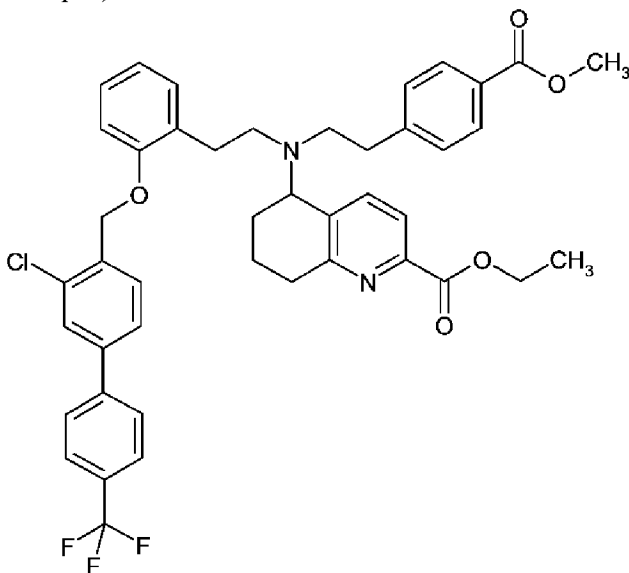
ТГФ. Полученный фильтрат выпаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате, дважды промывали водным раствором хлорида натрия 10% силы, сушили над сульфатом магния, фильтровали и еще раз выпаривали досуха. Это дало 391 г (620,59 ммоль, 97% от теории) целевого соединения.

ЖХМС (Способ А): $R_t=1,08$ мин; $m/z=609/611$ (M+H)+.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/ч/млн): 1,27 (т, 3H), 1,57-1,72 (м, 2H), 1,76-1,87 (м, 1H), 1,87-1,95 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 1H), 2,65-2,88 (м, 6H), 3,75 (ушир. с, 1H), 4,28 (к, 2H), 5,19 (с, 2H), 6,92 (т, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,16-7,26 (м, 2H), 7,65-7,77 (м, 3H), 7,84 (д, 3H), 7,89 (с, 1H), 7,95 (д, 2H).

Пример 9А

Этил 5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (энантиомер 1)



Суспензию 378 г (620,59 ммоль) этил 5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (энантиомер 1, пример 4А), 360 г (1241,19 ммоль) метил 4-(2-йодэтил)бензоата и 98,66 г (930,89 ммоль) безводного карбоната натрия в 8191 мл сухого ацетонитрила перемешивали на бане при температуре 110°C в течение ночи. Затем добавляли еще 360 г (1241,19 ммоль) метил 4-(2-йодэтил)бензоата и 128,65 г (930,89 ммоль) порошкового карбоната калия и нагревали смесь с обратным холодильником еще в течение 72 ч. После охлаждения реакционной смеси неорганические соли отфильтровывали, а полученный фильтрат выпаривали досуха. Полученный остаток растворяли в этилацетате, дважды промывали водным раствором хлорида натрия 10% силы, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем еще раз выпаривали досуха. Полученный остаток хроматографически очищали на силикагеле (9 кг) 2 частями (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат 8:2 → 7:3). Это дало 397 г (551,32 ммоль, 89% от теории) целевого соединения.

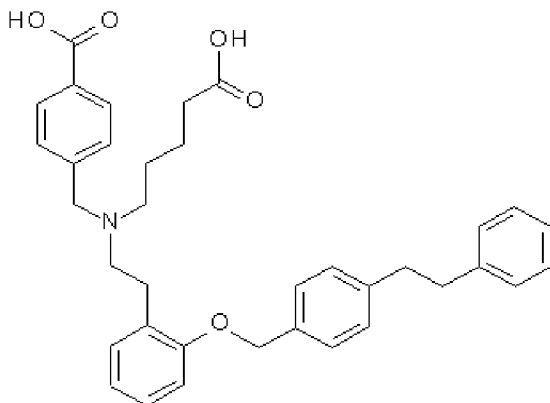
ЖХМС (Способ А): $R_t=1,67$ мин; $m/z=771/773$ (M+H)+.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/млн): 1,27 (т, 3H), 1,37-1,52 (м, 1H), 1,52-1,67 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 1H), 2,56-2,80 (м, 10H), 3,81 (с, 3H), 3,97-4,09 (м, 1H), 4,26 (к, 2H), 5,07 (м, 2H), 6,87 (т, 1H), 7,01-7,16 (м, 4H), 7,23 (т, 1H), 7,35-7,48 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,77-7,89 (м, 5H).

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Сравнительный пример 1 (цинацигуат)

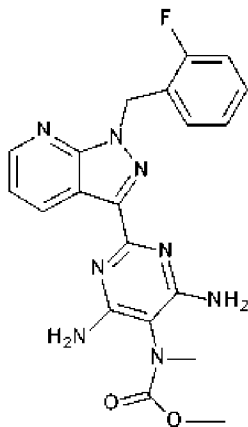
4-[[4-(4-карбоксивбутил)-2-[(4-фенэтилбензил)окси]фенэтил]амино)метил]бензойная кислота



Это соединение синтезировали аналогично примеру 8А, WO 01/019780-A1.

Сравнительный пример 2, риоцигуат

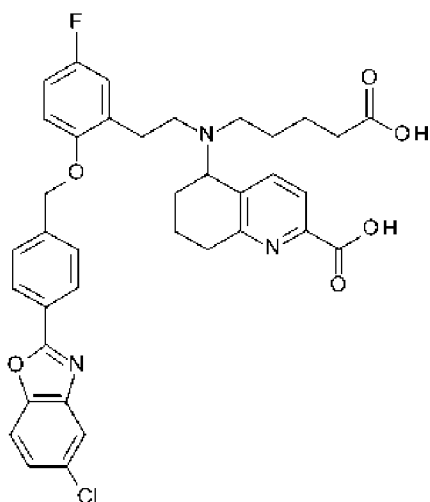
Метил-4,6-диамино-2-[1-(2-фторбензил)-1H-пирозоло[3,4-b]пиридин-3-ил]-5-пиримидинил(метил)карбамат



Это соединение синтезировали аналогично примеру 8, WO 03/095451-A1.

Сравнительный пример 3

(5)-{4-(4-карбоксивбутил)[2-(2-{4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)бензил}окси)-5-фторфенил]этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 2)

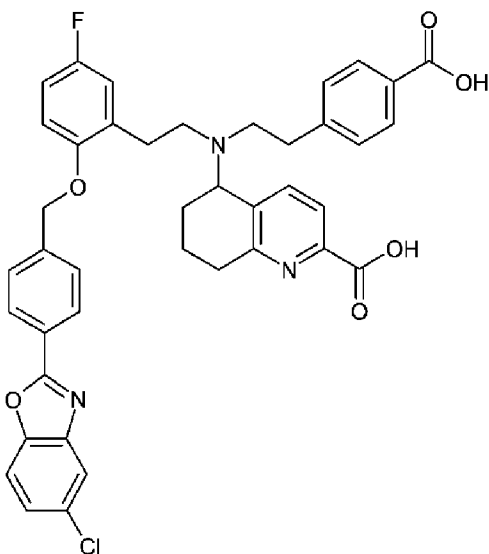


Это соединение синтезировали аналогично примеру 37, WO 2014/012934-A1.

ЖХ-МС (способ А): $R_t=1,10$ мин; $m/z=672/674$ (M+H)⁺.

Сравнительный пример 4

5- $\{[2-(4\text{-карбоксифенил)этил}][2-(2-\{4-(5\text{-хлор-}1,3\text{-бензоксазол-}2\text{-ил)бензил}]\text{окси}\}-5\text{-фторфенил)этил}]\text{амино}\}$ -5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (*энантиомер 2*)



Это соединение синтезировали аналогично примеру 39, WO 2014/012934-A1.

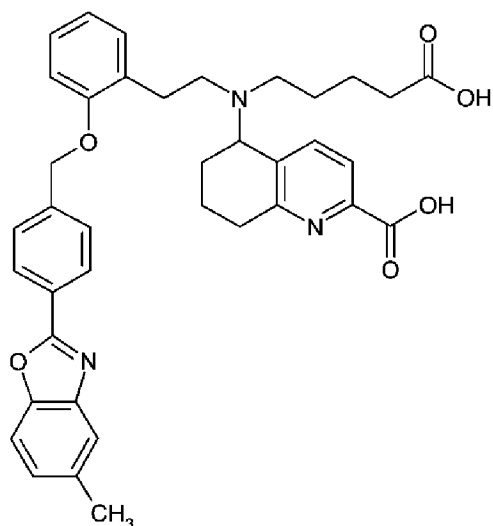
ЖХМС (Способ А): $R_t=1,28$ мин; $m/z=720/722$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ч/млн]=1,40-1,72 (м, 2H), 1,88-2,11 (м, 2H), 2,59-2,84 (м, 10H), 4,02-4,13 (м, 1H), 5,00-5,14 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,41-7,57 (м, 5H), 7,75 (д, 2H), 7,83 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,11 (д, 2H), 12,05-13,41 (ушир. с, около 2H).

$[\alpha]_D^{20}=+58,77^\circ$, $c=0,405$, ДМСО.

Сравнительный пример 5

(+)-5- $\{(4\text{-карбоксивбутил}][2-(2-\{4-(5\text{-метил-}1,3\text{-бензоксазол-}2\text{-ил)бензил}]\text{окси}\})\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}$ -5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (*энантиомер 2*)



Это соединение синтезировали аналогично примеру 2, WO 2014/012934-A1.

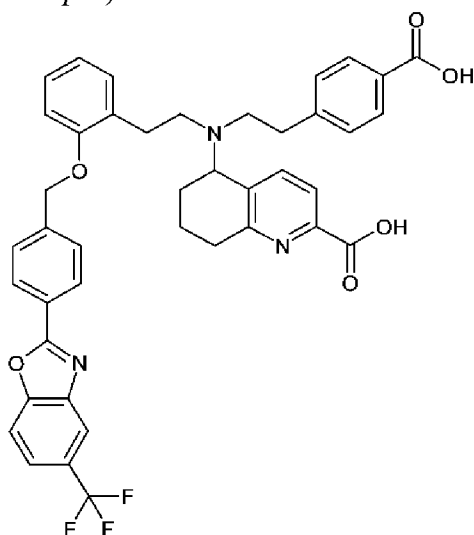
ЖХМС (Способ А): $R_t=1,03$ мин; $m/z=634$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ч/млн]=1,32-1,70 (м, 7H), 1,89-2,03 (м, 2H), 2,07-2,16 (м, 2H), 2,39-2,64 (м, 3H, частично перекрывается сигналом ДМСО), 2,46 (с, 3H), 2,65-2,87 (м, 4H), 3,95-4,03 (м, 1H), 5,08 (к, 2H), 6,87 (т, 1H), 6,99 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,85 (д, 1H), 8,16 (д, 2H), 11,30-12,97 (ушир. с, 2H).

$[\alpha]_D^{20}=+62,89^\circ$, $c=0,380$, метанол.

Сравнительный пример 6

5-([2-(4-карбоксифенил)этил]{2-[2-({4-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]бензил}окси)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 2)



Это соединение синтезировали аналогично примеру 24, WO 2014/012934-A1.

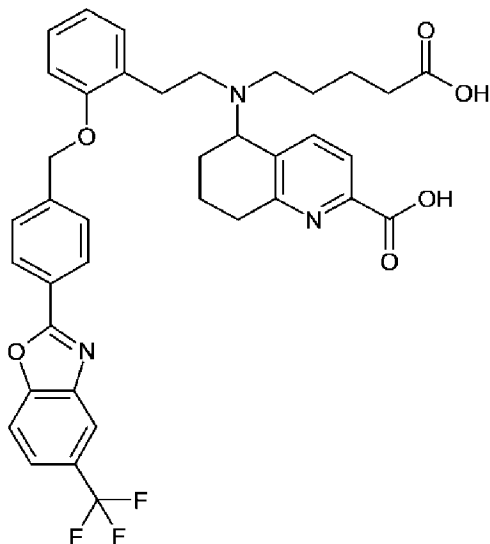
ЖХ-МС (способ А): $R_t=1,32$ мин; $m/z=736$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ч/млн]=1,41-1,55 (м, 1H), 1,55- 1,71 (м, 1H), 1,88-2,10 (м, 2H), 2,58-2,89 (м, 10H), 4,01-4,14 (м, 1H), 5,03-5,16 (м, 2H), 6,86 (т, 1H), 6,99-7,10 (м, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,49-7,60 (м, 3H), 7,72-7,86 (м, 3H), 8,03 (д, 1H),

8,14 (д, 2H), 8,24 (с, 1H), 12,01-13,42 (ушир. с, около 2H).

Сравнительный пример 7

5-[(4-карбоксибутил){2-[2-(4-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]бензил)окси]фенил]этил}амино]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 2)



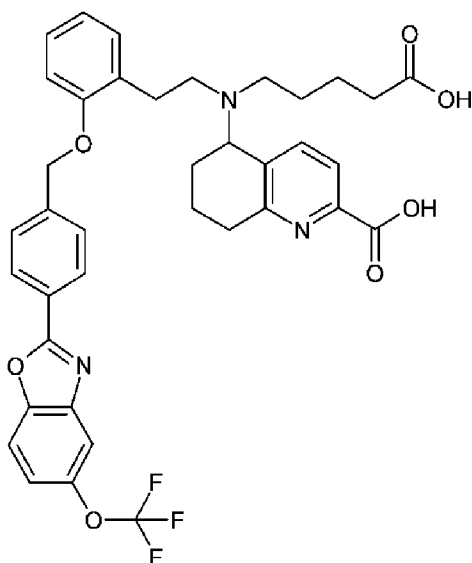
Это соединение синтезировали аналогично примеру 25, WO 2014/012934-A1.

ЖХ-МС (способ А): $R_t=1,07$ мин; $m/z=688$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ч/млн]=1,30-1,71 (м, 6H), 1,90-2,04 (м, 2H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,39-2,65 (м, 4H, частично перекрывается сигналом ДМСО), 2,65-2,91 (м, 4H), 3,87-4,07 (м, 1H), 5,10 (к, 2H), 6,87 (т, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,10-7,23 (м, 2H), 7,56 (д, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,85 (д, 2H), 8,04 (д, 1H), 8,16-8,30 (м, 3H), 11,10-13,31 (ушир. с, около 2H).

Сравнительный пример 8

5-[(4-карбоксибутил){2-[2-(4-[5-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]бензил)окси]фенил]этил}амино]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 2)



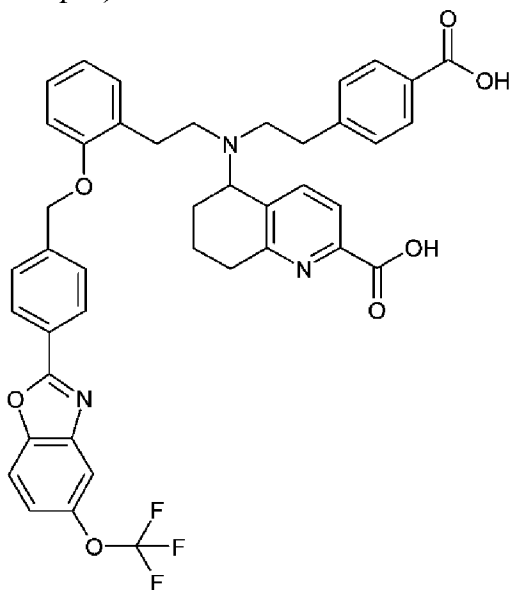
Это соединение синтезировали аналогично примеру 28, WO 2014/012934-A1.

ЖХ-МС (способ А): $R_t=1,09$ мин; $m/z=704$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ч/млн]=1,32-1,71 (м, 6H), 1,88-2,05 (м, 2H), 2,07-2,17 (м, 2H), 2,39-2,64 (м, 4H, частично перекрывается сигналом ДМСО), 2,64-2,88 (м, 4H), 3,93-4,05 (м, 1H), 5,10 (к, 2H), 6,87 (т, 1H), 6,99 (д, 1H), 7,09-7,23 (м, 2H), 7,46 (дд, 1H), 7,54 (д, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,89-7,98 (м, 2H), 8,18 (д, 2H), 11,10-13,04 (ушир. с, около 2H).

Сравнительный пример 9

5-([2-(4-карбоксифенил)этил]{2-[2-({4-[5-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]бензил}окси)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 2)



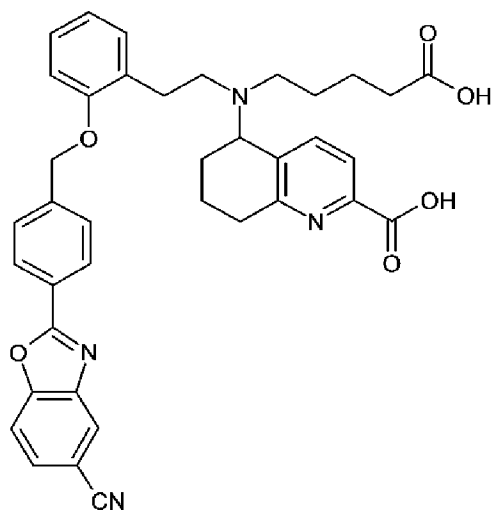
Это соединение синтезировали аналогично примеру 29, WO 2014/012934-A1.

ЖХ-МС (способ А): $R_t=1,34$ мин; $m/z=752$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ч/млн]=1,42-1,55 (м, 1H), 1,55-1,71 (м, 1H), 1,88-2,11 (м, 2H), 2,59-2,87 (м, 10H), 3,99-4,13 (м, 1H), 5,09 (к, 2H), 6,88 (т, 1H), 6,98-7,09 (м, 2H), 7,15 (д, 2H), 7,20 (т, 1H), 7,41-7,58 (м, 5H), 7,77 (д, 2H), 7,87-7,96 (м, 2H), 8,12 (д, 2H), 11,89-13,63 (ушир. с, около 2H).

Сравнительный пример 10

5-({(4-карбоксивутил)[2-(2-({4-(5-циано-1,3-бензоксазол-2-ил)бензил}окси)фенил]этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 2)



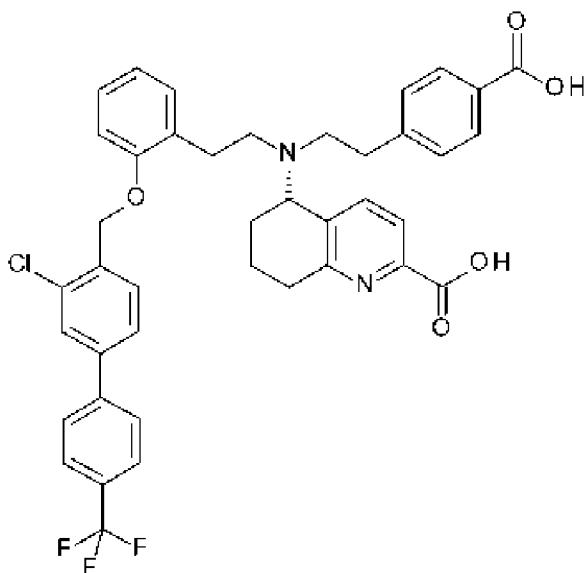
Это соединение синтезировали аналогично примеру 31, WO 2014/012934-A1.

ЖХМС (Способ А): $R_t=0,93$ мин; $m/z=645$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ [ч/млн]=1,31-1,77 (м, 6H), 1,90-2,05 (м, 2H), 2,05-2,18 (м, 2H), 2,39-2,64 (м, 4H, частично перекрывается сигналом ДМСО), 2,65-2,88 (м, 4H), 3,92-4,05 (м, 1H), 5,10 (к, 2H), 6,87 (т, 1H), 6,99 (д, 1H), 7,10-7,22 (м, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,19 (д, 2H), 8,44 (с, 1H), 11,38-12,79 (ушир. с, около 2H).

Сравнительный пример 11

(5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота



2450 мг (3,18 ммоль) этил (5S)-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил){2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (пример 1А, энантиомер 2) растворяли в 25 мл диоксана, добавляли 9,5 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции диоксан удаляли на роторном испарителе, а оставшуюся смесь разводили около 50 мл воды. Затем

смесь подкисляли до pH 4-5, используя уксусную кислоту. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и повторно промывали водой (около 50 мл воды всего). Затем твердое вещество растворяли в 50 мл воды и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После еще одной фильтрации с отсасыванием твердое вещество снова промывали водой, а затем сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи при 40 °С. Таким образом получили 2300 мг (2,9 ммоль, 93% чистота, содержит неизвестные количества моноватриевой соли, имеющей такое же время удержания) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (Способ А): Rt=1,37 мин; m/z=729/731 (M+H)+.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ч/млн]=1,38-1,71 (м, 2H), 1,84-2,08 (м, 2H), 2,59-2,84 (м, 10H), 3,97-4,11 (м, 1H), 4,99-5,16 (м, 2H), 6,87 (т, 1H), 7,05 (ушир. д, 2H), 7,12 (ушир. д, 2H), 7,23 (ушир. т, 1H), 7,38-7,48 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,71-7,91 (м, 7H), 11,90-13,60 (ушир. с, около 2H).

РПД: аморфная фаза, смотрите Фиг. 33

Определение абсолютной конфигурации сравнительного примера 11 посредством ККД-спектроскопии:

Колебательный круговой дихроизм (ККД) представляет собой общепринятую методику определения абсолютной конфигурации хиральных молекул (смотрите United States Pharmacopeial Convention (USP) и The National Formulary (USP-NF), second suppl. USP-NF 34, главы 782 и 1782, June 1, 2016 и Abs. config. by VCD, white paper BioTools, 2017).

Этапы определения являются следующими:

1. Экспериментальный ККД-спектр измеряли, используя ДМСО. Измерение образца, примера 1, проводили при концентрации 5,5 мг/0,15 мл.

2. ККД одного из энантиомеров рассчитывают, используя неэмпирический метод, используя

Gaussian09™ (коммерчески доступный пакет программного обеспечения). Затем получают ККД-спектр другого энантиомера путем изменения знаков всех полос или расчета ККД зеркальной структуры.

3. Последним шагом является сравнение экспериментального спектра с двумя рассчитанными спектрами для определения энантиомера, который дает наилучшую корреляцию между знаками и интенсивностями сигналов. Доверительный уровень перекрытия между двумя такими спектрами можно рассчитать, используя программное обеспечение CompareVOA™.

ККД-спектрометр: ChiralIR-2X w/ DualPEM

Концентрация: 5,5 мг/0,15 мл примера 1 в ДМСО

Разрешение: 4 см⁻¹

Настройки PEM: 1400 см⁻¹

Число сканирований/время измерения: 20 часов

Ячейка для образцов: BaF₂

Длина пути: 100 мкм

Подробности расчетов:

Gaussian версии: Gaussian 09

Общий низкоэнергетический конформер, используемый для Boltzman sum: 92

Методология и основа для расчета DFT: B3LYP/6-31G(d)

Рассчитанная абсолютная конфигурация: S

Абсолютная конфигурация сравнительного примера 11 определена как (S)-энантиомер на основании согласованности ККД-спектра. Доверительный уровень определения составлял 94%.

Определение термостабильности сравнительного примера 11:

0,3 мг сравнительного примера 11 растворяли в 0,1 мл диметилсульфоксида и 0,4 мл ацетонитрила. Затем добавляли 1,0 мл воды. Для полного растворения флакон для ВЭЖХ встряхивали и обрабатывали ультразвуком. Раствор немедленно анализировали посредством ВЭЖХ (референс при t_0). Отвешивали 0,3 мг исследуемого соединения в другой флакон для ВЭЖХ. Флакон закрывали крышкой и хранили в течение 7 дней в нагревательном блоке при 90 °С.

После этого флакон открывали и добавляли к подвергнутому стрессу соединению 0,1 мл диметилсульфоксида и 0,4 мл ацетонитрила. Затем добавляли 1,0 мл воды. Для полного растворения флакон для ВЭЖХ встряхивали и обрабатывали ультразвуком. Образец анализировали посредством ВЭЖХ (образец через 1 неделю). Площади пиков в процентах использовали для количественной оценки.

Таблица 11

Способ ВЭЖХ								
элюент:	A= 5 мл HClO ₄ /л воды B= АЦН			градиент:	Время (мин)	% В	скорость потока (мл/мин)	
колонка:	Nucleodur 100 C18ec 3 мкм 50*2 мм				0,00	2,0	0750	
Темп.:	30	°С			1,00	2,0	0750	
ДВ УФ:	210	нм			9,00	98,0	0750	
Поток ВЭЖХ:	0750	мл/мин			13,00	98,0	0750	
					13,50	2,0	0750	
					15,00	2,0	0750	

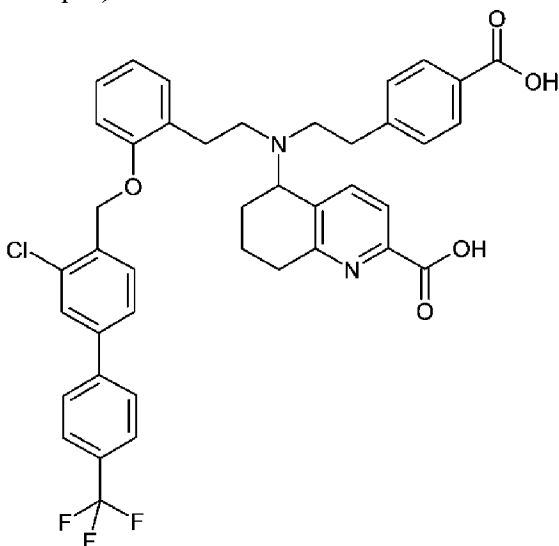
Было обнаружено, что сравнительный пример 11 был стабильным в течение периода исследования.

Кроме того, несколько примеров, описанных в WO 14/012934-A1, демонстрируют лишь ограниченную термостабильность (при 90 °С, 7 дней): например, пример 2 (сравнительный пример 5, экспериментальная часть), 24 (сравнительный пример 6,

экспериментальная часть), 25 (сравнительный пример 7, экспериментальная часть), 28 (сравнительный пример 8, экспериментальная часть), 29 (сравнительный пример 9, экспериментальная часть) и пример 31 (сравнительный пример 10, экспериментальная часть).

Сравнительный пример 12

(5R)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 1)



291 г (377,29 ммоль) этил 5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (энантиомер 1, пример 5А) растворяли в 3000 мл диоксана, добавляли 1132 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции диоксан удаляли на роторном испарителе, а оставшуюся смесь разводили около 6000 мл воды. Затем смесь подкисляли до рН 4-5, используя уксусную кислоту. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и повторно промывали водой (около 3000 мл воды всего). Затем твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума 3 дня при комнатной температуре, используя сушильный агент пентоксид фосфора. Сушильный агент затем удаляли, а твердое вещество сушили при 40°C еще в течение 48 ч. Таким образом получили 249 г (342,15 ммоль, 91% от теории) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (Способ А): Rt=1,33 мин; m/z=729/731 (M+H)+.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ч/млн]=1,37-1,66 (м, 2H), 1,84-2,05 (м, 2H), 2,56-2,81 (м, 10H), 3,98-4,08 (м, 1H), 5,01-5,14 (м, 2H), 6,87 (т, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,71-7,90 (м, 7H), 11,60-13,85 (ушир. с, около 2H).

Поскольку абсолютная конфигурация для сравнительного примера 11 была определена как (5S), соответствующая абсолютная конфигурация сравнительного примера 12 должна быть противоположной, т. е. (5R).

Сравнительный пример 13

Мононатрий (5R)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилат (энантиомер 1)

В сосуд добавляли 60 г аморфного (5R)-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилата (сравнительный пример 12) и 800 г ацетона. Сосуд нагревали до температуры обратного холодильника. Твердое вещество, образованное при температуре обратного холодильника, фильтровали после охлаждения до комнатной температуры.

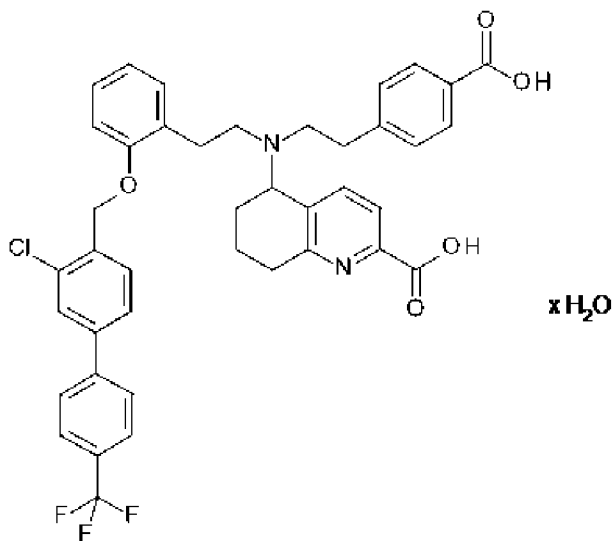
Выход: 8 г сухого продукта, 13% от теор.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 100% э. и.

(ICP): содержание натрия: 3,1% натрия

Сравнительный пример 14

(5R)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II (энантиомер 1)



174,2 г сравнительного примера 12 перемешивали с обратным холодильником с 2003,3 г ацетона. Смесь охлаждали до 20°C и отфильтровали нерастворимое твердое вещество (19,5 г после высушивания). В фильтрат добавляли 273 г ацетона, нагревали его до 57°C и добавляли 1101,4 г воды и 0,4 г затравочных кристаллов моногидрата II, R энантиомера (полученных в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре). Затем добавляли 1101,4 г воды и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт отфильтровывали и сушили при 55°C в вакууме (30 мбар) до 143,8 г.

Получили дополнительные 20,3 г из 21,0 г сравнительного примера 12, полученного в соответствии с той же самой процедурой.

Твердые вещества объединяли до 164,1 г и 161,0 г этих твердых веществ и

перемешивали с обратным холодильником с 1993,0 г ацетона. При этой температуре добавляли 930,0 г воды и 0,8 г затравочных кристаллов моногидрата II, энантиомера R (полученных в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и охлаждали до 50 °С. Затем добавляли 200,0 г воды и 400,0 г ацетона для улучшения перемешивания. Перемешивали в течение 1 ч при 50 °С, затем добавляли 1263,0 г воды, перемешивали в течение 30 мин, охлаждали в течение 2 ч до 20°С и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт отфильтровывали и сушили при 55°С в вакууме (30 мбар) до 154,4 г.

Часть твердого вещества (95,0 г) растворяли при 40°С в 916,7 г ацетона, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали раствор для осветления. Добавляли 170,1 г воды, через 30 мин добавляли затравочные кристаллы моногидрата II, энантиомера R (полученные в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и перемешивали в течение ночи. Жидкую суспензию нагревали до 50 °С, полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, инокулировали затравочными кристаллами моногидрата II, энантиомера R (полученными в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, промывали смесью 76,0 г ацетона и 19,0 г воды (8:2) и отсасывали досуха до 68,4 г.

Фильтрат концентрировали при 40 °С/от 250 до 15 мбар, а осажденное твердое вещество отфильтровывали. 28,2 г твердого вещества растворяли в 157,2 г смеси ацетона и воды (9:1 масс./масс.) при 55 °С, охлаждали до 15 °С. После добавления 10 г воды проводили инокуляцию затравочными кристаллами моногидрата II, энантиомера R (полученными в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и перемешивали в течение ночи при 15 °С. Суспензию нагревали до 50 °С, перемешивали в течение 30 мин и охлаждали до 20°С в течение 4 ч. Ее снова нагревали до 50°С в течение 1 ч, охлаждали до 15°С в течение 4,5 ч и перемешивали в течение ночи при 15 °С. Твердое вещество отфильтровывали, промывали 28 г смеси ацетона и воды (8:2 масс./масс.) и отсасывали досуха до 20,6 г.

Твердые вещества объединяли до 87,0 г целевого соединения.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 99,8% э. и.

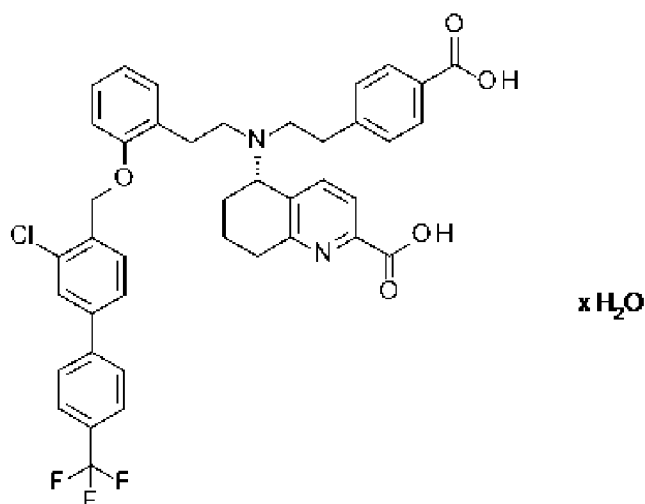
Чистота (способ М, площадь): 99,7%, Rf 9,33 мин

РПД: моногидрат II

ПРИМЕРЫ

Пример 1

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II (затравочные кристаллы)



(I-M-II)

2,0 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I) (полученной аналогично сравнительному примеру 11) растворяли в 16,2 г ацетона и 1,8 г воды (8:1 смесь), добавляли еще 1,8 г воды. Прозрачный раствор перемешивали в течение ночи, при этом кристаллизация началась через 1,5 ч. Твердые вещества отфильтровывали путем отсасывания, промывали 2 г смеси ацетон/вода (8:2) и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме с атмосферой азота:

Выход: 1,5 г белого твердого вещества, 75% от теории

РПД: моногидрат II, рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.

34

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ} 2 \theta$]
5,7
6,1
7,1
8,5
9,4
9,9
10,2
10,8
11,4
11,6
11,7
12,2
12,7
13,0
13,9

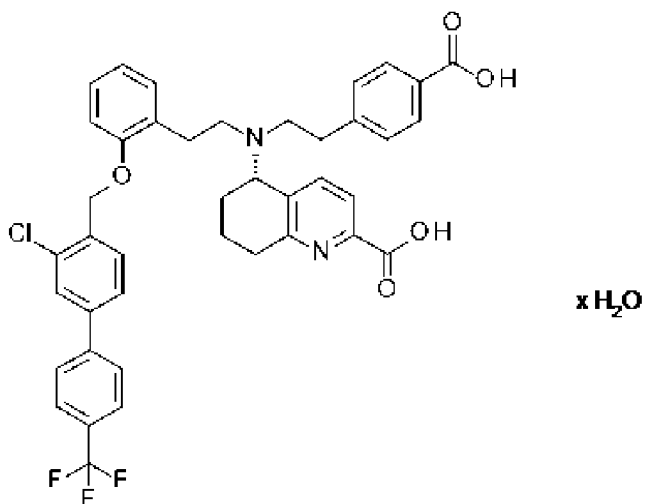
14,2
14,5
15,1
15,3
15,7
15,9
16,1
16,4
17,1
17,3
17,7
17,9
18,3
18,5
18,7
19,1
19,7
19,8
20,2
20,4
20,8
21,1
21,2
21,6
22,0
22,3
22,8
23,0
23,4
23,8
24,2
24,4
24,4
25,1

25,5
26,2
26,4
27,1
27,4
27,7
28,0
28,5
28,9
29,2
29,5
29,7
30,0
30,4
30,6
31,2
31,6
32,2
32,4
32,8

Пример 2

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в виде моногидрата II

(путь 3, кристаллизация из ацетона, метанола и воды)



1067 г тетрагидрофурана помещали в 6 л стеклянный аппарат для перемешивания и частями добавляли 333 г (0,396 моль) аддукта нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты - бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (1:1) (пример 4А) с перемешиванием. Добавляли 1335 мл воды, а затем водный аммиак (27%) при 20 °С - 25°С до достижения рН 7,8-8,2 (прибл. 46 г). Добавляли 1440 г диизопропилового эфира, водную фазу отделяли, органическую фазу снова промывали 1335 мл воды/1 мл 27% аммиака в воде, а затем 1335 мл воды. Органическую фазу фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца, покрытую 200 г сульфата натрия (безводного), промывали 200 г диизопропилового эфира, а фильтрат концентрировали в вакууме при 40°С с получением 267 г остатка после выпаривания.

Остаток после выпаривания растворяли в 848 г диоксана, добавляли 1583 г 1 н. раствора гидроксида натрия и перемешивали смесь при 60°С в течение 5,5 ч. Затем добавляли 1480 г этилацетата при 20 °С, отделяли водную фазу продукта (раствор динатриевой соли), промывали 1480 г этилацетата, а остаточный этилацетат отгоняли при максимальной температуре 40°С в вакууме. Остаток разводили 2500 г воды и часть раствора динатриевой соли (1178 г) каплями добавляли в смесь 1095 г тетрагидрофурана и 137 г 10% хлористоводородной кислоты до достижения рН 4,0.

Расход раствора динатриевой соли устанавливают по отношению к количеству используемой хлористоводородной кислоты и рассчитывают количество хлористоводородной кислоты для превращения дополнительных частичных количеств. Вторую аликвоту раствора динатриевой соли (1789 г) каплями добавляли в рассчитанные количества тетрагидрофурана (1789 г) и хлористоводородной кислоты 10% силы (208 г) до достижения рН 4,0.

Третью аликвоту раствора динатриевой соли (1510 г) каплями добавляли в рассчитанные количества тетрагидрофурана (1505 г) и хлористоводородной кислоты 10% силы (175 г) до достижения рН 4,0.

Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме при максимальной температуре 40 °С, пока не содержащая растворитель вода не конденсировалась на конденсаторе с обратным холодильником. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и промывали 750 г воды.

Используя такую же процедуру, проводили преобразование 2-ой и 3-ей части, каждая по 333 г, аддукта нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты - бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (1:1) (пример 4А) в соответствии с процедурой, описанной выше.

Объединенные влажные продукты сушили при 60°С в потоке азота в вакууме с получением 587 г (прибл. 91% от теор.) целевого соединения формулы I.

Кристаллизация:

Твердое вещество (587 г) нагревали до 50°С со смесью 3674 г ацетона и 470 г воды.

Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и нагревали до 40 °С. Фильтрат смешивали с 1,5 г затравочных кристаллов (5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II (пример 1), охлаждали до 20°С за 2 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и в течение 2 ч снова нагревали до 50 °С. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до 20°С за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и снова нагревали до 50°С в течение 2 ч. Ее охлаждали до 20°С за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт промывали смесью 800 г ацетона и 90 г воды и сушили до постоянной массы 361 г при 25°С в потоке азота в вакууме.

Контроль качества в процессе производства и модификация полученного продукта не отвечали требованиям. Следовательно, его снова перекристаллизовывали.

Твердое вещество (361 г) нагревали до 50°С со смесью 1949 г ацетона и 217 г воды. Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и нагревали до 50 °С. Его смешивали с 1,5 г затравочных кристаллов (5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II (пример 1), охлаждали до 20°С за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и в течение 3 ч снова нагревали до 50 °С. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до 20°С за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и снова нагревали до 50°С в течение 3 ч и перемешивали в течение 0,5 ч. Ее охлаждали до 20°С за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт сушили при 25°С в потоке азота в вакууме до постоянной массы 271 г.

Контроль в процессе производства подтвердил достаточное качество, но необходимая модификация продукта не была получена. Следовательно, его снова перекристаллизовывали.

Твердое вещество (271 г) нагревали до 50°С со смесью 1668 г ацетона и 75 г воды. Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и нагревали до 50 °С. Его охлаждали до 45 °С, добавляли 1,5 г затравочных кристаллов (5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II (пример 1), охлаждали до 20°С за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и нагревали до 40°С в течение 1 ч. Суспензию перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до 20°С за 3 ч и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт сушили до постоянной массы при 25°С в потоке азота в вакууме.

Контроль в процессе производства подтвердил качество и модификацию продукта в соответствии с требованиями.

Выход: 117 г моногидрата II; 18% от теоретического выхода.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 99,6% э. и.

Чистота (площадь): 99,8% (способ М, Rt 9,33 мин)

РПД: моногидрат II, рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.

35

после микронизации:

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 100,0% э. и.

Чистота (площадь): 99,7% (способ М, Rt 9,35 мин)

РПД: моногидрат II с частичной аморфизацией, рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг. 36

Моногидрат II до микронизации: смотрите Фиг. 35

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ}$ 2 тета]
5,7
6,1
6,3
7,1
8,5
9,9
10,1
10,2
10,8
11,4
11,6
11,8
12,2
12,7
13,0
13,9
14,3
14,5
15,1
15,3
15,7
15,9
16,2
16,4
17,1
17,3

17,7
17,9
18,3
18,5
18,8
19,2
19,8
20,3
20,5
20,8
21,1
21,3
21,6
22,0
22,4
22,8
23,1
23,3
23,5
23,8
24,2
24,5
25,1
25,4
25,6
26,2
26,4
26,7
27,1
27,4
27,7
28,1
28,3
28,5

28,9
29,2
29,5
29,8
30,0
30,6
30,7
31,2
31,7
32,2
32,4
32,8
34,8
35,3
36,3

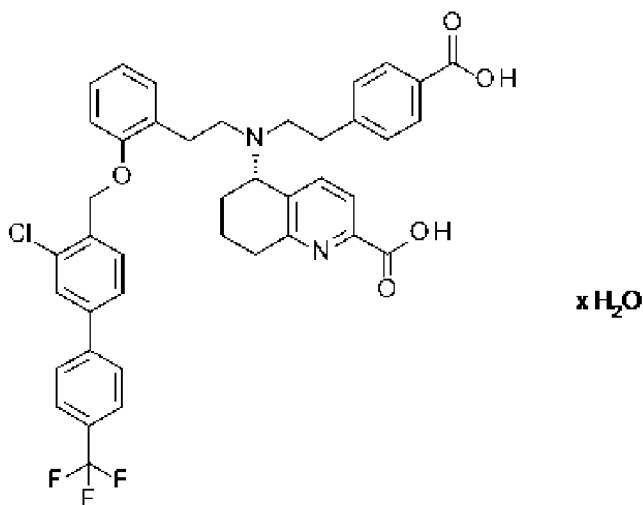
Моногидрат II после микронизации (частичная аморфизация), Фиг. 36

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ} 2 \theta$]
5,7
6,1
7,1
8,5
9,9
10,1
10,8
11,5
11,6
12,2
12,7
13,0
13,9
14,2
15,2
15,3
15,7

16,4
17,2
17,3
17,7
18,0
18,3
18,5
18,8
19,1
19,8
20,2
20,8
21,1
21,3
21,6
22,1
22,4
23,1
23,4
23,5
23,9
24,3
24,5
25,2
25,4
25,6
26,3
27,1
27,5
28,9
29,5
30,6
32,4

Пример 3

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I (затравочные кристаллы)



2,0 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I) (полученной аналогично сравнительному примеру 11) растворяли в 8,1 г метанола и 1,8 г воды, добавляли 8,1 г ацетона и еще 1,8 г воды. Перемешивали в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали путем отсасывания, промывали 2 г смеси ацетон/вода (8:2) и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме с атмосферой азота.

Выход: 1,8 г белого твердого вещества, 90% от теории.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 92,0% э. и.

Чистота (площадь): 97,3% (способ М, Rt 8,94 мин)

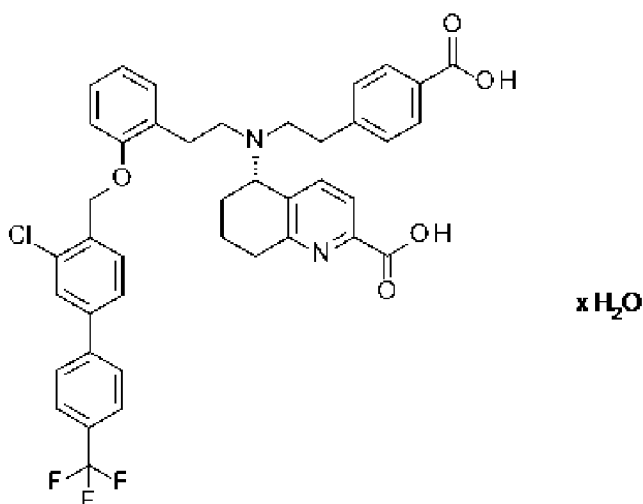
РПД: моногидрат I, смотрите Фиг. 37

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ}$ 2 тета]
5,7
7,1
9,9
10,2
10,7
11,4
12,2
12,8
14,0
15,1
15,6
15,9

17,2
17,7
19,2
19,5
19,8
20,2
20,3
20,7
21,0
22,2
22,9
23,4
23,8
24,2
24,5
25,0
25,7
26,0
26,4
28,8
29,1
30,5
32,1

Пример 4

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в виде моногидрата I



Высвобождение дибутилэфира из соли NSA:

800 г тетрагидрофурана помещали в 6 л стеклянный аппарат для перемешивания и частями добавляли 250 г (0,30 моль) нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты - бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (1:1) (пример 4A) с перемешиванием. Добавляли 1 л воды, а затем 27% водный аммиак при 20 °С - 25 °С до достижения pH 7,8-8,2 (прибл. 27 г). Добавляли 1080 г диизопропилового эфира, водную фазу отделяли, органическую фазу снова экстрагировали 1 л воды/0,8 мл 27% водного аммиака, а затем промывали 1 л воды. Органическую фазу фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца, покрытую 150 г сульфата натрия (безводного), промывали 150 г диизопропилового эфира, а фильтрат концентрировали при 40 °С в вакууме с получением 192 г остатка после выпаривания.

Сапонификация дибутилэфира:

Остаток после выпаривания растворяли в 610 г тетрагидрофурана, добавляли 1139 г 1 н. раствора гидроксида натрия и перемешивали смесь при 60 °С в течение 24 ч. Затем добавляли 875 г этилацетата при 20 °С, отделяли водную фазу продукта (раствор двуназиевой соли), а остаточный этилацетат отгоняли при максимальной температуре 40 °С в вакууме.

Образование свободной кислоты формулы I:

Остаток разводили 1875 г воды, фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и каплями добавляли часть раствора двуназиевой соли (835 г) в смесь 821 г тетрагидрофурана и 103 г 10% хлористоводородной кислоты до достижения значения pH 4,0. Добавляли 174 г хлорида натрия и 420 г тетрагидрофурана и отделяли фазу органического продукта.

Расход раствора двуназиевой соли устанавливают по отношению к количеству используемой хлористоводородной кислоты и рассчитывают количество хлористоводородной кислоты для превращения дополнительных частичных количеств. Каплями добавляли вторую аликвоту раствора двуназиевой соли (2000 г) в рассчитанные количества тетрагидрофурана (2116 г) и хлористоводородной кислоты 10% силы (246 г) до

достижения рН 4,0. Добавляли 174 г хлорида натрия и 420 г тетрагидрофурана и отделяли фазу органического продукта. Добавляли объединенные водные фазы с 261 г хлорида натрия и 1043 г тетрагидрофурана и отделяли фазу органического продукта. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме до остаточного объема 800 мл при максимальной температуре 40 °С.

Кристаллизация:

Добавляли 184 г тетрагидрофурана и каплями добавляли смесь 646 г метанола и 291 г воды при 20°С с перемешиванием. Это смешивали с 0,8 г (5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (пример 3) и перемешивали в течение 12 ч. Твердое вещество отделяли и промывали смесью 112 г метанола и 112 г воды. Затем твердое вещество сушили до 127 г в вакууме при 20 °С. Вторую порцию массой 128 г готовили, используя такую же самую процедуру.

Объединенные твердые вещества нагревали до 50°С со смесью 1020 г ацетона и 1020 г метанола и охлаждали до 20 °С. Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца, нагревали до 50°С и каплями добавляли 460 г воды в течение 30 минут. Это инокулировали 1,5 г затравочных кристаллов моногидрата I (пример 3), перемешивали в течение 30 минут, охлаждали до 20°С в течение по меньшей мере 30 мин и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт перемешивали с 2550 г воды в течение 12 часов, затем отфильтровывали с отсасыванием и дважды промывали 510 г воды. Влажный продукт сушили до постоянной массы при 20°С в потоке азота в вакууме.

Выход: 230 г моногидрата I, (I-M-I); 71% от теор.

Чистота (площадь): 96,0% (способ M, Rt 8,94 мин)

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ C): 99,3% э. и.

РПД: моногидратная форма I; смотрите Фиг. 38

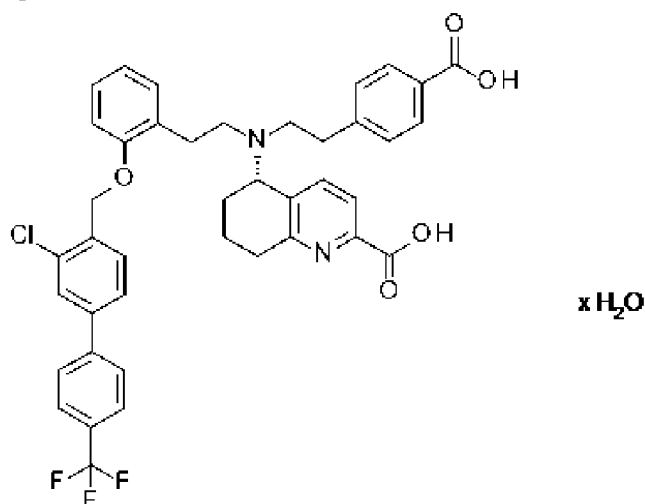
Отражения (максимумы пиков) [° 2 тета]
5,7
6,9
7,2
7,4
9,9
10,7
11,1
11,5
12,0
12,2

12,4
12,8
13,7
14,1
14,3
15,2
15,6
16,0
16,9
17,2
17,5
17,7
18,0
18,4
18,8
19,1
19,9
20,3
20,5
20,7
20,9
21,3
21,9
22,2
22,5
23,0
23,2
23,4
23,7
24,1
24,4
25,1
25,8
26,1

26,5
26,8
28,8
29,4
30,0
30,6
31,0
32,2
35,4

Пример 5

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в виде моногидрата I



В инертизированном 2 л реакторе бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}{2-(2-гидроксифенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (пример 2А, WO2021/233783) растворяли при Тоболочки=22 °С (50,8 г, 1,0 экв.) в ацетонитриле (380 мл). Раствор отгоняли при Тоболочки=50°С и 120 мбар. Затем снова добавляли ацетонитрил (380 мл) и снова отгоняли смесь в тех же самых условиях. В раствор добавляли ацетонитрил (660 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 4-(бромометил)-3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил](биарилбензилбромид) (53,5 г, 1,2 экв.) и снова перемешивали смесь в течение 5 мин до растворения. Затем добавляли карбонат цезия (83,1 г, 2,0 экв.) и перемешивали смесь в течение 4 часов. Затем в суспензию снова добавляли карбонат цезия (20,8 г, 0,5 экв.) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Суспензию продукта осветляли путем фильтрации, а фильтрационный осадок один раз промывали над котлом с ацетонитрилом (110 мл). Фильтрационный осадок отбрасывали.

Органический реакционный раствор концентрировали в инертизированном 2 л

реакторе при 90 мбар и Тоболочки=45°C до высыхания дистиллята. Когда Тоболочки=23 °С, добавляли ТГФ (425 мл). Раствор концентрировали при 150 мбар и Тоболочки=45°C до высыхания дистиллята. В раствор добавляли ТГФ (425 мл) и 4% NaOH (680 мл). Эмульсию нагревали до Твнутр.=60°C и перемешивали еще в течение 20 часов.

Раствор охлаждали до Твнутр.=23 °С, добавляли деионизированную воду (800 мл) и этилацетат (435 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Фазы разделяли. Органическую фазу отбрасывали, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (435 мл). Органическую фазу отбрасывали, а водную фазу отгоняли при 140-160 мбар и Тоболочки=45-40°C до Твнутр.=36 °С. Раствор продукта осветляли путем фильтрации, а фильтрационный осадок один раз промывали деионизированной водой (80 мл). Остаток отбрасывали.

Раствор продукта титровали. Для этого в инертизированный 4-литровый реактор помещали 25% HCl, деионизированную воду и ТГФ. Раствор органического продукта добавляли при Твнутр.=20 °С ± 5°C до pH 3,8-4,2. Затем добавляли ТГФ (360 мл) и хлорид натрия (471 г) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Фазы разделяли, а водную фазу экстрагировали ТГФ (450 мл). Водную фазу отбрасывали, а органическую фазу кристаллизовали. Для этого ее концентрировали до остаточной массы при 200 мбар и ΔТ=30 °С. Затем добавляли ТГФ, а смесь снова отгоняли до 4-кратного значения от теоретического выхода в тех же самых условиях. При Твнутр.=22°C дозировали смесь деионизированной воды (49 мл) и метанола (144 мл), инокулировали и перемешивали в течение 15 мин. Смесь деионизированной воды (113 мл) и метанола (335 мл) дополнительно дозировали и перемешивали смесь в течение ночи. Суспензию фильтровали, а продукт один раз промывали над котлом со смесью деионизированной воды и метанола (1:1). Затем его сушили при 40-50°C и 40-30 мбар.

Выход: 23,4 г, 67% от теории

Чистота (площадь): 99,3% (новый способ М, Rt 6,28 мин)

РПД: моногидрат I, смотрите Фиг. 39

Пример 6

Исследование для изучения кристаллических/полиморфных форм (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I

Пример 6а

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты полугидрат

2,9 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 20 мл ацетона. Суспензию перемешивали в условиях окружающей среды в течение трех дней.

Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 1,5% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 12

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 19

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 5

Пример 6b

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I

Целевое соединение получали аналогично примеру 3 (моногидрат I).

содержание воды: 3,9% до и 2,4% воды после сушки

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 13

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 20

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 6

Пример 6 c

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II

Целевое соединение получали аналогично примеру 1 (моногидрат II).

содержание воды: 3,9% до и 2,4% воды после сушки

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 14

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 21

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 7

Пример 6 d

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты 1,25 гидрат

3 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 20 мл смеси изопропанол/вода (1:1). Суспензию перемешивали при 60°C в течение восьми дней. Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 2,9% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 15

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 22

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 8

Пример 6e

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты полуторагидрат

3 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 15 мл смеси изопропанол/вода (1:1). Суспензию перемешивали при 80°C в течение четырех недель. Добавляли еще 10 мл смеси растворителей, чтобы улучшить свойства перемешивания суспензии. Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 3,7% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 16

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 23

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 9

Пример 6f

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты дигидрат

3 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 20 мл метанола. Суспензию перемешивали в условиях окружающей среды в течение восьми дней. Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 4,8% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 17

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 24

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 10

После сушки дигидратная форма становилась аморфной.

РПД: аморфная форма, смотрите Фиг. 10a

Пример 6g

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота

Аморфную форму получали аналогично сравнительному примеру 11.

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 18

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 25

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 11

Физические характеристики полиморфных форм (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I)

Таблица 12: Данные РПД (рентгеновской порошковой дифракции) псевдополиморфных форм соединения формулы (I)

РПД записывали в соответствии с общей процедурой, описанной под заголовком «Способы».

Отражения (максимумы пиков) [2 тета]					
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат
3,1	5,7	5,7	5,9	5,1	6,1
5,3	6,9	6,1	6,1	6,3	6,8
6,7	7,2	7,1	7,9	7,6	10,1
7,1	7,3	8,5	10,5	8,6	10,5
9,3	9,9	9,9	11,9	11,4	11,2
10,6	10,4	10,2	12,2	12,2	11,3
12,4	10,6	10,8	12,5	12,5	12,3
14,3	11,1	11,4	13,2	12,9	12,5
16,1	11,5	11,6	13,6	13,3	13,1
19,7	12,0	11,8	13,7	14,3	13,6
20,8	12,3	12,0	14,4	14,5	14,6
24,0	12,4	12,2	15,2	15,2	14,8
31,1	12,8	12,7	15,3	15,5	15,5
	13,7	13,0	15,4	15,8	16,2
	14,1	13,9	15,7	16,2	16,4
	14,3	14,2	15,9	16,4	16,8
	15,2	15,2	16,5	16,7	17,1
	15,6	15,3	16,9	17,3	17,3
	16,0	15,7	17,2	17,5	17,9
	16,9	16,4	17,4	17,7	18,5
	17,2	17,3	17,6	18,3	18,8
	17,5	17,7	17,8	18,7	19,5
	17,7	17,9	18,3	19,4	20,2
	18,0	18,3	18,6	20,5	20,5
	18,4	18,5	18,7	20,7	21,1
	18,8	18,8	19,0	20,8	21,4
	19,2	19,2	19,5	21,4	22,2
	19,9	19,8	19,6	21,5	23,2

Отражения (максимумы пиков) [2 тета]					
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат
	20,2	20,2	19,8	21,8	24,3
	20,5	20,8	20,5	22,4	25,1
	20,7	21,1	20,7	22,9	25,4
	21,3	21,7	21,0	23,4	25,6
	21,9	22,0	21,4	24,0	26,3
	22,2	22,4	22,0	24,7	26,9
	22,5	22,8	23,2	25,1	27,4
	23,0	23,1	23,8	26,1	28,5
	23,4	23,4	24,0	26,4	28,7
	23,7	23,9	24,4	27,0	29,6
	24,1	24,2	24,6	27,4	
	25,1	24,4	25,0	28,5	
	25,8	25,1	25,2	32,2	
	26,0	25,5	25,6	36,5	
	26,4	25,7	26,1		
	28,9	26,2	26,8		
	29,2	26,4	27,4		
	29,4	26,8	27,6		
	30,6	27,2	28,4		
	31,1	27,5	28,8		
	32,2	28,9	30,2		
	35,3	30,0	30,7		
		30,1	31,1		
		30,6	31,6		
		32,2	32,3		
		32,4			

Таблица 13: Рамановские данные псевдополиморфных форм соединения формулы (I)

Рамановские спектры записывали в соответствии с общей процедурой, описанной под заголовком «Способы».

Полосы [максимумы пиков в см-1]						
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат	Аморфная форма
3069	3073	3073	3064	3081	3073	3069
2941	2950	3042	2954	3064	2971	3008
2917	2937	3003	2933	3019	2940	2938
2862	2906	2950	2907	2993	2897	2869
2825	2892	2936	2858	2979	2877	2732
1700	2852	2892	2828	2965	2864	1769
1689	1685	2854	1765	2924	1689	1708
1617	1616	1685	1694	2897	1617	1617
1528	1527	1615	1610	2873	1611	1610
1496	1451	1526	1528	2858	1573	1587
1487	1440	1458	1492	2805	1527	1527
1452	1420	1451	1459	2736	1497	1489
1423	1384	1441	1449	1690	1460	1450
1372	1374	1420	1439	1616	1454	1372
1349	1328	1384	1430	1530	1443	1326
1329	1293	1372	1381	1463	1433	1279
1294	1278	1328	1369	1453	1422	1263
1283	1259	1294	1327	1440	1384	1231
1269	1228	1279	1283	1421	1372	1205
1260	1191	1259	1258	1370	1332	1194
1229	1162	1228	1233	1330	1296	1162
1207	1153	1196	1197	1291	1282	1126
1196	1128	1162	1166	1274	1259	1072
1163	1116	1153	1128	1263	1228	1054
1131	1056	1128	1116	1231	1196	1037
1074	1042	1057	1053	1199	1169	1015
1054	1033	1043	1041	1183	1149	960
1042	1015	1016	1015	1169	1128	926
1014	997	998	999	1148	1115	883
1002	937	894	938	1131	1059	859
936	922	861	922	1115	1042	843

Полосы [максимумы пиков в см-1]						
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат	Аморфная форма
885	893	843	887	1096	1015	804
860	861	837	858	1071	1003	777
844	844	808	840	1060	937	766
819	808	777	817	1040	924	755
804	793	757	806	964	891	738
776	776	750	775	944	873	692
745	756	701	755	928	861	638
702	750	693	746	911	835	457
693	703	655	739	863	806	440
657	692	638	701	850	777	408
638	655	569	658	835	757	183
572	638	473	637	826	750	107
476	568	463	605	814	741	
464	473	439	587	805	703	
439	464	419	571	767	692	
423	439	410	477	757	658	
407	419	394	462	743	652	
395	410	357	441	701	637	
349	393	323	421	693	601	
300	359	302	403	678	571	
242	323	281	333	656	465	
176	301	233	316	634	438	
145	281	208	297	491	422	
110	230	195	282	464	410	
	197	148	226	440	399	
	149	117	177	422	360	
	117		142	409	314	
			102	394	287	
				372	226	
				349	190	
				341	152	

Полосы [максимумы пиков в см-1]						
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат	Аморфная форма
				326	103	
				301		
				271		
				251		
				243		
				224		
				187		
				156		
				113		

Таблица 14: ИК-данные псевдополиморфных форм соединения формулы (I)

ИК-спектры записывали в соответствии с общей процедурой, описанной под заголовком «Способы».

Полосы [максимумы пиков в см-1]						
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат	Аморфная форма
3032	3660	3659	3426	3516	3395	3405
2937	3416	3416	3044	3404	3197	3036
2864	3038	3039	2921	3073	3037	2941
2648	2933	2934	2854	2939	2938	2864
1761	2863	2892	2832	2922	2865	2644
1695	2809	2862	2650	2895	2646	1701
1640	2644	2809	1767	2876	1684	1685
1590	1761	2733	1692	2854	1597	1599
1558	1678	2647	1602	2815	1558	1559
1528	1595	1762	1511	2733	1539	1494
1495	1539	1679	1497	2650	1497	1453
1452	1498	1595	1448	1683	1453	1419
1418	1454	1539	1429	1668	1431	1371
1373	1419	1498	1376	1607	1419	1325
1325	1375	1454	1325	1594	1376	1272
1293	1327	1431	1275	1559	1327	1238

1241	1292	1419	1237	1533	1270	1166
1166	1272	1375	1178	1503	1241	1112
1112	1242	1327	1158	1450	1167	1072
1072	1167	1292	1128	1377	1106	1057
1059	1110	1272	1109	1330	1072	1036
1038	1072	1242	1066	1302	1037	1014
1014	1062	1167	1040	1242	1013	925
924	1039	1110	1014	1171	954	882
883	1014	1072	939	1152	924	845
844	956	1062	924	1136	886	821
818	938	1039	887	1105	844	805
750	923	1014	858	1073	819	751
703	887	938	840	1060	804	704
692	858	923	815	1036	750	692
656	845	888	805	1013	703	669
635	818	858	783	992	691	654
591	806	845	748	954	656	637
582	742	818	701	928	634	609
569	703	806	692	910	608	589
	692	756	657	881	575	577
	654	742	646	862	564	558
	637	703	641	849	558	
	608	692	635	819		
	575	654	604	802		
	559	637	577	778		
		609	560	755		
		576		740		
		558		700		
				692		
				655		
				640		
				632		
				606		
				566		

				559		
--	--	--	--	-----	--	--

В - СВОЙСТВА ПСЕВДОПОЛИМОРФНЫХ ФОРМ

Пример 7

Свойства псевдополиморфных форму [(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы (I), например, моногидрата II формулы (I-M-II)

Стабильность при хранении

Стабильность и однородность соединения является ключевым требованием для фармацевтики и предварительным условием для одобрения органами здравоохранения. Это повышает безопасность и качество препаратов и составов, содержащих соединение формулы (I), и, таким образом, снижает риск для пациента.

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) в форме моногидрата II использовали для исследований стабильности при хранении в различных условиях в течение одного, трех и шести месяцев:

Таблица 15: результаты исследований стабильности при хранении, моногидрат II как исходный материал

пример	Контейнер	Температура	Относительная влажность	Результат
7a	Из коричневого стекла, защелкивающаяся крышка	25 °C	60%	моногидрат II
7b	Полиэтилен	25 °C	60%	моногидрат I
7c	Полиэтилен	40 °C	75%	моногидрат I
7d	Из коричневого стекла, закрытый бумажным фильтровальным диском	40 °C	75%	моногидрат I

В большинстве из этих условий хранения моногидрат II (исходный материал, смотрите Фиг. 40) подвергался превращению в моногидрат I (смотрите, например, Фиг. 41: пример 7b, РПД).

В сравнении с этим, моногидрат I формулы (I-M-I) был стабилен в этих условиях.

В частности, моногидрат I соединения формулы (I) гарантирует предотвращение нежелательного превращения в другую форму соединения формулы (I) и связанного с этим изменения свойств, как описано выше.

Пример 8

Свойства псевдополиморфных форму [(5S)-{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы (I), например, моногидрата II формулы (I-M-II)

микронизация

Для ингаляционных лекарственных продуктов важно гарантировать однородность лекарственного вещества с определенным размером частиц < 5 мкм, чтобы обеспечить доставку в глубокие отделы легких. Это техническое требование можно удовлетворить путем микронизации частиц лекарственного вещества.

Соответствующие характеристики распределения частиц активного ингредиента по размерам для достижения этого требования были установлены, как указано в таблице 16а.

Таблица 16а: Распределение частиц по размерам активного ингредиента, например, соединения формулы (I-M-I) или (I-M-II)

Верхний предел размера частиц X90	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X50	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X10	макс. 1 мкм

Для исследования пригодности моногидрата II формулы (I-M-II) для производства лекарственного продукта тестировали несколько условий микронизации. В общем случае во время необходимого этапа микронизации не должно происходить ни аморфизации, ни даже частичного превращения формы. Даже частичная аморфизация во время микронизации может привести к риску перекристаллизации активного ингредиента и/или последующему преобразованию активного ингредиента в конечном лекарственном продукте во время хранения.

Соответствующие партии (примеры 8а-8d) микронизировали, используя 50 мм спиральную струйную мельницу и азот под давлением со следующими параметрами (смотрите таблицу 16b).

Таблица 16b: разные условия микронизации, моногидрат II как исходный материал

Пример	Тип мельницы	Температура	Давление инжектора	Давление при помоле	Производительность	PSD	наблюдение
8а	Струйная мельница VA	25 °C	4,5 бар	4,0 бар	4,5 г/мин	X10: 0,2 мкм, X50: 1,7 мкм, X90: 4,2 мкм (сухое	преобразова ние в моногидрат I

						измерение, 4 бар)	
8b	Струйная мельница с ПТФЭ-покрытием	25 °С	4,5 бар	4,0 бар	4,5 г/мин	X10: 0,4 мкм, X50: 1,9 мкм, X90: 5,0 мкм (сухое измерение, 4 бар)	частичная аморфизация моногидрата II
8c	Струйная мельница VA	65 °С	4,5 бар	4,0 бар	5,5 г/мин	X10: 0,4 мкм, X50: 1,8 мкм, X90: 4,8 мкм (сухое измерение, 4 бар)	частичная аморфизация моногидрата II
8d	Струйная мельница VA (условия низкого стресса)	65 °С	4,5 бар	3,0 бар	10,6 г/мин	X10: 0,7 мкм, X50: 2,3 мкм, X90: 9,6 мкм (сухое измерение, 4 бар)	частичная аморфизация моногидрата II

Во-первых, в ходе ориентировочного эксперимента в стандартных условиях (струйная мельница VA (50 мм) при температуре 25 °С) было обнаружено, что моногидрат II в целом можно микронизировать с получением необходимого распределения частиц по размерам (смотрите таблицы 16a и 16b, пр. 8a).

Во время микронизации моногидрата II формулы (I-M-II) происходила частичная аморфизация в нескольких условиях, даже в условиях «низкого стресса» (смотрите таблицу 16b выше и Фиг. 42, РПД).

РПД: моногидрат II с частичной аморфизацией, пример 8b

Кроме того, было обнаружено, что помимо частичной аморфизации также происходило преобразование моногидрата II в моногидрат I при микронизации с использованием струйной мельницы VA (диаметр 50 мм), 25 °С (смотрите таблицу 16b, пример 8a и Фиг. 43, РПД).

Поскольку все исследуемые условия продемонстрировали либо преобразование формы в форму I, либо частичную аморфизацию формы II, моногидрат I дополнительно исследовали, чтобы проверить пригодность моногидрата I для надежного производства лекарственного препарата.

Соответствующие партии микронизировали, используя 100 мм спиральную

струйную мельницу и азот под давлением со следующими параметрами (смотрите таблицу 16с).

Таблица 16с: условия микронизации в крупном масштабе, моногидрат I как исходный материал

пример	Тип мельницы	температура	Давление инжектора	Давление при помоле [бар]	Производительность	PSD	наблюдение
8e	Струйная мельница с ПТФЭ-покрытием	25 °С	5 бар	4,5 бар	22,8 г/мин	X10: 0,7 мкм, X50: 2,1 мкм, X90: 6,1 мкм (сухое измерение, 4 бар)	моногидрат I
8f	Струйная мельница с ПТФЭ-покрытием	65 °С	5 бар	4,0 бар	23-28 г/мин	X10: 0,6 мкм, X50: 2,4 мкм, X90: 6,3 мкм (сухое измерение, 3 бар, N=3)	моногидрат I
8g	Струйная мельница VA (нержавею щая сталь)	25 °С	6 бар	4,5 бар	8,5 г/мин	X10: 0,5 мкм, X50: 1,8 мкм, X90: 3,9 мкм (сухое измерение, 3 бар)	моногидрат I

Все измерения, приведенные в таблицах выше, были сделаны посредством лазерной дифракции с сухой дисперсией с использованием сжатого воздуха. Измерение в водной суспензии с поверхностно-активными веществами может привести к получению меньших размеров частиц (от x90 вплоть до на 1 мкм меньших).

В сравнении с этим, моногидрат I формулы (I-M-I) был стабилен в этих условиях микронизации. (смотрите таблицу 16с, пример 8e)

РПД: моногидратная форма I; смотрите Фиг. 44

С - ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

С-1 Сухие порошковые препараты для ингаляции

Соединения в соответствии с изобретением, например, моногидрат I формулы (I-M-I) (пример 4) или моногидрат II формулы (I-M-II) (пример 2), составляли и изготавливали в виде фармацевтических сухих порошковых препаратов в соответствии со следующим производственным описанием. Этот способ применим для конечных продуктов, для каждого из типовых вариантов осуществления или сравнительного примера (4-44), если это применимо, описаны этапы, отличающиеся от соответствующих производственных этапов:

Процесс производства

Этап 1: Часть мелкодисперсной лактозы взвешивали и помещали между двумя слоями крупнодисперсной лактозы перед тем, как начать смешивание.

Этап 2: Смешивание предварительной смеси лактозы проводили в течение 2×20 минут при 32 об/мин. Предварительную смесь лактозы просеивали через 500 мкм сито между циклами.

Этап 3: активный ингредиент, например, моногидрат I формулы (I-M-I), пример 4, или моногидрат II формулы (I-M-II), пример 2, микронизированный, просеивали через 500 мкм сито и добавляли в предварительную смесь лактозы. Перед началом циклов смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали с 10 слоями предварительной смеси лактозы и 9 слоями активного ингредиента, 6 слоями предварительной смеси лактозы и 5 слоями активного ингредиента, например, моногидрата I формулы (I-M-I), пример 4, или моногидрата II формулы (I-M-II), пример 2, между ними, или 2 слоями предварительной смеси лактозы и 1 слоем активного ингредиента (пр. 4) между ними, предпочтительно 6/5 слоями перед началом смешивания.

Этап 4: Компоненты смешивали циклами в барабанном смесителе. Каждый цикл проводили при 32 об/мин в течение 30 мин с паузой в 10 минут между циклами смешивания. При необходимости (например, при наличии видимых агломератов) смесь можно просеивать между циклами смешивания, соответственно.

Этап 5: Смесь оставляли отстаиваться при комнатной температуре (15-25 °C) и относительной влажности 35-65% в контейнере из нержавеющей стали в течение по меньшей мере 48 ч.

Этап 6: С помощью машины для наполнения капсул (например, MG2 Flexalab) капсулы наполняли смесью с необходимой массой содержимого.

Сухие порошковые смеси для ингаляции:

Таблица 17: композиция (содержание лактозы/соотношение) типовых вариантов осуществления 1-3 (содержащих пр. 4)

	Типовой вариант осуществления 1	Типовой вариант осуществления 2	Типовой вариант осуществления 3
Концентрация АФИ и размер партии	0,75% активного ингредиента, 300 г	3% активного ингредиента, 300 г	10% активного ингредиента, 300 г

	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
активный ингредиент: моногидрат I, пример 4*	2,25	0,75%	9,00	3%	30,00	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	282,75	94,25%	276,00	92%	255,00	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	15,00	5%	15,00	5%	15,00	5%
Всего	300,00		300,00		300,00	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		99% (2,1%)		102% (2,2%)		102% (4,4%)
Содержание мелких частиц LH 300 в смеси лактозы **		5,0%		5,2%		5,6%
Соотношение Активный ингредиент: LH 100		1 : 126		1 : 31		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: LH 300*		1 : 6,7		1 : 1,67		1 : 0,5

* используемый как моногидрат I.

**соотношение мелкодисперсной лактозы (LH 300) и крупнодисперсной лактозы (LH 100) немного варьируется, так как по практическим соображениям фактическое количество мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси поддерживают постоянным, а варьирующиеся количества АФИ (соединение 1) корректируют уменьшением содержания крупнодисперсной лактозы LH 100. Процентное содержание мелкодисперсной лактозы (LH 300) является постоянным во всех составах, соотношение активного ингредиента и части мелкодисперсной лактозы и части крупнодисперсной лактозы варьируется в указанных диапазонах.

Для ингаляционных лекарственных продуктов важно гарантировать однородность лекарственного вещества с определенным размером частиц < 5 мкм, чтобы обеспечить доставку в глубокие отделы легких. Этого технического требования можно достичь путем микронизации частиц лекарственного вещества.

Соответствующие характеристики распределения частиц активного ингредиента по размерам для достижения этого требования были установлены, как указано в таблице 18.

Распределение частиц по размерам для активного ингредиента (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), пример 4, в соответствии с изобретением определяют, как указано в таблице 18 ниже.

Таблица 18: Распределение частиц по размерам для примера 4

Верхний предел размера частиц X90	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X50	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X10	макс. 1 мкм

Лактозу для ингаляций используют в соответствии с изобретением в разных диапазонах размеров частиц и с разными характеристиками.

Крупнодисперсная лактоза в соответствии с настоящим изобретением представляет собой просеянный кристаллический моногидрат α -лактозы с низким содержанием мелких частиц (например, коммерчески доступный как Lactohale® 100).

Разновидностью среднедисперсной лактозы является измельченная Lactohale® 200, которая уже содержит значительное количество мелких частиц лактозы, которую можно в сущности подгонять для клиентов до необходимого размера частиц и содержания мелких частиц.

Дополнительной отличной крупнодисперсной лактозой является Lactohale® 206, измельченная α -лактоза с тщательно контролируемым размером частиц без каких-либо мелких частиц.

Мелкодисперсная лактоза в соответствии с настоящим изобретением представляет собой микронизированный кристаллический моногидрат α -лактозы с небольшим размером частиц («мелкие частицы лактозы») $X90 \leq 10$ мкм (например, коммерчески доступный как Lactohale® 300). Также можно выбрать микронизированную лактозу в соответствии с изобретением с аналогичными свойствами и размером частиц, например, Meggle Inhalac® 500.

Другим мелкодисперсным материалом на основе лактозы является Lactohale 230®, моногидрат α -лактозы с небольшим размером частиц, $X90 < 30$ мкм, измельченный, с частицами разной формы;

Распределение частиц по размерам для лактозы для ингаляций в соответствии с изобретением (например, Lactohale® 100, Lactohale® 300 и другие) определено ниже в таблице 19.

Таблица 19: Распределение частиц по размерам для компонентов лактозного носителя

	Крупнодисперсная лактоза	Мелкодисперсная лактоза
--	--------------------------	-------------------------

	Lactohale® 100	Lactohale® 300
Верхний предел размера частиц X90	200-250 мкм	≤ 10 мкм
Средний размер частиц X50	125-145 мкм	≤ 5 мкм
Нижний предел размера частиц X10	45-65 мкм	не определено
	Lactohale® 200*	
Верхний предел размера частиц X90	120-160 мкм	
Средний размер частиц X50	50-100 мкм	
Нижний предел размера частиц X10	5-15 мкм	
	Lactohale® 206**	Lactohale® 230***
Верхний предел размера частиц X90	115-170 мкм	< 30 мкм
Средний размер частиц X50	75-95 мкм	< 10 мкм
Нижний предел размера частиц X10	20-50 мкм	1,0-3,0 мкм

* для сравнительного примера 20 и типовых вариантов осуществления 34-35

** для типовых вариантов осуществления 39-44

*** для типовых вариантов осуществления 36-38 и 42-44

Качество смесей оценивали путем измерения в анализе смеси и однородности, как описано в разделе D.3.

В качестве требований к качеству смеси в соответствии с настоящим изобретением должны соответствовать следующим критериям:

анализ смеси 90-110%, предпочтительно 95-105% (в % содержания активного ингредиента)

и однородность смеси с ОСО (= относительное стандартное отклонение для n=10 образцов) НБЧ (= не более чем) 10%, предпочтительно 7,5%, более предпочтительно 5%.

Сухие порошковые смеси в капсулах (готовый состав для ингаляций):

Сухие порошковые смеси, содержащие активный ингредиент: (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I (пример 4), микронизированный, а также компоненты лактозного носителя: мелкодисперсную лактозу и крупнодисперсную лактозу, помещали в

твердые капсулы (гидроксипропилметилцеллюлоза=гипромеллоза=ГПМЦ, например, размера 3) или альтернативные капсулы, сделанные из твердого желатина или других подходящих материалов.

В зависимости от массы наполнителя и концентрации активного ингредиента можно получать разную номинальную дозу. Типовые композиции для капсул с разными номинальными дозами примера 4 (моногидрат I) приведены в таблице ниже. Конечные продукты (сухие порошковые композиции в твердых гелевых капсулах) оценивали в отношении их соответствующей аэрозольной эффективности (см. таблицу 20).

Таблица 20: аэрозольная эффективность типовых вариантов осуществления 1-3

	Типовой вариант осуществления 1	Типовой вариант осуществления 2	Типовой вариант осуществления 3
Номинальная доза	120 мкг	480 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в порошковой смеси	0,75%	3%	10%
Масса содержимого	16 мг	16 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)	71 мкг	316 мкг	705 мкг
ДД (% от номинального значения)	59%	66%	71%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	32 мкг	128 мкг	258 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	27%	27%	26%
ФМЧ (% от ДД)	45%	41%	37%

Аэрозольная эффективность включает параметры, такие как доставляемая доза (ДД), доза мелких частиц (= ДМЧ) и фракция мелких частиц (= ФМЧ). ДД измеряли в соответствии со способом D.1, дозу мелких частиц (= ДМЧ) и фракцию мелких частиц (= ФМЧ) измеряли в соответствии со способом D.2 (аэродинамическое распределение частиц по размерам).

В качестве требований к качеству сухие порошковые смеси в капсулах в соответствии с настоящим изобретением должны соответствовать следующим критериям:

ФМЧ (% от номинальной дозы активного ингредиента, < 4,5 мкм) \geq 20% и

ФМЧ (% от ДД активного ингредиента < 4,5 мкм) \geq 30% активного ингредиента

Как показано в таблице выше, типовые варианты осуществления 1-3 демонстрируют превосходную аэрозольную эффективность и соответствующую однородность смеси, а также хорошую химическую стабильность (смотрите данные по стабильности).

Сравнительные примеры и дополнительные типовые варианты осуществления

изобретения

Также изготавливали сухие порошковые смеси с (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидратом II формулы (I-M-II) в физической форме моногидрата II (пример 2), используя частично отличающийся процесс производства (смотрите ниже).

Распределение частиц по размерам для активного ингредиента (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II формулы (I-M-II), пример 2, в соответствии с изобретением определяют, как указано в таблице 21 ниже.

Таблица 21: Распределение частиц по размерам для примера 2

Верхний предел размера частиц X90	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X50	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X10	макс. 1 мкм

Типовые варианты осуществления 4-6 обобщены ниже в таблице.

Таблица 22: композиция (содержание лактозы) типовых вариантов осуществления 4-6, содержащих пример 2

	Типовой вариант осуществления 4		Типовой вариант осуществления 5		Типовой вариант осуществления 6	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Концентрация АФИ и размер партии	(0,75% активного ингредиента, 300 г)		(3% активного ингредиента, 300 г)		(10% активного ингредиента, 300 г)	
Активный ингредиент: (пример 2)*	3,75	0,75%	9,00	3%	20,00	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	471,25	94,25%	276,00	92%	170,00	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	25,00	5%	15,00	5%	10,00	5%
Всего	500,00		300,00		200,00	
Однородность смеси		96%		98%		103%
Анализ (% ОСО)		(1,5%)		(0,8%)		(4,4%)
Содержание мелких частиц LH 300 в смеси		5,0%		5,2%		5,6%

лактозы **						
Соотношение Активный ингредиент: LH 100**		1 : 126		1 : 31		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: LH 300**		1 : 6,7		1 : 1,67		1 : 0,5

* используемый как моногидрат II

** соотношение мелкодисперсной лактозы (LH 300) и крупнодисперсной лактозы (LH 100) объясняется в разделе для типовых вариантов осуществления 1-3 в соответствии с изобретением.

Процесс производства типовых вариантов осуществления 4-6 отличается на этапах 2, 3 и 4

Этап 2: Смешивание предварительной смеси лактозы проводили в течение 2×20 минут при 67 об/мин (72 об/мин для смеси низкой силы типового варианта осуществления 4). Предварительную смесь лактозы просеивали через 500 мкг сито между циклами.

Этап 3: активный ингредиент: моногидрат II, пример 2, микронизированный, добавляли в предварительную смесь лактозы без просеивания. Перед началом циклов смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 4 слоев предварительной смеси лактозы и 3 слоев активного ингредиента (пример 2, моногидрат II, соединение 1) между ними.

Этап 4: Слоистую смесь просеивали через 500 мкм сито перед началом первого цикла смешивания. Компоненты смешивали 3 циклами в барабанном смесителе. Каждый цикл проводили при 67 об/мин (72 об/мин для смеси низкой силы типового варианта осуществления 4) в течение 30 минут и просеивали через 500 мкм сито между циклами смешивания.

Были получены следующие результаты по наполненным капсулам типовых вариантов осуществления 4-6.

Таблица 23: Аэрозольная эффективность сравнительных примеров 4-6

	Типовой вариант осуществления 4.1+4.2 (низкая/высокая степень наполнения порошком)		Типовой вариант осуществления 5	Типовой вариант осуществления 6
Номинальная доза	60 мкг	120 мкг	480 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента,	0,75%	0,75%	3%	10%

примера 2, в порошковой смеси				
Масса содержимого	8 мг	16 мг	16 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)	30 мкг	82 мкг	316 мкг	671 мкг
ДД (% от номинального значения)	50%	68%	66%	67%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	12 мкг	31 мкг	126 мкг	242 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	20%	26%	26%	24%
ФМЧ (% от ДД)	40%	38%	40%	36%

Результаты для типовых вариантов осуществления 4-6 показывают, что такую же благоприятную аэрозольную эффективность можно обеспечить, используя (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата II формулы (I-M-II), пример 2, для составления сухих порошковых смесей в соответствии с изобретением.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), пример 4, в качестве активного ингредиента и используя частично отличающийся процесс производства.

Полученные в результате сравнительные примеры 7-9 обобщены ниже в таблице 24.

Таблица 24: композиция (содержание лактозы) сравнительных примеров 7-9, содержащих пример 4

	Сравнительный пример 7		Сравнительный пример 8		Сравнительный пример 9	
Концентрация АФИ и размер партии	(0,75% активного ингредиента, 20 г)		(3% активного ингредиента, 20 г)		(10% активного ингредиента, 300 г)	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Активный	0,15	0,75%	0,6	3%	30,00	10%

ингредиент: пример 4*						
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	18,85	94,25%	18,4	92%	255,00	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	1,0	5%	1,0	5%	15,00	5%
Всего	20,0		20,0		300,00	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		97% (2,4%)		102% (5,7%)		96% (1,5%)
Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы**		5,0%		5,2%		5,6%
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 100**		1 : 126		1 : 30		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 300**		1 : 6,7		1 : 1,67		1 : 0,5

* используемый как моногидрат I

** соотношение мелкодисперсной лактозы (ЛН 300) и крупнодисперсной лактозы (ЛН 100) объясняется в разделе для типовых вариантов осуществления в соответствии с изобретением.

Процесс производства сравнительных примеров 7-9 отличается на этапе 4.

Этап 4: Компоненты смешивали за 3 цикла в барабанном смесителе. Каждый цикл проводили при 32 об/мин в течение 30 минут. Смесь просеивали через 500 мкм сито между циклами. Паузы между циклами не использовали.

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул сравнительных примеров 7-9 обобщены в таблице 25.

Таблица 25: аэрозольная эффективность сравнительных примеров 7-9

	Сравнительный	Сравнительный	Сравнительный
--	---------------	---------------	---------------

	пример 7	пример 8	пример 9
Номинальная доза	120 мкг	480 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в порошковой смеси	0,75%	3%	10%
Масса содержимого	16 мг	16 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)	64 мкг*	264 мкг*	585 мкг
ДД (% от номинального значения)	53%	55%	58%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	16 мкг	62 мкг	163 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	13%	13%	16%
ФМЧ (% от ДД)	25%	23%	28%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Результаты для аэрозольной эффективности с использованием (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), пример 4, не отвечали критериям качества.

Небольшой размер партии (20 г) этих пробных партий, а также низкая концентрация лекарственного вещества в смеси (0,75% и 3%) могли потенциально привести к появлению мелких частиц активного ингредиента на поверхностях производственного оборудования. Кроме того, с уменьшением концентрации активного вещества в порошковой смеси поверхностная адгезия в наполненной порошком капсуле имеет неблагоприятный эффект на дозу и фракцию мелких частиц из-за более высоких относительных потерь активного ингредиента. Как наблюдали в случае сравнительного примера 9, при большем объеме партии (300 г), а также при более высокой концентрации препарата (10%) аэрозольная эффективность улучшается, но все еще остается ниже целевой. То же самое наблюдали и для сравнительных примеров 23 (1-4), которые были приготовлены из той же партии АФИ. Возможное объяснение может заключаться в специфических характеристиках использованной партии, например, адгезивных или когезивных свойствах, приводящих к агломерации или адсорбционным потерям. Это может быть вызвано тем, что партия имела сравнительно высокое остаточное содержание ацетона (примерно 10-кратное), чего не наблюдалось в других партиях АФИ.

Кроме того, процесс, используемый для изготовления сравнительных вариантов осуществления 7-9, отличался от процедуры, используемой для всех других вариантов осуществления (за исключением сравнительных вариантов осуществления 23.1-4): просеивание между циклами смешивания и отсутствие паузы между циклами смешивания.

Аэрозольная эффективность продукта, изготовленного из этой партии АФИ, впоследствии может быть улучшена путем внесения изменений в технологический процесс с исключением этапов просеивания между циклами смешивания (типовой вариант осуществления 11).

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси с (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидратом I формулы (I-M-I), пример 4, но используя частично отличающийся процесс производства.

Композиции типовых вариантов осуществления 10 и 11 обобщены ниже в таблице 26.

Таблица 26: композиция (содержание лактозы) типовых вариантов осуществления 10-11, содержащих пример 4

	Типовой вариант осуществления 10		Типовой вариант осуществления 11	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Концентрация АФИ и размер партии	Смесь высокой силы (10% активного ингредиента, 20 г)		Смесь высокой силы (10% активного ингредиента, 20 г)	
Активный ингредиент, пример 4*	2,0	10%	2,0	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	17,0	85%	17,0	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	1,0	5%	1,0	5%
Всего	20,0		20,0	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		102% (2,8%)		100% (4,0%)
Содержание мелких частиц LH 300 в смеси лактозы **		5,5%		5,5%
Соотношение Активный		1 : 8,5		1 : 8,5

ингредиент: LH 100**				
Соотношение Активный ингредиент: LH 300**		1 : 0,5		1 : 0,5

* используемый как моногидрат I

** соотношение мелкодисперсной лактозы (LH 300) и крупнодисперсной лактозы (LH 100) объясняется в разделе для типовых вариантов осуществления в соответствии с изобретением.

Процесс производства типовых вариантов осуществления 10-11 отличается от типовых вариантов осуществления 1-3 на этапе 3 и 4.

Этап 3: моногидрат I формулы (I-M-I), пример 4, микронизированный, просеивали через 500 мкм сито и добавляли в предварительную смесь лактозы. Перед началом циклов смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 6 слоев предварительной смеси лактозы и 5 слоев активного ингредиента (пример 4) между ними. Использовали 5% избыток моногидрата I формулы (I-M-I), пример 4, микронизированный (типовой вариант осуществления 10)

Этап 4: Компоненты смешивали циклами в барабанном смесителе. Каждый цикл проводили при 32 об/мин в течение 30 минут. Смесь просеивали через 500 мкм сито между циклами (типовой вариант осуществления 10). Для типового варианта осуществления 11 просеивание между циклами смешивания не проводили. Между циклами смешивания не делали паузу (типовой вариант осуществления 10 и 11).

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул типовых вариантов осуществления 10-11 обобщены в таблице 27.

Таблица 27: аэрозольная эффективность для наполненных капсул типовых вариантов осуществления 10-11

	Типовой вариант осуществления 10	Типовой вариант осуществления 11
Номинальная доза	1000 мкг	1000 мкг
Концентрация порошковой смеси	10%	10%
Масса содержимого	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)	636 мкг*	567* мкг
ДД (% от номинального значения)	64%	57%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм	190 мкг	290 мкг

(ДМЧ)		
ФМЧ (% от номинального значения)	19%	29%
ФМЧ (% от ДД)	30%	51%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Результаты по аэрозольной эффективности без учета этапов просеивания были значительно лучше по сравнению с предыдущим стандартным процессом с этапами просеивания между циклами смешивания (как показано в сравнительных примерах 7-8). ДМЧ в % от номинального значения и % от ДД значительно увеличились по сравнению с процессом, включающим просеивание смеси между циклами смешивания. Кроме того, отсутствие этапов просеивания не нарушило однородность смеси. Это удивительно, поскольку ожидалось, что просеивание приведет к улучшению однородности смеси. Не только ОС просеянной смеси (типовой вариант осуществления 10) после смешивания в течение 30 минут (ОСО=8,7% до и 8,5% после просеивания, соответственно) была на более высоком уровне, но и ОС (% ОСО) была на одинаковом уровне между просеянными и непросеянными смесями на финальном этапе смешивания (90 мин плюс 48 ч паузы).

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси с (5R)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидратом II (сравнительный пример 14), микронизированный активный ингредиент, используя частично отличающийся процесс производства.

Это исследование проводили, чтобы изучить влияние содержания мелких частиц лактозы на однородность смеси и аэрозольную эффективность.

Соответствующие композиции сравнительного примера 12 (отсутствие мелкодисперсной лактозы) и типовых вариантов осуществления 13-15 обобщены ниже в таблице 28.

Таблица 28: композиции сравнительного примера 12 и типовых вариантов осуществления 13-15, содержащих сравнительный пример 14

	Сравнительный пример 12		Типовой вариант осуществления 13		Типовой вариант осуществления 14		Типовой вариант осуществления 15	
	Количество во (г)	Количество во (%)	Количество во (г)	Количество во (%)	Количество во (г)	Количество во (%)	Количество во (г)	Количество во (%)
Концентрация АФИ и размер партии	(0,75% активного ингредиента, 50 г)		(0,75% активного ингредиента, 50 г)		(0,75% активного ингредиента, 50 г)		(0,75% активного ингредиента, 50 г)	
Активный ингредиент, сравнительный	0,375	0,75%	0,375	0,75%	0,375	0,75%	0,375	0,75%

й пример 14*									
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)		49,625	99,25%	47,125	94,25%	45,875	91,75%	44,625	89,25%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)			0%	2,5	5%	3,75	7,5%	5,0	10,0%
Всего		50,0		50,0		50,0		50,0	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)	30 мин		96% (1,0%)		93% (5,8%)		89% (1,6%)		92% (8,2%)
	60 мин		92% (0,6%)		91% (4,6%)		93% (5,0%)		92% (4,1%)
	90 мин		92% (1,4%)		89% (5,6%)		96% (9,2%)		92% (1,7%)
	120 мин		95% (11,6%)		92% (1,6%)		93% (10,3%)		96% (10,0%)
	Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы			0,0%		5,0%		7,6%	
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 100			1 : 132		1 : 126		1 : 122		1 : 119
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 300					1 : 6,6		1 : 10		1 : 13

* используемый как моногидрат II

Процесс производства сравнительного примера 12 и типовых вариантов осуществления 13-15 отличается от типовых вариантов осуществления 1-3 на этапах 1-6.

Этап 1: Части мелко- и крупнодисперсной лактозы взвешивали в сосуд, просеивали и переносили в смесительный контейнер смесителя.

Этап 2: Смешивание предварительной смеси лактозы не проводили.

Этап 3: R-энантиомер моногидрата II (сравнительный пример 14), микронизированный, добавляли в предварительно взвешенную и просеянную лактозу. Перед началом смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 4 слоев предварительной смеси лактозы и 3 слоев активного ингредиента (R-энантиомер моногидрата II; сравнительный пример 14) между ними.

Этап 4: Компоненты смешивали циклами в барабанном смесителе. Каждый цикл (всего 4 цикла) проводили при 72 об/мин в течение 30 минут. Смесь просеивали через 500 мкм сито между циклами. Использовали паузы между циклами.

Этап 5: Период покоя конечной смеси отсутствовал.

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Аэрозольная эффективность наполненных капсул для сравнительного примера 12 и типовых вариантов осуществления 13-15 приведена ниже в таблице 29.

Таблица 29: Аэрозольная эффективность наполненных капсул для сравнительного примера 12 и типовых вариантов осуществления 13-15

	Сравнительный пример 12	Типовой вариант осуществления 13	Типовой вариант осуществления 14	Типовой вариант осуществления 15
Номинальная доза	75 мкг	75 мкг	75 мкг	75 мкг
Концентрация порошковой смеси	0,75%	0,75%	0,75%	0,75%
Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)	41 мкг*	38 мкг*	38 мкг*	39 мкг*
ДД (% от номинального значения)	55%	51%	51%	52%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	8 мкг	19 мкг	19 мкг	20 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	11%	25%	25%	27%
ФМЧ (% от ДД)	20%	50%	50%	51%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Вышеприведенные результаты показывают, что в случае, когда композиция не содержит мелкодисперсную лактозу (смотрите сравнительный пример 12), фракция мелких частиц по отношению к номинальной дозе и доставляемой дозе снижается и уступает типовым вариантам осуществления 13-15. ДМЧ и ФМЧ значительно выше для всех

изготовленных вариантов независимо от содержания мелких частиц лактозы (5%, 7,5% или 10%). Было удивительным, что результаты для разных количеств мелких частиц лактозы являются практически одинаковыми. Следовательно, было показано, что порошковые смеси и составы в соответствии с настоящим изобретением могут иметь разное содержание мелкодисперсной лактозы без ухудшения аэрозольной эффективности. Результаты по однородности смесей в большинстве показывают, что при увеличении времени смешивания явное повышение ОС отсутствует. Наоборот, при времени более 90 мин наблюдается другое снижение однородности за исключением состава, содержащего 5% мелких частиц лактозы.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси с (5R)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидратом II (сравнительный пример 14) в качестве активного ингредиента, используя частично отличающийся процесс производства.

Это исследование проводили для изучения влияния времени смешивания на однородность и аэрозольную эффективность конечных капсул при более крупных масштабах изготовления смесей.

Композиции сравнительного примера 16 и типовых вариантов осуществления 17-19 обобщены ниже в таблице 30.

Таблица 30: Композиции сравнительного примера 16 и типовых вариантов осуществления 17-19 и соответствующие значения однородности смесей для разных времен смешивания

	Сравнительный пример 16		Типовой вариант осуществления 17		Типовой вариант осуществления 18		Типовой вариант осуществления 19	
Концентрация АФИ и размер партии	(0,75% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 50 г)		(0,75% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Активный ингредиент (сравнительный пример 14)*	1,5	0,75%	5,0	10%	1,5	0,75%	20,0	10%
Крупнодисперсная лактоза	188,5	94,25%	42,5	85%	188,5	94,25%	170,0	85%

(Lactohale 100)									
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)		10,0	5%	2,5	5%	10,0	5%	10,0	5%
Всего		200,0		50,0		200,0		200,0	
Однородность смеси	30 мин		84% (2,8%)		103% (6,7%)		93% (3,2%)		105% (7,2%)
	60 мин		81% (3,2%)		100% (9,8%)		95% (3,2%)		102% (9,4%)
	90 мин		91% (3,7%)		96% (5,4%)		93% (1,8%)		98% (0,6%)
	120 мин		--- (---)		94% (4,4%)		96% (9,3%)		97% (1,5%)
Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы			5,3%		5,9%		5,3%		5,9%
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 100			1 : 126		1 : 8,5		1 : 126		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 300			1 : 6,7		1 : 0,5		1 : 6,7		1 : 0,5

* используемый как моногидрат II

Процесс производства сравнительного примера 16 и типовых вариантов осуществления 17-19 отличается от типовых вариантов осуществления 1-3 на всех этапах 1-6.

Этап 1: Части мелко- и крупнодисперсной лактозы взвешивали в сосуд, просеивали и переносили в смесительный контейнер смесителя.

Этап 2: Смешивание предварительной смеси лактозы не проводили.

Этап 3: сравнительный пример 14, микронизированный, добавляли в предварительно взвешенную и просеянную лактозу. Перед началом смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 4 слоев предварительной смеси лактозы и 3 слоев активного ингредиента (активный ингредиент,

сравнительный пример 14) между ними.

Этап 4: Компоненты смешивали циклами в барабанном смесителе. Каждый цикл (всего 4 цикла) проводили при 72 об/мин в течение 30 минут. Для сравнительного примера 16 и типового варианта осуществления 17 использовали стеклянный сосуд. Для типового варианта осуществления 18 и 19 использовали сосуд из нержавеющей стали. Смесь просеивали через 500 мкм сито между циклами. Использовали паузы между циклами.

Этап 5: Период покоя конечной смеси отсутствовал.

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Аэрозольная эффективность наполненных капсул для сравнительного примера 16 и типовых вариантов осуществления 17-19 приведена ниже в таблице 31.

Таблица 31: Аэрозольная эффективность наполненных капсул для сравнительного примера 16 и типовых вариантов осуществления 17-19

	Сравнительный пример 16	Типовой вариант осуществления 17	Типовой вариант осуществления 18	Типовой вариант осуществления 19
Номинальная доза (капсула)	75 мкг	1000 мкг	75 мкг	1000 мкг
Концентрация порошковой смеси	0,75%	10%	0,75%	10%
Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг
Результаты после 30 мин времени смешивания				
Доставляемая доза (ДД)	23 мкг*	546 мкг*	34 мкг*	674 мкг*
ДД (% от номинального значения)	31%	55%	45%	67%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	9 мкг	301 мкг	17 мкг	411 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	12%	30%	23%	41%
ФМЧ (% от ДД)	39%	55%	50%	61%
Результаты после 60 мин времени смешивания				
Доставляемая доза (ДД)	25 мкг*	526 мкг*	33 мкг*	581 мкг*
ДД (% от номинального значения)	33%	53%	44%	58%

Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	9 мкг	189 мкг	17 мкг	311 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	12%	19%	22%	31%
ФМЧ (% от ДД)	38%	36%	51%	53%
Результаты после 90 мин времени смешивания				
Доставляемая доза (ДД)	29 мкг*	467 мкг*	32 мкг*	---
ДД (% от номинального значения)	39%	47%	42%	---
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	12 мкг	210 мкг	16 мкг	---
ФМЧ (% от номинального значения)	16%	21%	21%	---
ФМЧ (% от ДД)	42%	45%	50%	---
Результаты после 120 мин времени смешивания				
Доставляемая доза (ДД)	---	551 мкг*	34 мкг*	534 мкг*
ДД (% от номинального значения)	---	55%	45%	53%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	---	261 мкг	16 мкг	284 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	---	26%	22%	28%
ФМЧ (% от ДД)	---	47%	48%	53%

*определено по суммарному извлечению в NGI

--- не исследовано в этот момент времени.

Из результатов, приведенных в таблице выше, явно видно, что время смешивания смеси влияет на качество смеси, т. е. на ее однородность. В общем случае однородность смеси улучшается с увеличением времени смешивания, а оптимум наблюдается в основном при времени более 90 минут. Сравнительный пример 16 демонстрировал низкие аналитические значения на протяжении всего времени смешивания, а также в большинстве не достиг целевых показателей % ДМЧ/ФМЧ. В данном случае, по-видимому, природа смесительного сосуда (= стекло) способствовала плохой однородности и, как следствие, низкой аэрозольной эффективности (в конечном итоге в смесительном сосуде осталось мелкодисперсное содержимое АФИ).

Снижение ОС (увеличение % ОСО), однако, иногда наблюдается при увеличении времени смешивания, что является неожиданным результатом. Кроме того, аэрозольная эффективность (ДМЧ, ФМЧ) практически не зависит от времени смешивания. Результаты смешивания сухих порошков в стеклянном сосуде и в сосуде из нержавеющей стали значительно отличаются. Результаты смешивания порошков в контейнере из нержавеющей стали (типовые варианты осуществления 18-19) превосходят результаты, полученные при смешивании порошков в стеклянном сосуде (сравнительный пример 16 и типовой вариант осуществления 17), чего нельзя было ожидать, поскольку оба материала считаются физически и химически инертными.

Также изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси с (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидратом I и II (пример 2 и 4) в качестве активного ингредиента, используя частично отличающийся процесс производства. Целью этих исследований было производство порошковых смесей в более крупных масштабах и с разным содержанием мелких частиц лактозы. Полученные сравнительный пример 20 и типовые варианты осуществления 21 и 22 обобщены ниже в таблице 32.

Таблица 32: композиции сравнительного примера 20 и типовых вариантов осуществления 21 и 22

	Сравнительный пример 20		Типовой вариант осуществления 21		Типовой вариант осуществления 22	
	Смесь средней силы (5% активного ингредиента, 850 г)	Смесь средней силы (5% активного ингредиента, 850 г)	Смесь средней силы (5% активного ингредиента, 1050 г)	Смесь средней силы (5% активного ингредиента, 1050 г)	Смесь средней силы (5% активного ингредиента, 8200 г)	Смесь средней силы (5% активного ингредиента, 8200 г)
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Активный ингредиент (пример 2 для сравнительного примера 20 /пример 4 для вариантов осуществления 21+22)*	44,5	5%	52,5	5%	410,0	5%
Крупнодисперсная лактоза	---	---	945,0	90%	7380,0	90%

(Lactohale 100)						
Измельченная крупнодисперсная лактоза (Lactohale 200)	635,5	75%	---	---	---	---
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	170,0	20%	52,5	5%	410,0	5%
Всего	850,0		1050,0		8200,0	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		69,3% (21,8%)		95,9% (3,2%)		106,6% (6,0%)
Повторная обработка для однородности смеси**		48,9% (10,1%)		---		---
Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы		21,1%		5,3%		5,3%
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 100/ЛН200		1 : 14		1 : 18		1 : 18
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 300		1 : 3,8		1 : 1		1 : 1

* используемый как моногидрат II для сравнительного примера 20 и как I для типовых вариантов осуществления 21 и 22; ** после производственных этапов 7А-7D, смотрите ниже;

Процесс производства сравнительного примера 20 отличался от производства типовых вариантов осуществления 1-3 на этапах 1-5.

Этап 1: Часть мелкодисперсной лактозы и крупнодисперсной лактозы (ЛН200 или ЛН100) взвешивали в смесительный сосуд.

Этап 2: Смешивание предварительной смеси лактозы не проводили. Предварительную смесь лактозы просеивали через 630 мкм сито между циклами.

Этап 3: Активный ингредиент (пример 2 для сравнительного примера 20/пример 4 для вариантов осуществления 21+22), микронизированный, просеивали через 630 мкм сито и добавляли в предварительную смесь лактозы без наслаивания.

Этап 4: Компоненты смешивали за 3 цикла в барабанном смесителе. Каждый цикл проводили при 32 об/мин в течение 20 минут. Смесь просеивали через 630 мкм сито между циклами. Паузы между циклами не использовали.

Этап 5: Смесь не оставляли в покое в течение определенного времени перед отбором образцов и наполнением.

(дополнительный) Стадия 7: Поскольку результаты по однородности были неудовлетворительными, смесь сравнительного примера 20 дополнительно обрабатывали.

7А: Смесь просеивали через 630 мкм сито

7В: Смесь разделяли на две части и затем каждую из них смешивали в течение 60 мин при 67 об/мин

7С: Обе смешанные части просеивали через 630 мкм сито

7D: Обе части объединяли и смешивали еще в течение 30 мин при 67 об/мин

Типовой вариант осуществления 21 изготавливали, используя процесс, применяемый в отношении типовых вариантов осуществления 4-6.

Типовой вариант осуществления 22 изготавливали, используя процесс, применяемый в отношении типовых вариантов осуществления 1-3.

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул сравнительного примера 20 и типовых вариантов осуществления 21-22 обобщены в таблице 33.

Таблица 33: аэрозольная эффективность для наполненных капсул сравнительного примера 20 и типовых вариантов осуществления 21-22

	Сравнительный пример 20	Типовой вариант осуществления 21	Типовой вариант осуществления 22
Номинальная доза	500 мкг	500 мкг	500 мкг
Концентрация порошковой смеси	5%	5%	5%
Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)*	385 мкг	298 мкг	308 мкг
ДД (% от номинального значения)	77%	60%	62%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	171 мкг	101 мкг	122 мкг
ФМЧ (% от номинального)	34%	20%	24%

значения)			
ФМЧ (% от ДД)	44%	34%	40%

* Протестировано с помощью DUSA, ФМЧ (% ДД) рассчитана с этим значением

Результаты по типовым вариантам осуществления 21 и 22 показывают, что сухие порошковые смеси можно изготавливать с помощью установленного процесса также в 5 раз и в 50 раз большем масштабе. Однородность смеси, а также аэрозольная эффективность находятся в необходимых целевых пределах/диапазонах. Сравнительный пример 20 не дал однородной смеси, вероятно из-за высокого содержания мелких частиц лактозы, и образовал очень когезивную смесь. Плохие результаты анализа свидетельствуют о прилипании активного ингредиента к производственному оборудованию. Даже после проведения дополнительного смешивания для достижения приемлемого распределения активного вещества в лактозной смеси однородность остается неудовлетворительной, хотя аэрозольная эффективность смеси, наполняющей капсулы, демонстрирует приемлемые результаты.

Следовательно, было показано, что порошковые смеси и составы в соответствии с настоящим изобретением могут иметь разное содержание мелкодисперсной лактозы в диапазоне от 5% до 10% без ухудшения аэрозольной эффективности (смотрите типовые варианты осуществления 13, 14 и 15). Однако верхний предел в 20% мелкодисперсной лактозы является критическим.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) (пример 4) в качестве активного ингредиента и используя частично отличающийся процесс производства.

Целью этих исследований было изготовление вариантов осуществления изобретения с более высокой концентрацией активного вещества и большим наполнением капсул смесью для реализации более высоких номинальных доз, а также для верификации более высокой дозы в большем масштабе.

Полученные сравнительный пример 23 (1-4) и типовые варианты осуществления 24-26 обобщены ниже в таблице 34.

Таблица 34: композиции сравнительного примера 23 и типовых вариантов осуществления 24-26

	Сравнительный пример 23	Типовой вариант осуществления 24	Типовой вариант осуществления 25	Типовой вариант осуществления 26
Концентрация АФИ и размер партии	(10% активного ингредиента, 20 г)	(20% активного ингредиента, 20 г)	(30% активного ингредиента, 20 г)	(20% активного ингредиента, 290 г)

		Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Активный ингредиент (пример 4)*		2,0	10%	4,0	20%	6,0	30%	58,0	20%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)		17,0	85%	15,0	75%	13,0	65%	217,5	75%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)		1,0	5%	1,0	5%	1,0	5%	14,5	5%
Всего		20,0		20,0		20,0		290,0	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)	30 мин		99% (6,8%)		92% (8,5%)		86% (24,5%)		---
	60 мин		94% (4,3%)		92% (3,2%)		101% (10,8%)		---
	90 мин		97% (3,6%)		95% (2,7%)		101% (12,9%)		94% (3,0%)
	120 мин		97% (4,9%)		93% (3,8%)		93% (6,8%)		---

Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы			5,6%		6,3%		7,1%		6,3%
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 100			1 : 8,5		1 : 3,8		1 : 2,2		1 : 3,8
Соотношение Активный			1 : 0,5		1 : 0,25		1 : 0,17		1 : 0,25

ингредиент:								
LN 300								

* используемый как моногидрат I

Сравнительный пример 23 и типовые варианты осуществления 24-26 изготавливали с помощью процесса, аналогичного используемому для сравнительных примеров 7-9, и из той же партии АФИ, но при этом использовали немного меньшую скорость цикла в 34 об/мин вместо 32 об/мин в течение четырех циклов. Однородность смеси тестировали после каждого цикла. Смесь оставляли в покое на 72 ч после 4 циклов смешивания с последующим дополнительным циклом смешивания, этапом просеивания через 500 мкм сито и конечным тестированием ОС. Капсулы наполняли вручную для тестирования аэрозольной эффективности.

Типовой вариант осуществления 26 изготавливали с помощью того же процесса, который использовали для сравнительных примеров 7-9, однако с проведением циклов при 34 об/мин вместо 32 об/мин и ручным наполнением капсул.

Результаты по аэрозольной эффективности для наполненных капсул сравнительного примера 23 и типовых вариантов осуществления 24-26, имеющих разную массу содержимого для обеспечения номинальных доз, обобщены в таблице 35.

Таблица 35: аэрозольная эффективность для наполненных капсул сравнительного примера 23 и типовых вариантов осуществления 24-26

	Сравнительный пример 23-1	Сравнительный пример 23-2	Сравнительный пример 23-3	Сравнительный пример 23-4
Номинальная доза (капсула)	1000 мкг	2000 мкг	3000 мкг	4000 мкг
Концентрация порошковой смеси	10%	10%	10%	10%
Масса содержимого	10 мг	20 мг	30 мг	40 мг
Доставляемая доза (ДД)	671 мкг	1398 мкг	2238 мкг	2984 мкг
ДД (% от номинального значения)	67%	70%	75%	75%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	168 мкг	293 мкг	475 мкг	604 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	17%	15%	16%	15%
ФМЧ (% от ДД)	25%	21%	21%	20%
	Типовой вариант	Типовой вариант	Типовой вариант	Типовой вариант

	осуществлен ия 24-1	осуществлен ия 24-2	осуществлен ия 25-1	осуществлен ия 25-2
Номинальная доза (капсула)	2000 мкг	6000 мкг	3000 мкг	9000 мкг
Концентрация порошковой смеси	20%	20%	30%	30%
Масса содержимого	10 мг	30 мг	10 мг	30 мг
Доставляемая доза (ДД)	1336 мкг	4756 мкг	2229 мкг	7172 мкг
ДД (% от номинального значения)	67%	79%	74%	80%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	411 мкг	1302 мкг	929 мкг	2805 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	21%	22%	31%	31%
ФМЧ (% от ДД)	31%	27%	42%	39%
	Типовой вариант осуществлен ия 26			
	6000 мкг			
Концентрация порошковой смеси	20%			
Масса содержимого	30 мг			
Доставляемая доза (ДД)	4924 мкг			
ДД (% от номинального значения)	82%			
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	1779 мкг			
ФМЧ (% от номинального значения)	30%			
ФМЧ (% от ДД)	36%			

Как продемонстрировано типовыми вариантами осуществления 24-26, составы в

соответствии с изобретением можно изготавливать с более высоким содержанием препарата выше 10%. Для смесей, содержащих 30% активного вещества, из-за высокого содержания мелких частиц (вследствие высокой микронизированной части АФИ), смешивание однородной смеси невозможно в течение соответствующего времени смешивания. Хотя показатель ОС % ОСО улучшился с течением времени вплоть до 120 минут, он все еще остается на относительно высоком уровне. Неожиданно аэрозольная эффективность не ухудшилась, а наоборот продемонстрировала более высокие показатели ДМЧ/ФМЧ, как и в случае со смесями меньшей силы. Для 10% и 20% смесей была продемонстрирована хорошая однородность смесей при увеличении времени смешивания до 90 мин. Неожиданно было отмечено, что аэрозольная эффективность при различных количествах наполнителя 10% силы существенно не изменилась, хотя можно было ожидать увеличения доставляемой дозы и % ФМЧ из-за более низкой относительной поверхностной адгезии активного ингредиента к стенкам капсул. Поэтому, вероятно, при концентрации АФИ 10% и большей массе наполнителя капсул не происходит существенного изменения аэрозольной эффективности. Все наполнители сравнительного примера 23 не достигли целевых показателей % ФМЧ, что также наблюдалось для сравнительных примеров 7-9, изготовленных из той же партии АФИ и с помощью того же процесса. Одним из факторов может быть небольшой размер исследовательской партии - всего 20 г, где потери в процессе производства и на поверхностях оборудования оказывают большее влияние на содержание мелких частиц АФИ в партии. Влияние размера партии также можно наблюдать при сравнении типовых вариантов осуществления 24-1 и -2, которые имеют более высокую концентрацию АФИ в 20% и все же не значительно превышают целевые показатели эффективности. Кроме того, масштабированная партия типового варианта осуществления 26-1 с такими же композицией и массой наполнения капсул, что и мелкомасштабная партия типового варианта осуществления 24-2, демонстрирует лучшую аэрозольную эффективность, что свидетельствует о влиянии размера производственной партии. В контексте результатов для типовых вариантов осуществления 7-9 неудовлетворительную аэрозольную эффективность дополнительно связали со свойствами партии АФИ (той же, которую использовали для типовых вариантов осуществления 7-9), что привело к неблагоприятным адгезионным или когезионным эффектам в смеси и к потере мелких частиц во время анализа АРЧР. Это может быть вызвано тем, что партия имела сравнительно высокое остаточное содержание ацетона (примерно 10-кратное), чего не наблюдалось в других партиях АФИ.

Масштабированное производство типового варианта осуществления 26 показало, что достаточной однородности смеси и аэрозольной эффективности наполненных капсул можно достичь при 20% смеси активного вещества.

Изготавливали дополнительные варианты осуществления изобретения с различным содержанием мелкодисперсной лактозы, например 2,5% и менее, а также 15% и более.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси с (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидратом I в качестве активного ингредиента, используя частично отличающийся процесс производства.

Это исследование проводили для изучения влияния количества исходных слоев перед началом процесса смешивания и влияния этапов просеивания между циклами смешивания при более крупном масштабе.

Композиции типовых вариантов осуществления 27-30 обобщены ниже в таблице 36.

Таблица 36: Композиции типовых вариантов осуществления 27-30 и соответствующие значения однородности смесей для разных времен смешивания

	Типовой вариант осуществления 27		Типовой вариант осуществления 28		Типовой вариант осуществления 29		Типовой вариант осуществления 30	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Концентрация АФИ и размер партии	(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)	
Активный ингредиент*	20,0	10%	20,0	10%	20,0	10%	20,0	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	170,0	85%	170,0	85%	170,0	85%	170,0	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	10,0	5%	10,0	5%	10,0	5%	10,0	5%
Всего	200,0		200,0		200,0		200,0	
Однородность смеси Анализ (% ОСО) 90 мин		98% (1,5%)		100% (2,0%)		102% (2,4%)		97% (0,9%)
Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы		5,9%		5,9%		5,9%		5,9%

Соотношение Активный ингредиент: LH 100		1 : 8,5		1 : 8,5		1 : 8,5		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: LH 300		1 : 0,5		1 : 0,5		1 : 0,5		1 : 0,5

* используемый как моногидрат I, пр. 4

Процесс производства типовых вариантов осуществления 27-30 отличается от типовых вариантов осуществления 1-3 на этапах 3, 4 и 6.

Этап 3: Перед началом смешивания 2 слоя предварительной смеси лактозы и 1 слой активного ингредиента между ними (типовой вариант осуществления 27) и 10 слоев предварительной смеси лактозы и 9 слоев активного ингредиента между ними (типовой вариант осуществления 28) взвешивали в смесительный сосуд.

Этап 4: Смесь просеивали через 500 мкм сито между циклами (типовой вариант осуществления 30)

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Аэрозольная эффективность наполненных капсул для типовых вариантов осуществления 27-30 приведена ниже в таблице 37.

Таблица 37: Аэрозольная эффективность наполненных капсул для типовых вариантов осуществления 27-30

	Типовой вариант осуществле ния 27	Типовой вариант осуществле ния 28	Типовой вариант осуществле ния 29	Типовой вариант осуществле ния 30
Номинальная доза (капсула)	75 мкг	1000 мкг	75 мкг	1000 мкг
Концентрация порошковой смеси	10%	10%	10%	10%
Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)	556 мкг*	638 мкг*	598 мкг*	630 мкг*
ДД (% от номинального значения)	56%	64%	60%	63%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	317 мкг	348 мкг	333 мкг	341 мкг

ФМЧ (% от номинального значения)	32%	35%	33%	34%
ФМЧ (% от ДД)	57%	55%	56%	54%

*определено по суммарному извлечению в NGI

--- не исследовано в этот момент времени.

Результаты этого исследования, проведенного в клиническом масштабе, показывают, что независимо от количества исходных слоев предварительной смеси и АФИ и независимо от этапов просеивания между циклами смешивания достигается превосходная однородность смеси и аэрозольная эффективность.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), пример 4, в качестве активного ингредиента и используя немного отличающийся процесс производства.

Это исследование проводили, чтобы изучить влияние высокого и низкого содержания мелких частиц лактозы на установленный процесс смешивания и получаемую аэрозольную эффективность.

Полученные в результате типовые варианты осуществления 31-32 и сравнительный пример 33 обобщены ниже в таблице 38.

Таблица 38: Композиция (содержание лактозы) типовых вариантов осуществления 31-32 и сравнительного примера 33

	Типовой вариант осуществления 31		Типовой вариант осуществления 32		Сравнительный пример 33	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Концентрация АФИ и размер партии	(10% активного ингредиента, 50 г)		(10% активного ингредиента, 50 г)		(10% активного ингредиента, 50 г)	
Активный ингредиент: пример 4*	5,0	10%	5,0	10%	5,0	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	44,5	89%	43,75	87,5%	37,5	75%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	0,5	1%	1,25	2,5%	7,5	15%

Всего	50,0		50,0		50,00	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		107% (11,0%)		115% (9,7%)		88% (15,5%)
Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы**		1,1%		2,9%		20,0%
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 100**		1 : 8,9		1 : 8,75		1 : 7,5
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 300**		1 : 0,1		1 : 0,25		1 : 1,5

* используемый как моногидрат I

** соотношение мелкодисперсной лактозы (ЛН 300) и крупнодисперсной лактозы (ЛН 100) объясняется в разделе для типовых вариантов осуществления в соответствии с изобретением.

Процесс производства типовых вариантов осуществления 31-32 и сравнительного примера 33 отличается на этапе 6.

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул типовых вариантов осуществления 31-32 и сравнительного примера 33 обобщены в таблице 39.

Таблица 39: Аэрозольная эффективность типовых вариантов осуществления 31-32 и сравнительного примера 33

	Типовой вариант осуществления 31	Типовой вариант осуществления 32	Сравнительный пример 33
Номинальная доза	1000 мкг	1000 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в порошковой смеси	10%	10%	10%
Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)*	503 мкг	484 мкг	514 мкг
ДД (% от номинального)	50%	48%	51%

значения)			
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	310 мкг	279 мкг	314 мкг
ДМЧ (% ОСО)	9,4%	8,4%	16,0%
ФМЧ (% от номинального значения)	31%	28%	31%
ФМЧ (% от ДД)	62%	60%	65%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Все результаты для аэрозольной эффективности наполненных капсул типовых вариантов осуществления 31-32 и сравнительного примера 33 соответствовали целевым значениям. Однако однородность смеси сравнительного примера, изготовленной с высоким содержанием мелких частиц лактозы (15%), была низкой и превышала целевой показатель, составляя 15,5%. Также вариация (% ОСО) дозы мелких частиц для этого примера была высокой. Поэтому композиции с содержанием мелких частиц лактозы > 15% считаются нецелесообразными, в то время как низкое содержание мелких частиц лактозы до 1%, как ожидается, обеспечит продукт с подходящими свойствами однородности смеси и аэрозольной эффективности.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), пример 4, в качестве активного ингредиента и используя немного отличающийся процесс производства.

Это исследование проводили, чтобы изучить влияние типа крупнодисперсной измельченной лактозы с характерными мелкими частицами (Lactohale 200) с или без содержания дополнительных мелких частиц лактозы (LN300) на установленный процесс смешивания и получаемую аэрозольную эффективность. Это исследование также проводили, чтобы получить данные для сравнения сравнительного примера 20 (смотрите таблицу 32).

Полученные в результате типовые варианты осуществления 34-35 обобщены ниже в таблице 40.

Таблица 40: Композиция (содержание лактозы) типовых вариантов осуществления 34-35

Концентрация АФИ и размер партии	Типовой вариант осуществления 34		Типовой вариант осуществления 35	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
	(10% активного ингредиента, 50 г)		(10% активного ингредиента, 50 г)	

Активный ингредиент: пример 4*	5,0	10%	5,0	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 200)	45,0	90%	42,5	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	0,0	0%	2,5	5%
Всего	50,0		50,0	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		115% (6,7%)		112% (10,5%)
Содержание мелких частиц LH 300 в смеси лактозы		0%		5,0%
Соотношение Активный ингредиент: LH 200**		1 : 9		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: LH 300**		1 : 0		1 : 0,5

* используемый как моногидрат I

Процесс производства типовых вариантов осуществления 34-35 отличается на этапе 6.

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул типовых вариантов осуществления 34-35 обобщены в таблице 41.

Таблица 41: Аэрозольная эффективность сравнительных примеров 34-35

	Типовой вариант осуществления 34	Типовой вариант осуществления 35
Номинальная доза	1000 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в	10%	10%

порошковой смеси		
Масса содержимого	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)*	599 мкг	645 мкг
ДД (% от номинального значения)	60%	65%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	197 мкг	207 мкг
ДМЧ (% ОСО)	8,0%	7,4%
ФМЧ (% от номинального значения)	20%	21%
ФМЧ (% от ДД)	32%	34%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Все результаты для аэрозольной эффективности наполненных капсул типовых вариантов осуществления 34-35 соответствовали целевым значениям. Однородность смеси была приемлемой для обеих смесей. Аэрозольная эффективность лишь немного превышала целевые пределы для % ФМЧ от номинальной и % от доставляемой дозы. Также результаты для этих вариантов осуществления, изготовленных в той же последовательности, что и типовые варианты осуществления 31-32 и сравнительный пример 33, значительно ниже по сравнению с вариантами осуществления с композицией LH100/LH300, что свидетельствует о более низкой сравнительной эффективности крупнодисперсной лактозы LH200 по сравнению с LH100. Добавление 5% мелких частиц LH300 не привело к улучшению результатов ДМЧ/ФМЧ. Как показано сравнительным примером 20, эффективность, возможно, можно повысить за счет увеличения количества мелких частиц лактозы до 20%, но это приведет к недостаточному процессу смешивания и однородности смеси. Было показано, что смеси лактозы с использованием (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), примера 4, в установленном процессе с крупнодисперсной лактозой LH200 с и без LH300 вплоть до 5% все еще приводили к получению приемлемого продукта.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) (пример 4) в качестве активного ингредиента и используя частично отличающийся процесс производства.

Целью этого исследования было изготовление дополнительных вариантов осуществления изобретения с варьирующимся содержанием лактозы в диапазоне 2,5%-7,5%, но с использованием мелкодисперсной лактозы другого качества (Lactohale® 230) с немного большими размерами частиц (смотрите таблицу 6), в то время как качество крупнодисперсной лактозы оставляли постоянным, и отслеживание эффективности

процесса и аэрозоля.

Полученные в результате типовые варианты осуществления 36-38 обобщены ниже в таблице 42.

Таблица 42: Композиции сравнительных примеров 36-38

		Типовой вариант осуществления 36		Типовой вариант осуществления 37		Типовой вариант осуществления 38	
Концентрация АФИ и размер партии		(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)	
		Количество о (г)	Количество о (%)	Количество о (г)	Количество о (%)	Количество о (г)	Количество о (%)
Активный ингредиент (пример 4)*		20,0	10%	20,0	10%	20,0	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)		175,0	87,5%	170,0	85%	165,0	82,5%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 230)		5,0	2,5%	10,0	5%	15,0	7,5%
Всего		200,0		200,0		200,0	
Анализ однородности смеси (% ОСО)	30 мин		110% (9,6%)		100% (8,3%)		104% (5,6%)
	60 мин		111% (5,3%)		100% (3,7%)		109% (5,6%)
	90 мин		106% (6,7%)		103% (4,5%)		112% (9,3%)
	120 мин		103% (10,2%)		--** --		116% (11,7%)
Содержание мелких частиц ЛН 230 в смеси			2,8%		5,6%		8,3%

лактозы					
Соотношение Активный ингредиент: LH 100		1 : 8,75		1 : 8,5	1 : 8,25
Соотношение Активный ингредиент: LH 230		1 : 0,25		1 : 0,5	1 : 0,75

* используемый как моногидрат I

** данные не доступны

Процесс производства типовых вариантов осуществления 34-35 отличается на этапе 6.

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул типовых вариантов осуществления 34-35 обобщены в таблице 43. Аэрозольную эффективность измеряли после 90 минут смешивания, что представляло время смешивания установленного процесса в соответствии с изобретением.

Таблица 43: Аэрозольная эффективность сравнительных примеров 36-38

	Типовой вариант осуществления 36	Типовой вариант осуществления 37	Типовой вариант осуществления 38
Номинальная доза	1000 мкг	1000 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в порошковой смеси	10%	10%	10%
Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)*	490 мкг	496 мкг	642 мкг
ДД (% от номинального значения)	49%	50%	64%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	269 мкг	259 мкг	287 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	27%	26%	29%
ФМЧ (% от ДД)	55%	52%	45%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Все результаты для аэрозольной эффективности наполненных капсул типовых

вариантов осуществления 36-38 соответствовали целевым значениям. Однородность смеси была приемлемой для всех смесей, однако с тенденцией к выходу за рамки целевых значений для высокого содержания мелких частиц (7,5%, типовой вариант осуществления 38) и больших времен смешивания. Увеличение содержания мелких частиц лактозы (LN230) продемонстрировало увеличение общей доставляемой дозы лишь с небольшим уменьшением ДМЧ и, следовательно уменьшением ФКЧ (% ДД). Было показано, что смеси лактозы с использованием (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), примера 4, в установленном процессе с мелкодисперсной лактозой LN230 (с разным распределением частиц по размерам по сравнению с микронизированными мелкими частицами лактозы LN300) приводят к получению приемлемого продукта и приемлемой пригодности для производства.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) (пример 4) в качестве активного ингредиента и используя частично отличающийся процесс производства.

Целью этого исследования было изготовление дополнительных вариантов осуществления изобретения с альтернативным продуктом крупнодисперсной лактозы (Lactohale® 206, имеющим немного меньший размер частиц, чем Lactohale®100, смотрите таблицу 6) в диапазоне содержания мелких частиц 2,5%-7,5% в соответствии с изобретением (LN300®) и отслеживание эффективности процесса и аэрозоля.

Полученные в результате типовые варианты осуществления 39-41 обобщены ниже в таблице 44.

Таблица 44: Композиции сравнительных примеров 39-41

	Типовой вариант осуществления 39		Типовой вариант осуществления 40		Типовой вариант осуществления 41	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Концентрация АФИ и размер партии	(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)	
Активный ингредиент (пример 4)*	20,0	10%	20,0	10%	20,0	10%

Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 206)	175,0	87,5%	170,0	85%	165,0	82,5%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	5,0	2,5%	10,0	5%	15,0	7,5%
Всего	200,0		200,0		200,0	
Анализ однородности смеси (% ОСО)	30 мин		109% (9,2%)		117% (18,2%)	107% (14,7%)
	60 мин		107% (11,9%)		104% (17,2%)	98% (7,8%)
	90 мин		108% (15,5%)		104% (6,7%)	115% (19,4%)
	120 мин		101% (5,5%)		112% (11,7%)	118% (7,7%)
Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы		2,8%		5,6%		8,3%
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 206		1 : 8,75		1 : 8,5		1 : 8,25
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 300		1 : 0,25		1 : 0,5		1 : 0,75

* используемый как моногидрат I

** данные не доступны

Процесс производства типовых вариантов осуществления 39-41 отличается на этапе 6.

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул типовых вариантов осуществления 39-41 обобщены в таблице 45. Аэрозольную эффективность измеряли после 90 минут смешивания, что представляло время смешивания установленного процесса в соответствии с изобретением.

Таблица 45: Аэрозольная эффективность сравнительных примеров 39-41

	Типовой вариант осуществления 39	Типовой вариант осуществления 40	Типовой вариант осуществления 41
Номинальная доза	1000 мкг	1000 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в порошковой смеси	10%	10%	10%
Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)*	606 мкг	678 мкг	596 мкг
ДД (% от номинального значения)	61%	68%	60%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	285 мкг	304 мкг	239 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	29%	30%	24%
ФМЧ (% от ДД)	45%	45%	40%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Все результаты для аэрозольной эффективности наполненных капсул типовых вариантов осуществления 39-41 соответствовали целевым значениям. Однородность смеси была приемлемой для смесей, однако не для всех смесей во все моменты времени. Оптимальные результаты наблюдали для 5% мелких частиц после 90 мин смешивания, что соответствует установленному процессу в соответствии с изобретением. Увеличение содержания мелких частиц лактозы (LH300) не демонстрировало тенденции в отношении каких-либо параметров аэрозольной эффективности, скорее оптимальную эффективность наблюдали для 5% мелких частиц в соответствии с изобретением. Было показано, что смеси лактозы с использованием (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), примера 4, в установленном процессе с мелкодисперсной лактозой LH300 и крупнодисперсной лактозой LH206 (с разным распределением частиц по размерам по сравнению с лактозой LH100) приводят к

получению приемлемого продукта и приемлемой пригодности для производства.

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) (пример 4) в качестве активного ингредиента и используя частично отличающийся процесс производства.

Целью этого исследования было изготовление дополнительных вариантов осуществления изобретения с альтернативным продуктом крупнодисперсной лактозы (LH206®) и альтернативным продуктом мелкодисперсной лактозы (LH230®) в диапазоне содержания мелких частиц 2,5%-7,5% и отслеживание эффективности процесса и аэрозоля.

Полученные в результате типовые варианты осуществления 42-44 обобщены ниже в таблице 46.

Таблица 46: Композиции сравнительных примеров 42-44

		Типовой вариант осуществления 42		Типовой вариант осуществления 43		Типовой вариант осуществления 44	
Концентрация АФИ и размер партии		(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)		(10% активного ингредиента, 200 г)	
		Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Активный ингредиент (пример 4)*		20,0	10%	20,0	10%	20,0	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 206)		175,0	87,5%	170,0	85%	165,0	82,5%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 230)		5,0	2,5%	10,0	5%	15,0	7,5%
Всего		200,0		200,0		200,0	
Анализ однородности смеси (% ОСО)	30 мин		104% (8,4%)		97% (5,6%)		110% (11,3%)
	60 мин		115% (12,9%)		111% (10,5%)		107% (9,4%)

	90 мин		109% (5,9%)		101% (9,1%)		112% (11,1%)
	120 мин		119% (10,5%)		113% (12,5%)		106% (6,5%)
Содержание мелких частиц LH 230 в смеси лактозы			2,8%		5,6%		8,3%
Соотношение Активный ингредиент: LH 206			1 : 8,75		1 : 8,5		1 : 8,25
Соотношение Активный ингредиент: LH 230			1 : 0,25		1 : 0,5		1 : 0,75

* используемый как моногидрат I

** данные не доступны

Процесс производства типовых вариантов осуществления 42-44 отличается на этапе 6.

Этап 6: Капсулы вручную наполняли смесью при необходимой массе содержимого.

Результаты для аэрозольной эффективности для наполненных капсул типовых вариантов осуществления 42-44 обобщены в таблице 47. Аэрозольную эффективность измеряли после 90 минут смешивания, что представляло время смешивания установленного процесса в соответствии с изобретением (за исключением типового варианта осуществления 44, для которого измерения проводили только после 120 мин смешивания).

Таблица 47: Аэрозольная эффективность сравнительных примеров 42-44

	Типовой вариант осуществления 42	Типовой вариант осуществления 43	Типовой вариант осуществления 44
Номинальная доза	1000 мкг	1000 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в порошковой смеси	10%	10%	10%

Масса содержимого	10 мг	10 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)*	569 мкг	588 мкг	599 мкг
ДД (% от номинального значения)	57%	59%	60%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	206 мкг	206 мкг	214 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	21%	21%	21%
ФМЧ (% от ДД)	36%	35%	36%

*определено по суммарному извлечению в NGI

Все результаты для аэрозольной эффективности наполненных капсул типовых вариантов осуществления 42-44 соответствовали всем целевым значениям, при этом все были близки к пределам целевых значений. Однородность смеси была приемлемой для смесей, однако не для всех смесей во все моменты времени. Оптимальные результаты наблюдали иногда после 90 мин смешивания, иногда после 120 мин. Типовой вариант осуществления 43 с 5% мелких частиц лактозы в соответствии с изобретением было приемлемым после 90 мин в отношении % ОСО и анализа смеси, тогда как иногда результаты анализа смеси превышали целевое значение в 110%. Увеличение содержания мелких частиц лактозы (LN300) не продемонстрировало какого-либо влияния ни на один из параметров аэрозольной эффективности, которые были очень схожи для всех вариантов осуществления 42-44. Было показано, что смеси лактозы с использованием (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), примера 4, в установленном процессе с мелкодисперсной лактозой LN230 (с разным распределением частиц по размерам по сравнению с LN300) и крупнодисперсной лактозой LN206 (с разным распределением частиц по размерам по сравнению с лактозой LN100) приводят к получению приемлемого продукта и приемлемой пригодности для производства.

Наконец, из вышеописанных примеров можно сделать такие заключения:

Содержание мелкодисперсной лактозы в лактозном носителе можно регулировать до около 1% или даже ниже, при использовании, например, крупнодисперсной лактозы с характерным содержанием мелкодисперсной лактозы, как, например, lactohale 200®. Верхний предел содержания мелкодисперсной лактозы должен быть отрегулирован до 10% или вплоть до около 15%, чтобы не ухудшать однородность смеси. Как правило, определенное минимальное содержание мелкодисперсной лактозы необходимо для получения составов на основе носителя, которые демонстрируют превосходную аэрозольную эффективность.

Испытание на стабильность

Исследования стабильности проводили с одной клинической партией с низкой силой (120 мкг, в соответствии с изобретением, типовой вариант осуществления 1) и высокой силой (1000 мкг, в соответствии с изобретением, типовой вариант осуществления 3). Испытание на стабильность проводили в отношении внешнего вида, доставляемой дозы, аэродинамического распределения частиц по размерам, анализа и продуктов деградации, а также физической формы (только для партии высокой силы). Это исследование проводили в соответствии с протоколом, приведенным в таблице 48.

Таблица 48: Протокол исследования стабильности - капсула длительного действия для ингаляций, содержащая пример 2

Условия хранения	Хранение [месяцы]								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
25 °C/60% ОВ	x	x	x	x	(x)	x	x	x	(x)

ОВ относительная влажность

x тест-станция

(x) необязательная тест-станция

В течение всего периода испытания не наблюдали признаков значительных изменений ни одного из тестируемых параметров. Таким образом, составы порошковых смесей в соответствии с изобретением являются достаточно стабильными для предполагаемого применения и хранения. Данные по стабильности представлены в следующей таблице 49.

Таблица 49: Данные по стабильности - капсула длительного действия для ингаляций, содержащая пример 4

Тест Критерий приемлемости	Время хранения [месяцы]	Вариант	Вариант
		осуществления 1 (120 мкг)	осуществления 2 (1000 мкг)
Состав (твердая капсула, прозрачная и бесцветная без маркировки)	Исходное состояние	удовлетворительный	удовлетворительный
	1	удовлетворительный	удовлетворительный
	3	удовлетворительный	удовлетворительный
	6	удовлетворительный	удовлетворительный
	12	удовлетворительный	удовлетворительный
	18	удовлетворительный	удовлетворительный
	24	удовлетворительный	удовлетворительный
Внешний вид содержимого капсулы	Исходное состояние	белый порошок	грязно-белый порошок

(от белого до грязно-белого порошка)	1	белый порошок	белый порошок	
	3	белый порошок	белый порошок	
	6	белый порошок	белый порошок	
	12	белый порошок	белый порошок	
	18	белый порошок	белый порошок	
	24	белый порошок	белый порошок	
Однородность доставляемой дозы	Исходное состояние	71	625	
Средняя доставляемая доза	1	67	659	
	120 мкг: 64-92 мкг	3	75	691
	1000 мкг: 550-750 мкг	6	70	625
		12	66	644
		18	63	646
		24	68	660
Животное 1 (n=10) (9 из 10 должны находиться между 75% и 125% и 10 их 10 находятся между 65% и 135% от среднего)	Исходное состояние	удовлетворительный	удовлетворительный	
	1	удовлетворительный	удовлетворительный	
	3	удовлетворительный	удовлетворительный	
	6	удовлетворительный	удовлетворительный	
	12	удовлетворительный	удовлетворительный	
	18	удовлетворительный	удовлетворительный	
24	удовлетворительный	удовлетворительный		
Животное 2 (n=30) (Не более 3 из 30 значений находятся за пределами интервала от 75% до 125% и отсутствием значения находится за пределами	Исходное состояние	н/п	н/п	
	1	н/п	н/п	
	3	н/п	н/п	
	6	н/п	н/п	
	12	н/п	н/п	

интервала от 65% до 135% от среднего)	18		н/п	н/п
	24		н/п	н/п
Аэродинамическое распределение частиц по размерам ММАД (1,8-5,0 мкм)	Исходное состояние	3,2	3,1	
	1	3,3	3,1	
	3	3,4	3,2	
	6	3,3	3,1	
	12	3,5	3,1	
	18	3,5	3,3	
	24	3,5	3,1	
ДМЧ	Исходное состояние	34	230	
120 мкг: 15-37 мкг	1	24	235	
1000 мкг 123-312 мкг	3	20	255	
	6	24	276	
	12	23	260	
	18	26	252	
	24	22	265	
продукты деградации примера 4	Исходное состояние		< 0,05	< 0,05
Аминокислота ВР	1		н/о	н/о
(макс. 1,5%)	3		н/о	н/о
	6		< 0,05	< 0,05
	12		< 0,05	< 0,05
	18		< 0,05	< 0,05
	24		< 0,05	< 0,05
ВР-ТНQ-карбоновая кислота	Исходное состояние		0,1	< 0,05

(макс. 1,5%)	1	0,1	н/о
	3	0,1	н/о
	6	0,1	0,05
	12	0,1	0,05
	18	0,1	0,05
	24	0,1	0,06
любой неуточненный продукт деградации (макс. 1,5%)	Исходное состояние	0,3	0,3
	1	0,3	0,3
	3	0,3	0,3
	6	0,3	0,3
	12	0,3	0,3
	18	0,3	0,3
	24	0,3	0,3
сумма всех продуктов деградации (макс. 5,0%)	Исходное состояние	1,0	0,9
	1	0,8	0,8
	3	0,8	0,7
	6	0,8	0,8
	12	1,0	0,9
	18	1,2	1,0
	24	1,1	1,1
Анализ примера 4	Исходное состояние	115	962
120 мкг: 108-132 мкг/капсула	1	116	995
1000 мкг: 900-1100 мкг/капсула	3	113	961
	6	113	965
	12	113	955
	18	114	967
	24	112	977

Физическая форма	Исходное состояние	--	Моногидрат
(Моногидрат)	1	--	--
	3	--	--
	6	--	--
	12	--	Моногидрат
	18	--	--
	24	--	Моногидрат

n/n=не выявлено, -- не исследовано

С-2 Рабочий раствор для клинических исследований, например, для перорального и внутривенного введения

Рабочий раствор, содержащий пример 4:

Рабочий раствор для клинических исследований (смотрите пример E-2.3) получали в концентрации 0,005% активного ингредиента примера 4 (моногидрат I формулы (I-M-I)) с общим объемом 20 мл, окончательно помещенный в коричневый стеклянный флакон.

Таблица 49а: количественный состав рабочего раствора, содержащего пример 4

Композиция	Количество [мг]	Количество наполнения ^a [мг]
Лекарственное		
вещество		
активный		
ингредиент, пример		
4 (моногидрат I	1,0000	1,0450
формулы (I-M-I)		
Экципиенты		
Гидроксипропилбета	200,00	209,00
декс		
Трометамол	24,200	25,289
Хлорид натрия	152,00	158,84
Гидроксид натрия, 1	в достаточном	в достаточном
н.	количестве	количестве
Хлористоводородная	в достаточном	в достаточном
кислота, 10%	количестве	количестве
Вода для инъекций	19773	20664

а количества включают переполнение в 0,9 мл, что гарантирует экстрагируемый объем 20,0 мл

в состоящий из NaOH и очищенной воды в соответствии с текущим изданием Ph.Eur.

q.s. в достаточном количестве

Производство

Этап 1: В сосуд добавляли приблизительно 85% необходимого количества воды для инъекций.

Этап 2: Взвешенное количество гидроксипропилбетадекса переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 3: Взвешенное количество трометамола переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 4: pH доводили до 12,0 (11,8-12,2) соответствующим количеством 1 н. гидроксида натрия.

Этап 5: Взвешенное количество активного ингредиента, примера 4 (моногидрата I формулы (I-M-I)), переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 6: Взвешенное количество хлорида натрия переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 7: pH доводили до 7,8 (7,7-7,9) соответствующим количеством 10% хлористоводородной кислоты.

Этап 8: Рассчитывали количество воды для конечной массы и добавляли необходимое количество воды для инъекций при перемешивании.

Этап 9: Раствор предварительно фильтровали (фильтр 1, фильтр для снижения бионагрузки) и стерильно фильтровался (фильтр 2) перед асептическим розливом в стеклянные флаконы через мембранный фильтр (размер пор 0,2 мкм).

Этап 10: Раствор разливали в стерильные, апиrogenные 20 мл флаконы для инъекций из коричневого стекла.

Этап 11: Флаконы закрывали и обжимали для полной герметизации.

D - АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ (Доставляемая доза, доза мелких частиц, анализ смеси и однородность)

Ниже подробно описаны аналитические способы для определения доставляемой дозы и дозы мелких частиц.

D.1: Доставляемая доза (ДД)

Этот способ проводят с ингалятором сухого порошка (смотрите описание, страница 72, Фиг. 3а и 3б) и ингаляционной капсулой (информацию по получению капсул смотрите в разделе С.) в соответствии с Ph. Eur. монографией Препараты для ингаляции - Порошки для ингаляции, используя указанную пробирку для сбора образцов

(адаптер для отбора образцов единичной дозы=DUSA), цифровой измеритель скорости потока и вакуумный насос. Сбор образцов проводят при скорости потока 90 мл/мин в течение 2,4 с, что соответствовало 3,6 л вдыхаемого объема. Подготовку образца ДД проводят при 20°C и 40-55% ОВ.

Измерения для образцов проводят, используя высокоэффективную жидкостную хроматографию с УФ-выявлением (общая информация ниже)

Этот способ проводят с ингалятором сухого порошка (смотрите описание, страница 72, Фиг. 3а и 3б) и ингаляционной капсулой (информацию по получению капсул смотрите в разделе С.) в соответствии с Ph. Eur. 2.9.18 аэродинамическая оценка мелких частиц, используя аппарат Е (импактор нового поколения, NGI), цифровой измеритель скорости потока и вакуумный насос.

D.2 Аэродинамическое распределение частиц по размерам (АРЧР) (для определения ДМЧ)

Чаша для отбора образцов NGI покрыта 2 мл раствора 1% силиконового масла в гексане. Сбор образцов проводят при скорости потока 90 мл/мин в течение 2,4 с, что соответствовало 3,6 л вдыхаемого объема. Подготовку образца ДД проводят при 20°C и 40-55% ОВ. Для 120 мкг капсул 5 отдельных капсул последовательно помещают в NGI, как описано выше, для более высоких доз (например, 480 мкг, 1000 мкг) достаточно одной капсулы для каждого анализа NGI.

Измерения для образцов проводят, используя обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию с УФ-выявлением (общая информация ниже)

Способ ОФ-ВЭЖХ-УФ (для образцов из испытания АРЧР и ДД и

Этот аналитический способ используют для определения содержания примера 2 или 4 или

анализа капсул)	сравнительного примера 14 в образцах, полученных во время определения равномерности дозы (с помощью пробоотборника DUSA) и определения аэродинамического размера частиц (с помощью импактора нового поколения).																		
Оборудование	Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектором или детектором на диодной матрице и системой хроматографических данных																		
Колонка	ВЭЖХ-колонка Poroshell 120 EC-C8, 2,7 мкм, 150 × 4,6 мм.																		
Разбавитель для образца [раст.]	Ацетонитрил/вода/фосфорная кислота 50/50/0,35 (для АРЧР и ДД)																		
Подкисленная вода	Фосфорная кислота/вода (7:1000 (об.:об.))																		
Подготовка образца	Необходимое количество капсул помещают в волюметрическую колбу, содержащую подкисленную воду. Капсулы промывают этанолом, а раствор, включая оболочки капсул, переносят в вол. колбу. Полученный раствор имеет концентрацию 6 мкг/мл. Образцы для АРЧР готовятся путем экстракции чаш NGI ацетонитрилом. Образцы для ДД готовятся путем промывания пробирки для образца с разбавителем для образца.																		
Условия ВЭЖХ																			
Элюент	А) 52:48 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты. В) 5:95 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты.																		
Элюирование	Градиент																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Время (мин)</th> <th>% А</th> <th>% В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6,5</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>8,0</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>8,5</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Время (мин)	% А	% В	0,0	100	0	6,0	100	0	6,5	0	100	8,0	0	100	8,5	100	0
Время (мин)	% А	% В																	
0,0	100	0																	
6,0	100	0																	
6,5	0	100																	
8,0	0	100																	
8,5	100	0																	

	11,0	100	0
Время записи хроматограммы	11 минуты		
Скорость потока	1,5 мл/минута		
Температура колоночного термостата	35 °C (± 2 °C)		
Выявление	Спектрофотометр на 260 нм		
Вводимый объем	100 мкл		
D.3 Анализ смеси/однородность (ВЭЖХ)	Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с УФ-выявлением.		
Оборудование	<p>Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектором или детектором на диодной матрице и системой хроматографических данных.</p> <p>1. ВЭЖХ-колонка Poroshell 120 EC-C8, 2,7 мкм, 150 × 4,6 мм.</p> <p>2. Ультразвуковая баня.</p> <p>3. Фосфорная кислота (например, Merck).</p> <p>4. Ацетонитрил (MeCN) (для ВЭЖХ).</p> <p>5. Деминерализованная вода (например, Millipore).</p>		
Реагенты	<p>Ацетонитрил/вода/фосфорная кислота 50/50/0,35</p> <p>Фосфорная кислота/вода (7:1000 (об.:об.))</p>		
Разбавитель для образца [раст.]	Подготовить исследуемые растворы 10 раз. Все исследуемые растворы стабильные в течение 7 дней в условиях окружающей среды/освещения.		
Подкисленная вода	Аккуратно взвесить приблизительно 8,0 мг 7,5 мкг/мг нерасфасованной смеси в 50 мл волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем для получения 1,2 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.		
Исследуемый раствор [ИС]	Аккуратно взвесить приблизительно 16,0 мг 7,5 мкг/мг нерасфасованной смеси в 100 мл		
7,5 мкг/мг сила смеси (1,2 мкг/мл раствор образца)			
Целевая сила капсулы: 60 мкг			
7,5 мкг/мг сила смеси (1,2 мкг/мл раствор образца)			

Целевая сила капсулы: 120 мкг	волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем для получения 1,2 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.
30 мкг/мг сила смеси (4,8 мкг/мг исходный раствор, (1,44 мкг/мл раствор образца) Целевая сила капсулы: 480 мкг	Аккуратно взвесить приблизительно 16,0 мг нерасфасованной 30 мкг/мг смеси в 100 мл волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем, развести от 3,0 мл до 10 мл разбавителем для получения 1,4 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.
100 мкг/мг сила смеси (5 мкг/мг маточный раствор, 1,5 мкг/мл раствор образца) Целевая сила капсулы: 1000 мкг	Аккуратно взвесить приблизительно 10,0 мг нерасфасованной смеси в 200 мл волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем, развести от 6,0 мл до 20 мл разбавителем для получения 1,5 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.
Стандартный маточный раствор [СМР] (15 мкг/мл)	Взвесить в двух экземплярах количество примера 2 или 4 или эталонного стандарта сравнительного примера 14, необходимое для получения приблизительно 15 мкг/мл раствора, и перенести в 100 мл волюметрическую колбу. Обработать ультразвуком и развести до объема разбавителем. Пометить маточные растворы как СМР 1 и СМР 2.
Стандартный раствор [СР] (1,5 мкг/мл)	Можно использовать разные массы стандартных веществ и разные этапы разведения, если они приводят к одинаковым конечным концентрациям. Развести 5,0 мл каждого из маточных стандартов до 50 мл, используя разбавитель, и хорошо смешать для получения рабочих стандартных растворов.
Условия ВЭЖХ	Соответствуют описанным для доставляемой

	дозы и дозы мелких частиц.
D.4 Распределение частиц по размерам (лазерная дифракция)	Применимо, например, для АФИ или лактозы
Принцип	Через репрезентативный образец, диспергированный в достаточной концентрации в подходящей жидкости или газа, пропускают пучок монохроматического света, обычно лазерного. Свет, рассеянный частицами под разными углами, измеряется многоэлементным детектором. Значения картины рассеяния затем преобразуют, используя соответствующую оптическую модель и математическую процедуру для получения доли общего объема, приходящейся на дискретное число классов размеров, образующих объемное распределение частиц по размерам
Оборудование	Sympatec HELOS с блоком для сухого диспергирования RODOS
Параметр	Давление: 4 бар Скорость подачи: 18%
Точность	Фокусное расстояние (RODOS): 100 мм Коэффициент вариации макс. 5%
Оборудование	Альтернативная конфигурация для измерения лазерной дифракции Malvern Mastersizer 3000 с блоком для сухого диспергирования
Параметр	Давление: 3,5 бар Скорость подачи: 20%
Точность	Фокусное расстояние: 300 мм Время отбора образцов: 3 с Коэффициент вариации: макс. 5%

Данные анализа размера частиц обычно представляют в виде кумулятивного распределения по объему частиц с заниженным размером. Символ x используют для обозначения размера частиц, который определяется как диаметр сферы, эквивалентной объему. Наиболее распространенные значения характеристик рассчитывают из распределения частиц по размерам путем интерполяции. Часто используют размеры частиц при заниженных значениях 10%, 50% и 90% от объемного распределения, обозначаемых

как x10, x50 и x90. x50 также известен как медианный размер частиц. Для обозначения размера частиц широко используют символ d, поэтому символ x может быть замещен символом d.

D.5 Дополнительные способы испытаний на стабильность

Внешний вид	Визуальный контроль															
Способ	Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с УФ-выявлением на 260 нм и внешней калибровкой.															
ОФ-ВЭЖХ-УФ (для продуктов деградации)	Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектором или детектором на диодной матрице и системой хроматографических данных															
Оборудование	ВЭЖХ-колонка Poroshell 120 EC-C8, 2,7 мкм, 150 × 4,6 мм.															
Колонка	Ацетонитрил/вода/фосфорная кислота 50/50/0,35															
Разбавитель для образца [раст.]	Фосфорная кислота/вода (7:1000 (об.:об.))															
Подкисленная вода	Необходимое количество капсул помещают в волюметрическую колбу, содержащую подкисленную воду. Капсулы промывают ацетонитрилом, а раствор без оболочек капсул переносят в вол. колбу. Довести волюметрическую колбу до объема ацетонитрилом для получения 60 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.															
Подготовка образца																
Условия ВЭЖХ																
Элюент	А) 55:45 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты. В) 5:95 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты.															
Элюирование	Градиент															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Время (мин)</th> <th>% А</th> <th>% В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>12,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>32,0</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>35,0</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	Время (мин)	% А	% В	0,0	100	0	12,0	100	0	32,0	0	100	35,0	0	100
Время (мин)	% А	% В														
0,0	100	0														
12,0	100	0														
32,0	0	100														
35,0	0	100														

	35,1	100	0
	42,0	100	0
Время записи хроматограммы	42 минуты		
Скорость потока	1,5 мл/минута		
Температура термостата	колоночного	35 °C (± 2 °C)	
Выявление	Спектрофотометр на 260 нм		
Вводимый объем	100 мкл		
Полиморфизм - порошковая дифракция	рентгеновская		
Принцип способа	Идентификацию твердой формы проводят в соответствии с тестовой процедурой из «Characterisation of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction» (Ph. Eur. 2.9.33).		
Подготовка образца:	Поместите таблетку или измельченную таблетку в виде тонкого слоя между двумя пленками (например, полиацетатными пленками).		
Прибор:	Рентгеновский порошковый дифрактометр		
Генератор:	40 кВ/40 мА		
Детектор:	Mythen (PSD)		
Излучение:	Германий-монохроматизированное излучение CuK α 1		
Методика:	пропускание		
Диапазон сканирования:	$5^\circ \leq 2\Theta \leq 30^\circ$		
Длина шага:	0,1°		
Время измерения:	Mythen 60 с/шаг (PSD 240 с/шаг)		

D.6 Дополнительный способ для характеристики распределения и размеров частиц АФИ и частиц лактозы в готовых сухих порошковых смесях

Принцип способа	Автоматизированная интегрированная система оптической и рамановской микроскопии для анализа морфологии/размера и количества частиц композитного порошкового образца одновременно с идентификацией химической
-----------------	--

	природы компонентов порошковой смеси.
Прибор:	Malvern Morphologi 4-ID
Сухая дисперсия (типичные настройки):	Объем: 5 мм ³ Давление: 3 бар Время диспергирования: 3 мс Время отстаивания: 60 с
Морфология (типичные настройки):	Источник света: диаскопический Объектив (увеличение) x50 Область сканирования 784 мм ²
Рамановская спектроскопия (типичные настройки):	Время получения данных: 15 с Спектральная маскировка: в области 0,520 см ⁻¹ и 790-1740 см ⁻¹

Е - БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Е-1 Гемодинамика у анестезированных карликовых свиней при стимуляции тромбоксаном

Селективность в отношении легких и продолжительность действия

Использовали здоровых карликовых свиней Göttingen Minipigs® Ellegaard (Ellegaard, Denmark) обоих полов с массой 2-6 кг. Животных успокаивали посредством в/м введения около 25 мг/кг кетамина и около 10 мг/кг азаперона. Анестезию инициировали посредством в/в введения около 2 мг/кг кетамина и около 0,3 мг/кг мидазолама. Поддержание анестезии осуществляли путем в/в введения около 7,5-30 мг/кг/ч кетамина и около 1-4 мг/кг/ч мидазолама (скорость инфузии 1-4 мл/кг/ч) и около 150 мкг/кг/ч панкурония бромид (например, Pancuronium-Actavis). После инкубации животных вентилировали с помощью вентилятора при постоянном дыхательном объеме (10-12 мл/кг, 35 вдохов/мин; Avea®, Viasys Healthcare, USA, или Engström Carestation, GE Healthcare, Freiburg, Germany) так, чтобы достичь концентрации CO₂ около 5% в конце спокойного выдоха. Вентиляцию проводили комнатным воздухом, обогащенным около 40% кислорода (нормоксия). Для измерения гемодинамических параметров, таких как давление в легочной артерии (ДЛА), кровяное давление (КД) и частота пульса (ЧП), в сонную артерию вводили катетеры для измерения кровяного давления, а катетер Swan-Ganz® вводили по потоку через яремную вену в легочную артерию. Гемодинамические сигналы записывали/оценивали с помощью преобразователей давления (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Germany)/усилителей и Ponemah® в качестве программного обеспечения для получения данных.

После введения инструментов в организм животных начинали непрерывную инфузию аналога тромбоксана A2 для повышения давления в легочной артерии. Инфузировали около 0,3-0,75 мкг/кг/мин 9,11-дидезокси-9 α ,11 α -эпоксиметанпростагландин F2 α (U-44069; Sigma, кат. № D0400 или Cayman Chemical

Companu, кат. № 16440), растворенного в физиологическом солевом растворе, чтобы достичь повышения среднего давления в легочной артерии до значений более 25 мм рт. ст. Через 30 минут после начала инфузии достигалось плато, после чего начинали эксперимент.

Исследуемые вещества вводили путем в/в инфузии или путем ингаляции. Для получения раствора для ингаляции была выбрана следующая процедура: в расчете на животное массой 4 кг для приготовления маточного раствора (300 мкг/кг) взвешивали 1,2 мг исследуемого соединения и растворяли в общем объеме 3 мл (1% ДМСО, 99% раствора лимонной кислоты 0,2% силы, 1 н. водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до 8). Затем раствор разводили до рабочей концентрации, используя лимонную кислоту 0,2% силы, которая перед этим была доведена до pH 8 водным раствором гидроксида натрия. В каждом испытании 3 мл раствора исследуемого соединения на 4 кг животное распыляли в ингаляционный рукав дыхательного контура, используя распылительную систему Aeroneb® Pro. Среднее время распыления составляло 7 мин от начала распыления.

Прогнозирование продолжительности эффектов у человека

В отношении прогнозирования продолжительности действия для исследований на людях сравнивали сравнительный пример 11 в модели ЛАГ с карликовыми свиньями после ингаляционного применения с вентависом® (= илопрост, номинальная доза 10 мкг/кг), который мы использовали в качестве клинического эталона. Максимальная продолжительность действия вентависа® составляла около 40 минут. Все дозы сравнительного примера 11 продемонстрировали дозозависимую эффективность в течение всего 240-минутного интервала наблюдения (смотрите Фиг. 45). Таким образом, продолжительность действия более чем в 6 раз выше по сравнению с вентависом в этой доклинической животной модели. В клинических исследованиях вентавис демонстрировал продолжительность действия на гемодинамику (ЛСС) около 60 мин (Ссылка: Favorable Effects of Inhaled Treprostinil in Severe Pulmonary Hypertension Results From Randomized Controlled Pilot Studies Robert Voswinckel, MD,* Beate Enke, MD,* Frank Reichenberger, MD,* Markus Kohstall, MD,* Andree Kreckel, MD,* Stefanie Krick, MD,* Henning Gall, MD,* Tobias Gessler, MD, PHD,* Thomas Schmehl, PHD,* Hossein A. Ghofrani, MD,* Ralph Theo Schermuly, PHD,* Friedrich Grimminger, MD, PHD,* Lewis J. Rubin, MD,† Werner Seeger, MD,* Horst Olschewski, MD*‡Journal of the American College of Cardiology Vol. 48, No. 8, 2006), что хорошо коррелирует с наблюдаемой нами продолжительностью действия около 40 мин.

Если допустить, что продолжительность действия сравнительного примера 11 сопоставима между моделью ЛАГ с карликовыми свиньями и человеком, как это было показано и описано для вентависа, то предполагается, что продолжительность действия сравнительного примера 11 у человека будет составлять не менее 6 часов или даже больше.

Таблица 50: Эффекты раствора носителя, сравнительного примера 11 (номинальная доза 10, 30 и 100 мкг/кг) и вентависа (номинальная доза 10 мкг/кг) после ингаляционного применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями. % изменения ДЛА относительно исходного уровня (10 мин интервал перед началом распыления). Данные представляют

собой среднее \pm СО.

% изменения ДЛА по сравнению с предыдущим значением

Время	Носитель n=4		Вентавис® n=3		Сравнительный пример 11 10 мкг/кг n=3		Сравнительный пример 11 30 мкг/кг n=3		Сравнительный пример 11 100 мкг/кг n=3	
	среднее	СО	среднее	СО	среднее	СО	Среднее	СО	среднее	СО
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	-0,2	2,7	-30,3	9,0	0,6	0,5	0,3	0,6	-2,1	2,7
20	-0,4	6,3	-20,7	21,6	0,2	0,3	-2,0	1,0	-7,2	3,8
30	0,5	6,5	-6,9	13,5	-0,7	0,4	-4,6	0,8	-14,6	6,0
40	2,4	4,1	1,7	2,9	-1,5	2,2	-7,8	0,9	-18,1	6,9
50	4,3	4,0	4,9	0,9	-2,3	2,7	-9,8	0,6	-22,2	8,6
60	5,6	4,6			-3,5	3,3	-11,8	1,0	-25,1	7,9
70	6,2	5,2			-4,2	3,2	-14,1	0,7	-27,0	7,4
80	6,2	5,2			-3,7	4,2	-14,2	0,7	-27,9	7,3
90	7,0	5,3			-4,3	4,6	-14,4	0,2	-28,9	9,1
100	7,0	5,3			-5,3	4,9	-14,8	0,3	-31,1	8,8
110	7,0	5,7			-6,2	4,9	-15,3	0,3	-30,8	8,4
120	7,6	5,5			-6,7	5,4	-15,3	1,0	-31,3	8,4
130	7,9	5,9			-6,2	4,9	-15,5	1,9	-31,2	9,1
140	7,7	5,5			-7	5,0	-15,3	2,2	-31,6	8,7
150	7,9	5,1			-7,6	5,3	-16,3	1,7	-31,1	8,2
160	8,9	4,8			-7,6	6,1	-16,3	2,3	-30,1	8,5
170	9	5,8			-8,2	5,9	-14,9	2,1	-31,1	8,9
180	8,6	6,0			-8,0	4,4	-14,7	2,1	-31,1	9,2
190	9,2	6,0			-7,8	4,7	-15,1	2,1	-30,5	8,5
200	8,9	5,7			-7,3	3,6	-15,3	2,6	-30,9	8,6
210	9,4	6,0			-7,5	4,5	-13,8	2,3	-30,6	8,9
220	9,9	5,3			-7,2	3,7	-13,6	2,2	-31,6	9,2
230	9,1	4,7			-7,2	3,4	-12,8	2,4	-31,2	7,4
240	8,4	4,1			-7,6	2,7	-13,4	1,9	-31,0	8,0

Прогнозирование дозы для человека

Для оценки дозы для человека повторяли эксперименты с моделью ЛАГ с

карликовыми свиньями для сравнительного примера 11 с той разницей, что на концах трубок были прикреплены поглощающие фильтры для определения осаждаемой в легких дозы. Распыление сравнительного примера 11 характеризовалось эффективностью распыления 3-6% от номинально применяемых доз. Среднее арифметическое значение аэрозольной фракции, осажженной на фильтрах, составляет 5% на основании результатов экспериментов с фильтрами, что дает относительные осаждаемые в легких дозы около 0,15 мкг/кг (номинальная доза 3 мкг/кг), 0,5 мкг/кг (номинальная доза 10 мкг/кг), 1,5 мкг/кг (номинальная доза 30 мкг/кг) и 5 мкг/кг (номинальная доза 100 мкг/кг). Если допустить, что минимальная эффективная доза составляет 3 мкг/кг для 5% снижения ДЛА, а средняя эффективность распыления составляет 5%, минимальной эффективной осаждаемой в легких дозой считается 0,15 мкг/кг на основании модели ЛАГ с карликовыми свиньями. Следовательно, для пациента-человека массой тела 60 кг прогнозируется минимальная эффективная осаждаемая в легких доза составляет 9-41 мкг в зависимости от того, учтен или нет эффект разного связывания белка (смотрите таблицу 37). Считая 100 мкг/кг эффективной дозой в модели с карликовыми свиньями, 300-1370 мкг осаждаемой в легких дозы постулируется как эффективная доза, снова с учетом межвидовых различий в связывании белков.

Таблица 51: Эффективная легочная доза с учетом межвидовой разницы в связывании белка и без

Относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней [мкг/кг]	Общая осаждаемая в легких доза для человека массой 60 кг [мкг]	
	Межвидовая разница в связывании белка не учтено ^a	Межвидовая разница в связывании белка учтена ^b
0,15 мкг/кг (номинальная доза 3 мкг/кг)	9	41
0,50 мкг/кг (номинальная доза 10 мкг/кг)	30	137
1,5 мкг/кг (номинальная доза 30 мкг/кг)	90	410
5,0 мкг/кг	300	1370

(номинальная доза 100 мкг/кг)

^aРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней × 60 кг)

^bРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней × 60 кг × 4,55 (соотношение несвязанной фракции карликовой свиньи (плазменная нф 0,348%)/ человека (плазменная нф 0,0764%))

Эффекты сухих порошковых составов

После изучения эффектов сравнительного примера 11 после распыления растворов соединений на следующем этапе исследовали эффекты кристаллических форм сравнительного примера 11, например полуторагидрата, например примера бе, на ДЛА и КД после ингаляционного применения разных сухих порошковых лактозных составов (таблица 52) у анестезированных карликовых свиней с ЛАГ.

Таблица 52: Сухие порошковые составы кристаллических форм сравнительного примера 11, например полуторагидрата, например примера бе, применяемые в экспериментах с карликовыми свиньями

Состав	Лекарственная нагрузка % (масс./масс.)	Доза сухого порошка/препарата, применяемая в расчете на животное	применяемая доза кристаллических форм сравнительного примера 11
Состав лактозы I крист. формы сравн. пр. 11 в лактозе	2	1,5 мг/30 мкг	7,5 мкг/кг
Состав лактозы II крист. формы сравн. пр. 11 в лактозе	6	1,5 мг/90 мкг	22,5 мкг/кг
полуторагидрат пр. бе, микронизированный	100	1,5 мг/1500 мкг	375 мкг/кг

масс./масс.: масса/масса

1,5 мг/4 кг массы животного, лактозный носитель (LN300/LN200 20/78 или LN300/LN200 20/80),

состав лактозы I (LN300/LN200 20/78, содержащий 2% масс. крист. формы сравн. пр. 11), состав лактозы II (LN300/LN200 20/80, содержащий 6% масс. крист. формы сравн. пр. 11 или микронизированного полуторагидрата, например примера бе, применяли интратрахеально (и/т) с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury®, присоединенного к воздушному насосу. У всех животных применение лактозы приводило к повышению ДЛА без каких-либо эффектов на КД (Фиг. 46-49). После и/т применения состава лактозы I (2% масс./масс.), состава лактозы II (6% масс./масс.) микронизированной кристаллической формы сравн. пр. 11, например полуторагидрата пр. бе наблюдали

снижение ДЛА без каких-либо эффектов на КД (Фиг. 46-48). Как показано на Фиг. 49, начальный эффект медленно достигал максимального эффекта с составом лактозы I (2% масс./масс.) приблизительно через 190 мин, с составом лактозы II (6% масс./масс.) приблизительно через 170 мин и с микронизированным полуторагидратом пр. бе приблизительно через 80 мин после и/т применения. Селективный эффект на ДЛА для всех доз продолжался в течение всего 4 ч интервала наблюдения. Максимальный эффект, достигаемый в этой животной модели в этих экспериментальных условиях, был достигнут в случае состава лактозы II, а также микронизированного полуторагидрата примера бе. Поскольку состав лактозы I уже был эффективным, МЭД сравнительного примера 11, а также его псевдополиморфных форм, например, полуторагидрата и моногидрата I или моногидрата II (аналогичная эффективность разных псевдополиморфных форм соединения формулы I была продемонстрирована в исследованиях ниже), составляет < 7,5 мкг/кг, что согласуется с экспериментами по прогнозированию дозы для человека с жидким раствором (МЭД 3 мкг/кг). Более низкие дозы не применимы вследствие технических ограничений.

Таблица 53: Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полуторагидрата, например примера бе (375 мкг/кг). Данные показаны как абсолютные значения для ДЛА и КД [мм рт. ст.] (n=3)

время	Лактозы 1,5 мг/4 кг (0 мин) + состав лактозы I 2% 1,5 мг/4 кг (90 мин)						Лактозы 1,5 мг/4 кг (0 мин) + состав лактозы II 6% 1,5 мг/4 кг (90 мин)					
	ДЛА			КД			ДЛА			КД		
0	38,8	37,1	37,2	101	106	119	38,6	36,8	40,0	110	115	93
10	37,3	37,7	37,6	95	110	118	39,4	37,1	39,2	111	112	92
20	35,3	36,8	38,4	96	106	119	39,9	37,9	39,1	113	117	88
30	40,4	37,2	38,7	101	105	119	40,3	37,4	39,8	114	115	89
40	41,8	37,8	39,4	103	105	119	40,9	38,5	40,9	113	116	92
50	41,9	39,4	39,2	105	102	118	41,7	38,1	41,0	113	115	93
60	41,9	40,9	39,7	107	100	118	42,4	38,0	39,8	112	114	91
70	40,9	41,2	39,6	108	101	116	42,8	39,2	41,6	112	113	95
80	37,6	42,4	37,4	108	94	111	43,3	39,5	40,6	111	113	93
90	35,5	42,3	38,4	111	97	111	43,0	39,2	40,2	111	110	93
100	38,1	43,8	37,5	113	100	110	43,2	40,0	42,5	110	112	94
110	38,8	43,8	36,5	114	93	107	44,2	38,5	40,4	110	111	94
120	40,9	43,8	35,3	115	96	107	42,7	36,5	40,1	110	111	96
130	40,9	43,6	34,2	115	89	106	40,8	36,4	38,6	110	109	96
140	41,3	42,3	33,5	116	86	105	40,6	35,6	35,6	109	110	96

150	41,3	39,5	33,2	117	89	104	39,9	35,0	35,9	110	108	98
160	40,4	39,0	32,9	116	87	103	38,8	34,1	34,1	110	107	98
170	40,9	38,1	32,9	116	86	102	37,1	34,8	32,5	110	106	97
180	40,9	38,1	32,6	114	88	101	35,5	31,6	32,6	109	105	98
190	41,5	39,7	33,6	116	90	102	34,4	31,7	30,8	108	106	96
200	39,3	39,7	32,5	112	89	103	34,5	31,7	30,5	108	106	95
210	40,2	39,7	32,3	112	90	102	34,5	31,5	30,3	107	106	96
220	38,6	38,7	31,5	110	89	104	34,2	29,9	28,6	106	104	95
230	39,3	38,7	31,5	111	88	105	32,7	29,5	28,6	106	104	96
240	38,2	38,5	30,5	109	89	104	32,2	28,6	28,0	106	104	96
250	40,3	38,1	31,2	110	90	103	31,6	29,1	27,4	105	102	96
260	39,6	36,4	30,0	107	90	100	29,6	28,7	27,7	105	102	97
270	38,7	36,9	29,3	108	94	98	28,8	27,9	26,6	104	103	94
280	39,6	36,2	28,9	106	91	98	32,5	27,2	26,2	105	102	93
290	40,1	37,0	28,3	107	91	95	31,5	26,6	26,6	105	100	91
300	38,2	37,9	28,0	104	90	92	30,6	26,6	25,7	104	101	94
310	40,0	37,1	27,4	105	91	92	30,6	26,3	26,0	105	97	93
							30,3	26,2	26,1	104	95	93
							30,2	26,0	25,7	103	95	93
							29,7	25,3	26,5	102	90	94
	Лактоза 1,5 мг/4 кг (30 мин) + микронизированная крист. форма полуторагидрата пр. бе 1,5 мг/4 кг (90 мин)											
время	ДЛА						КД					
0												
10												
20	42,0		36,4		37,5		99		107		119	
30	41,9		37,1		37,5		99		104		117	
40	42,0		37,3		38,6		99		108		119	
50	41,4		37,4		39,8		99		109		118	
60	41,4		36,8		41,2		100		107		118	
70	41,0		37,4		41,3		100		109		118	
80	40,9		38,1		40,8		101		114		119	
90	40,4		39,5		40,7		102		116		118	
100	40,7		38,7		39,6		99		111		117	

110	36,5	37,6	35,4	101	112	116
120	34,3	36,4	30,8	101	114	115
130	32,3	35,7	28,6	101	114	115
140	30,8	35,0	27,5	99	120	114
150	30,3	29,0	26,6	99	121	114
160	29,0	30,3	26,9	100	122	114
170	28,0	28,3	25,1	101	121	115
180	25,8	30,8	25,3	99	119	115
190	25,1	30,8	23,9	99	123	114
200	25,5	30,6	24,6	98	116	113
210	25,0	30,8	24,2	99	117	116
220	24,3	32,9	23,6	97	123	114
230	24,0	31,5	23,6	97	119	114
240	24,3	31,0	23,5	97	119	112
250	24,2	31,3	22,9	97	118	111
260	24,0	31,5	23,5	96	116	112
270	24,5	29,8	22,6	99	115	109
280	23,9	29,8	22,8	97	111	110
290	23,5	30,3	22,0	97	110	107
300	24,6	30,0	22,2	98	109	108
310	23,9	29,6	21,9	97	109	105
	25,3	29,1	22,5	94	108	105
	25,1	28,5	21,6	97	108	105

Таблица 54: **Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полуторагидрата, например примера 6е (375 мкг/кг). Данные представлены как % изменения относительно исходного уровня для ДЛА в виде абсолютных значений для каждого животного.**

время	Состав лактозы I 2%			Лактоза LH300/LH200 20:78 м/м			Состав лактозы II 6%			Лактоза LH300/LH200 20:80 м/м		
				100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
80	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
90	97,6	100,8	99,8	96,0	101,5	101,0	100,7	101,9	105,7	102,0	100,7	97,9
100	89,7	103,8	94,3	90,9	99,3	103,2	102,8	98,0	100,6	103,3	102,9	97,6

110	84,7	103,6	96,8	103,9	100,2	104,0	99,3	93,0	99,7	104,3	101,5	99,4
120	90,9	107,1	94,6	107,7	101,9	105,7	95,1	92,7	96,0	105,8	104,6	102,0
130	92,6	107,1	92,0	107,9	106,3	105,4	94,6	90,6	88,5	108,0	103,6	102,3
140	97,5	107,1	88,8	108,0	110,1	106,7	92,8	89,1	89,4	109,8	103,3	99,5
150	97,5	106,7	86,0				90,2	86,9	84,7	110,8	106,4	103,8
160	98,6	103,5	84,3				86,3	88,6	80,7	112,1	107,4	101,3
170	98,4	96,6	83,7				82,6	80,5	81,1	111,2	106,6	100,4
180	96,4	95,5	82,9				80,1	80,8	76,7	111,9	108,6	106,1
190	97,6	93,3	82,9				80,4	80,9	76,0			
200	97,6	93,3	82,1				80,2	80,1	75,4			
210	98,8	97,1	84,6				79,6	76,1	71,0			
220	93,7	97,3	81,9				76,1	75,2	71,2			
230	95,8	97,3	81,3				74,9	72,9	69,6			
240	92,1	94,6	79,4				73,5	74,1	68,2			
250	93,7	94,6	79,3				68,9	73,1	68,9			
260	91,0	94,1	76,8				66,9	71,1	66,1			
270	96,1	93,1	78,5				75,6	69,4	65,1			
280	94,5	89,2	75,5				73,4	67,8	66,1			
290	92,3	90,2	73,7				71,2	67,9	64,0			
300	94,3	88,6	72,8				71,2	67,1	64,7			
310	95,7	90,5	71,3				70,6	66,7	65,0			
320	91,0	92,8	71,3				70,2	66,3	63,9			
330	95,4	90,8	69,1				69,2	64,5	66,0			
время	полуторагидрат примера бе, микронизированный						Лактоза LH300/LH200 20:80 м/м					
80	100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0	
90	98,9		103,6		99,8		99,7		101,8		100,1	
100	99,5		101,4		97,3		100,0		102,3		103,2	
110	89,3		98,7		86,8		98,6		102,5		106,3	
120	84,0		95,6		75,7		98,6		101,0		110,1	
130	78,9		93,7		70,2		97,7		102,6		110,1	
140	75,2		91,8		67,5		97,4		104,6		108,8	
150	74,0		76,0		65,4							
160	71,0		79,5		65,9							

170	68,5	74,3	61,5			
180	63,2	80,8	62,0			
190	61,5	80,8	58,6			
200	62,3	80,3	60,2			
210	61,0	80,7	59,4			
220	59,5	86,3	57,8			
230	58,6	82,6	57,8			
240	59,3	81,5	57,6			
250	59,3	82,2	56,1			
260	58,8	82,7	57,6			
270	59,9	78,3	55,4			
280	58,4	78,3	55,9			
290	57,4	79,6	53,9			
300	60,1	78,7	54,5			
310	58,4	77,6	53,7			
320	61,8	76,3	55,1			
330	61,3	74,8	53,0			

В целом, все сухие порошковые составы, содержащие кристаллические формы соединения примера 11, например, полуторагидрат примера бе, селективно и дозозависимо снижали ДЛА после ингаляционного применения в этой модели острой ЛАГ с длительной продолжительностью действия по меньшей мере 4 ч. Для возрастающих применяемых доз наблюдали четкую кривую доза - ответ. По сравнению с распыляемыми жидкими составами (максимальный эффект приблизительно через 90 мин после начала ингаляции) максимальный эффект был отсрочен до более поздних моментов времени (состав лактозы I (2% масс./масс.) ~190 мин, состав лактозы II (6% масс./масс.) ~170 мин) при применении составов сухого порошка (смотрите Фиг. 49).

Оценка эффективности разных гидратов сухого порошка

Кроме того, чтобы оценить эффективность разных гидратов сравнительного примера 11, сравнительный пример 11 в дозе 1,5 мг/4 кг (= 375 мкг/кг) вводили интратрахеально в виде микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного полугидрата (по аналогии с примером ба), а также микронизированного полуторагидрата (по аналогии с примером бе) через инсуффлятор сухого порошка PennCentury® карликовым свиньям с ЛАГ. В качестве эталона в начале каждого эксперимента использовали чистый лактозный носитель. Все 3 гидрата демонстрировали сопоставимую эффективность в отношении снижения ДЛА, а также системного снижения КД (смотрите Фиг. 50 и 51). Все 3 гидрата оказывали небольшое влияние на системное кровяное давление в течение последнего часа интервала наблюдения.

Это небольшое снижение системного КД может быть вызвано системным излишком препарата, применяемого в относительно высокой дозе, составляющей номинально 375 мкг/кг и/т. Оно также может отражать некоторое снижение КД у анестезированных животных в течение анестезии.

Таблица 55: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2) полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе), на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее \pm СПС (n=3)

время	Моногидрат II (пример 2)						Полугидрат (пример ба)					
	КД (среднее)			ДЛА (среднее)			КД (среднее)			ДЛА (среднее)		
-10	116	126	139	37,9	37,8	39,4	99	85	86	38,7	40,6	38,7
0	109	127	136	35,8	38,7	39,7	101	85	85	39,6	40,8	38,5
10	110	126	135	35,8	38,7	37,1	103	83	79	40,2	41,1	41,1
20	117	128	139	38,9	38,2	40,2	101	83	84	40,4	41,3	41,3
30	121	128	139	39,8	38,6	40,0	100	81	88	40,2	41,3	41,3
40	123	127	137	40,4	39,0	40,7	98	81	90	40,4	41,8	41,0
50	120	127	135	39,7	39,2	40,2	99	78	89	40,7	41,7	40,9
60	121	127	136	39,9	39,2	40,8	100	79	86	41,2	42,0	40,9
70	124	126	137	39,1	36,0	37,2	102	78	87	38,8	40,6	40,1
80	123	124	135	39,1	36,1	35,9	102	79	90	34,1	39,9	37,7
90	122	125	134	37,9	35,2	34,5	101	81	92	30,1	37,7	36,6
100	122	124	132	36,8	33,2	32,7	100	80	95	28,3	35,9	35,0
110	122	125	133	35,5	31,9	31,2	99	79	99	27,2	34,8	34,0
120	121	125	132	34,8	30,2	29,8	99	79	96	26,4	34,1	32,9
130	120	124	131	34,2	29,7	29,3	98	81	97	25,7	33,7	31,7
140	119	125	131	34,3	29,3	28,6	99	82	98	25,3	33,2	31,3
150	117	124	130	33,7	28,4	28,4	97	82	97	25,0	32,9	30,7
160	117	121	130	33,7	27,8	27,8	96	81	97	24,5	32,5	30,2
170	116	120	129	33,5	27,5	28,0	95	79	95	24,0	32,4	29,9
180	114	117	132	33,5	27,1	28,1	94	79	94	23,7	31,9	29,7
190	112	116	133	33,6	26,7	28,3	94	85	93	24,4	32,4	29,2
200	109	115	131	33,5	26,8	28,0	92	85	92	24,8	32,4	29,4
210	110	117	130	33,4	26,3	27,6	90	81	91	24,8	31,9	29,2
220	110	116	128	33,7	26,3	27,1	89	79	89	24,7	31,7	29,1

230	111	115	129	33,8	26,0	27,6	87	78	89	24,0	31,3	28,6
240	111	113	121	33,3	26,6	26,8	87	77	87	24,1	31,3	28,1
250	109	110	123	33,2	26,0	26,3	85	76	85	24,2	30,7	28,1
260	109	108	119	33,4	26,3	26,7	85	76	84	24,1	30,6	28,1
270	108	106	119	33,6	25,9	26,3	85	76	87	24,4	30,6	27,8
280	108	104	116	33,4	26,3	26,2	85	75	84	24,3	30,7	28,0
290	106	102	114	33,2	25,9	25,8	84	75	83	24,1	30,7	27,6
300	105	101	114	33,1	25,9	25,7	83	77	82	23,7	30,5	27,7
Полуторагидрат (примера бе)												
время	КД (среднее)			ДЛА (среднее)								
-10	99	107	119	42,0	36,4	37,5						
0	99	104	117	41,9	37,1	37,5						
10	99	108	119	42,0	37,3	38,6						
20	99	109	118	41,4	37,4	39,8						
30	100	107	118	41,4	36,8	41,2						
40	100	109	118	41,0	37,4	41,3						
50	101	114	119	40,9	38,1	40,8						
60	102	116	118	40,4	39,5	40,7						
70	99	111	117	40,7	38,7	39,6						
80	101	112	116	36,5	37,6	35,4						
90	101	114	115	34,3	36,4	30,8						
100	101	114	115	32,3	35,7	28,6						
110	99	120	114	30,8	35,0	27,5						
120	99	121	114	30,3	29,0	26,6						
130	100	122	114	29,0	30,3	26,9						
140	101	121	115	28,0	28,3	25,1						
150	99	119	115	25,8	30,8	25,3						
160	99	123	114	25,1	30,8	23,9						
170	98	116	113	25,5	30,6	24,6						
180	99	117	116	25,0	30,8	24,2						
190	97	123	114	24,3	32,9	23,6						
200	97	119	114	24,0	31,5	23,6						
210	97	119	112	24,3	31,0	23,5						
220	97	118	111	24,2	31,3	22,9						

230	96	116	112	24,0	31,5	23,5
240	99	115	109	24,5	29,8	22,6
250	97	111	110	23,9	29,8	22,8
260	97	110	107	23,5	30,3	22,0
270	98	109	108	24,6	30,0	22,2
280	97	109	105	23,9	29,6	21,9
290	94	108	105	25,3	29,1	22,5
300	97	108	105	25,1	28,5	21,6

Таблица 56: **Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2) полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе), на КД и ДЛА. Данные представлены как % изменения относительно предыдущих значений в виде абсолютных значений для каждого животного.**

время	Моногидрат II (пример 2)						Полугидрат (пример ба)					
	ДЛА			КД			ДЛА			КД		
50	99,1	99,2	98,5	99,1	100,1	100,0	99,3	98,7	98,9	99,6	98,4	100,6
60	99,7	99,3	99,8	99,9	100,1	100,7	100,7	99,4	99,2	100,6	99,7	97,2
70	97,7	91,1	91,0	102,4	99,3	101,4	94,7	96,1	97,0	102,6	98,4	98,4
80	97,7	91,3	88,0	101,6	97,7	100,0	83,4	94,5	91,2	102,6	99,7	101,8
90	94,7	89,1	84,5	100,7	98,5	99,2	73,4	89,2	88,7	101,6	102,2	104,0
100	91,8	84,0	80,0	100,7	97,7	97,7	69,0	85,0	84,7	100,6	101,0	107,4
110	88,8	80,9	76,3	100,7	98,5	98,5	66,5	82,4	82,1	99,6	99,7	111,9
120	87,0	76,6	73,0	99,9	98,5	97,7	64,4	80,8	79,7	99,6	99,7	108,6
130	85,5	75,2	71,7	99,1	97,7	97,0	62,8	79,9	76,7	98,6	102,2	109,7
140	85,7	74,7	70,0	98,3	98,5	97,0	61,8	78,7	75,7	99,6	103,5	110,8

	6	3											
150	84, 1	71, 9	69,4	96,6	97,7	96,3	60,9	78,0	74,3	97,6	103,5	109,7	
160	84, 1	70, 4	68,1	96,6	95,3	96,3	59,9	77,1	73,1	96,6	102,2	109,7	
170	83, 8	69, 8	68,5	95,8	94,5	95,5	58,6	76,7	72,3	95,6	99,7	107,4	
180	83, 8	68, 7	68,9	94,1	92,2	97,7	58,0	75,4	71,8	94,6	99,7	106,3	
190	83, 9	67, 7	69,3	92,5	91,4	98,5	59,5	78,4	70,7	94,6	108,5	105,2	
200	83, 7	67, 9	68,5	90,0	90,6	97,0	60,5	76,8	71,1	92,6	107,3	104,0	
210	83, 4	66, 5	67,7	90,8	92,2	96,3	60,6	75,5	70,8	90,6	102,2	102,9	
220	84, 0	66, 7	66,2	90,8	91,4	94,8	60,3	75,1	70,3	89,6	99,7	100,6	
230	84, 5	65, 8	67,6	91,6	90,6	95,5	58,7	74,1	69,1	87,6	98,4	100,6	
240	83, 2	67, 3	65,6	91,6	89,0	89,6	58,9	74,2	68,0	87,6	97,2	98,4	
250	83, 0	65, 7	64,3	90,0	86,7	91,1	59,0	72,7	67,9	85,5	95,9	96,1	
260	83, 3	66, 7	65,4	90,0	85,1	88,1	58,8	72,5	68,0	85,5	95,9	95,0	
270	83, 8	65, 6	64,3	89,2	83,5	88,1	59,6	72,4	67,3	85,5	95,9	98,4	
280	83, 3	66, 5	64,1	89,2	81,9	85,9	59,3	72,6	67,8	85,5	94,6	95,0	
290	82, 8	65, 5	63,1	87,5	80,4	84,4	58,8	72,6	66,7	84,5	94,6	93,9	
300	82, 7	65, 7	62,9	86,7	79,6	84,4	57,9	72,2	67,1	83,5	97,2	92,7	
			Полуторагидрат (примера бе)										

время	ДЛА			КД		
50	98,3	96,2	101,2	101,4	98,5	100,3
60	97,2	99,6	101,1	102,5	100,3	99,4
70	97,8	97,5	98,5	99,4	96,0	98,6
80	87,8	94,9	87,9	101,4	96,8	97,7
90	82,5	92,0	76,6	101,4	98,5	96,9
100	77,6	90,1	71,1	101,4	98,5	96,9
110	74,0	88,3	68,4	99,4	103,7	96,1
120	72,8	73,1	66,2	99,4	104,6	96,1
130	69,8	76,4	66,8	100,4	105,5	96,1
140	67,3	71,4	62,2	101,4	104,6	96,9
150	62,1	77,7	62,8	99,4	102,9	96,9
160	60,4	77,7	59,3	99,4	106,3	96,1
170	61,3	77,3	61,0	98,4	100,3	95,2
180	60,0	77,6	60,1	99,4	101,1	97,7
190	58,5	83,0	58,5	97,4	106,3	96,1
200	57,6	79,4	58,5	97,4	102,9	96,1
210	58,3	78,3	58,3	97,4	102,9	94,4
220	58,3	79,0	56,8	97,4	102,0	93,5
230	57,8	79,6	58,3	96,4	100,3	94,4
240	58,9	75,3	56,1	99,4	99,4	91,8
250	57,4	75,3	56,6	97,4	96,0	92,7
260	56,4	76,5	54,6	97,4	95,1	90,2
270	59,1	75,7	55,2	98,4	94,2	91,0
280	57,4	74,6	54,4	97,4	94,2	88,5
290	60,8	73,3	55,8	94,4	93,4	85,9
300	60,3	72,0	53,7	101,4	90,8	84,3

Е-2.1 Ингаляционное введение активаторов sGC здоровым субъектам-мужчинам в течение 7 дней - сGMP и бронходилатация

Здоровые белые субъекты-мужчины возрастом от 18 до 45 лет и с индексом массы тела (ИМТ) выше/равным 18,5 и ниже/равным 29,9 кг/м² проходили лечение в клиническом фармакологическом исследовании фазы I в течение семи дней с ингаляцией один раз в день доз, составляющих 480 мкг, 1000 мкг или 2000 мкг (2 капсулы по 1000 мкг) (номинальная доза), сухих порошковых составов примера 2 или плацебо. Субъекты вдыхали порошковый препарат из капсул (смотрите раздел С, например, таблицы 22 и 23), вставленных в

портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом. Сухой порошковый состав препарата диспергируется в потоке воздуха, при этом его мелкие частицы переносятся в глубокие отделы легких, где он должен вызывать расширение кровеносных сосудов у пациентов с ЛГ для значительного снижения повышенного кровяного давления в центральных легочных кровяных сосудах у пациентов с ЛАГ или другими подтипами ЛГ. Этот эффект невозможно продемонстрировать у субъектов со здоровыми легкими. Кроме того, ингаляционный препарат вызывает расширение бронхиальных дыхательных путей и, таким образом, улучшает состояние при заболеваниях легких у пациентов с ЛГ с патологическим бронхоспазмом. Этот эффект измеряли с помощью бодиплетизмографии как снижение удельного сопротивления дыхательных путей у здоровых субъектов. После глубокого вдоха субъекты задерживают дыхание на 2 секунды, чтобы сухой порошок препарата конденсировался из воздушного потока на поверхности более глубоких участков легких, где он осаждается вблизи предполагаемого места фармакологического действия. Препарат растворяется в течение дня и уравнивает легкие через выстилающую жидкость. В качестве косвенного показателя концентрации препарата в легких анализировали плазменные концентрации с течением времени, которые показали максимальную концентрацию в крови через 2,0-2,5 часа после ингаляции, что впоследствии способствует уравниванию препарата в легких через кровоток. После первой ингаляции была достигнута измеримая плазменная концентрация, которая сохранялась в течение 48 часов, как видно для всех вводимых доз, что позволило создать устойчивую концентрацию препарата в течение 24 часов после 14 дней проводимых один раз в день ингаляций и, таким образом, поддержать активность препарата 24/7 после ингаляции.

Контроль активности препарата у здоровых мужчин осуществляли путем анализа образцов крови в отношении сGMP, непосредственного продукта фармакологической активации sGC, до первой и после последней ингаляции препарата в течение 7 дней лечения в сравнении с измерениями в день предварительной обработки для всех доз.

Анализ изменений этого параметра относительно исходного уровня показал дозозависимое повышение сGMP, начинающееся приблизительно через 2 ч после первой ингаляции с пиком через 6 ч (дозы 480 и 1000 мкг) и 8 ч (доза 2000 мкг) после введения примера 2 (смотрите Фиг. 52-56). Такая длительная активность по сравнению с системной концентрацией препарата обусловлена способом введения в виде ингаляционного сухого порошка, который обуславливает оседание препарата в более глубоких отделах легких, что приводит к активной концентрации препарата в течение 24 ч после однократной ежедневной ингаляции. Пиковые средние значения \pm СО для сGMP, наблюдаемые в первый профильный день, составили $8,84 \pm 1,35$, $11,69 \pm 1,86$ и $16,52 \pm 4,24$ нмоль/л после введения 480, 1000 и 2000 мкг примера 2.

После повторного введения в течение 7 дней наблюдали дополнительное повышение пиковых средних значений для сGMP с $11,96 \pm 2,80$, $16,70 \pm 2,96$ и $32,67 \pm 9,48$ нмоль/л после введения соответствующих доз. Через 10 дней после первого лечения средние концентрации сGMP приблизились обратно к концентрации, наблюдаемой в день перед

введением дозы. Данные по сGMP показывают, что однократная ежедневная ингаляция препарата примера 2 вызывает предполагаемый дозозависимый эффект на sGC-мишень (смотрите Фиг. 56).

Таблица 57: Изменения циклического гуанозин-монофосфата относительно исходного уровня (нмоль/л) (БЕЗ)

	Плацебо	480 мкг, пр. 2	1000 мкг, пр. 2	2000 мкг, пр. 2
-0Д 22Ч 00М	0,47 ± 0,90	1,17 ± 1,00	0,08 ± 1,41	0,66 ± 0,79
-0Д 20Ч 00М	-0,11 ± 1,13	0,52 ± 0,95	-0,24 ± 1,75	0,48 ± 0,71
-0Д 18Ч 00М	0,71 ± 1,41	0,21 ± 1,74	-0,87 ± 1,44	0,17 ± 0,78
-0Д 16Ч 00М	-0,26 ± 1,89	0,41 ± 0,96	-0,43 ± 1,49	0,29 ± 1,17
-0Д 12Ч 00М	-0,11 ± 1,34	0,22 ± 1,17	-0,77 ± 1,72	0,28 ± 0,97
-0Д 09Ч 00М	-0,67 ± 1,25	0,20 ± 1,59	-0,84 ± 2,04	-0,18 ± 0,90
0Д 00Ч 00М	-0,77 ± 1,27	0,11 ± 1,10	-0,11 ± 1,62	0,68 ± 1,14
0Д 02Ч 00М	0,42 ± 0,52	1,73 ± 0,82	3,26 ± 2,04	4,78 ± 1,35
0Д 04Ч 00М	-0,68 ± 2,23	3,04 ± 1,39	5,64 ± 2,54	9,18 ± 2,50
0Д 06Ч 00М	-0,40 ± 2,23	3,33 ± 1,39	6,78 ± 2,79	11,04 ± 3,21
0Д 08Ч 00М	0,33 ± 2,56	2,94 ± 1,38	5,94 ± 2,65	11,69 ± 2,78
0Д 12Ч 00М	-0,24 ± 2,07	2,10 ± 1,18	4,86 ± 2,91	8,56 ± 2,19
0Д 15Ч 00М	-0,58 ± 2,14	1,53 ± 1,50	3,70 ± 2,59	7,54 ± 2,32
1Д 00Ч 00М	-0,18 ± 2,06	0,84 ± 0,89	1,26 ± 1,98	3,48 ± 0,90
2Д 00Ч 00М	-0,30 ± 2,26	0,74 ± 1,59	0,33 ± 1,99	1,57 ± 0,86
3Д 00Ч 00М	-0,14 ± 2,10	1,00 ± 1,92	2,31 ± 2,68	5,17 ± 1,51
4Д 00Ч 00М	0,31 ± 1,99	1,46 ± 1,24	2,86 ± 2,63	9,33 ± 2,55
5Д 00Ч 00М	0,27 ± 2,34	1,50 ± 0,98	3,59 ± 2,51	11,10 ± 3,49
6Д 00Ч 00М	0,71 ± 2,21	1,92 ± 1,21	4,32 ± 2,82	11,71 ± 2,66
7Д 00Ч 00М	0,21 ± 0,83	1,68 ± 0,85	4,74 ± 2,98	11,36 ± 3,37
7Д 02Ч 00М	0,07 ± 0,81	4,22 ± 2,29	6,93 ± 2,99	17,33 ± 4,18
7Д 04Ч 00М	0,20 ± 0,71	5,39 ± 2,34	10,84 ± 2,91	22,23 ± 4,75
7Д 06Ч 00М	0,72 ± 1,06	6,44 ± 2,26	11,79 ± 3,70	27,39 ± 6,93
7Д 08Ч 00М	1,26 ± 1,68	5,19 ± 1,64	11,00 ± 4,58	27,83 ± 7,77
7Д 12Ч 00М	0,59 ± 1,00	3,71 ± 1,79	9,19 ± 5,26	23,33 ± 5,53
7Д 15Ч 00М	0,02 ± 0,73	3,04 ± 2,09	8,00 ± 4,41	19,08 ± 4,95
8Д 00Ч 00М	0,81 ± 0,54	1,69 ± 2,65	4,47 ± 3,81	11,17 ± 3,69
8Д 12Ч 00М	0,66 ± 1,11	0,69 ± 1,53	2,30 ± 3,05	8,02 ± 2,45
9Д 00Ч 00М	0,08 ± 0,73	0,13 ± 1,97	1,38 ± 2,59	5,64 ± 1,36

9Д 12Ч 00М	0,70 ± 1,64	1,10 ± 1,01	1,02 ± 2,24	4,57 ± 2,15
10Д 00Ч 00М	0,89 ± 1,47	-0,00 ± 0,64	1,42 ± 2,87	3,26 ± 1,07

Таблица 58: Средние значения (N=9 для каждого из плацебо, 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) для сGMP с течением времени: перед ингаляцией препарата (исходный уровень) (-1д02ч - 0д00ч), после первого дня ингаляции (0д00ч - 2д00ч), минимальные значения после ингаляций в дни 3д00ч - 7д00ч и после последнего из 7 дней ингаляции (7д00ч - 10д00ч).

	Плацебо	480 мкг, пр. 2	1000 мкг, пр. 2	2000 мкг, пр. 2
-1Д 02Ч 00М	5,83 ± 2,01	5,40 ± 1,41	5,02 ± 1,59	4,16 ± 1,70
-0Д 22Ч 00М	6,30 ± 2,42	6,57 ± 1,22	5,10 ± 1,46	4,81 ± 2,22
-0Д 20Ч 00М	5,72 ± 2,00	5,92 ± 0,83	4,78 ± 1,37	4,63 ± 1,86
-0Д 18Ч 00М	6,54 ± 2,68	5,61 ± 0,71	4,16 ± 0,92	4,32 ± 1,33
-0Д 16Ч 00М	5,58 ± 2,13	5,81 ± 1,09	4,59 ± 1,06	4,44 ± 2,15
-0Д 12Ч 00М	5,72 ± 2,17	5,62 ± 1,26	4,26 ± 0,99	4,43 ± 2,24
-0Д 09Ч 00М	5,17 ± 1,90	5,60 ± 1,08	4,18 ± 0,82	3,98 ± 1,91
0Д 00Ч 00М	5,07 ± 1,90	5,51 ± 1,00	4,91 ± 1,27	4,83 ± 2,52
0Д 02Ч 00М	5,49 ± 2,03	7,24 ± 1,25	8,17 ± 1,07	9,61 ± 3,65
0Д 04Ч 00М	4,39 ± 1,20	8,56 ± 1,45	10,56 ± 1,47	14,01 ± 4,51
0Д 06Ч 00М	4,67 ± 1,25	8,84 ± 1,35	11,69 ± 1,86	15,88 ± 5,09
0Д 08Ч 00М	5,40 ± 1,70	8,46 ± 1,59	10,86 ± 1,66	16,52 ± 4,24
0Д 12Ч 00М	4,82 ± 1,35	7,61 ± 1,01	9,77 ± 2,11	13,39 ± 4,01
0Д 15Ч 00М	4,49 ± 0,90	7,04 ± 1,50	8,61 ± 1,63	12,38 ± 4,17
1Д 00Ч 00М	4,89 ± 1,16	6,36 ± 1,10	6,17 ± 1,05	8,31 ± 2,88
2Д 00Ч 00М	4,77 ± 0,74	6,26 ± 2,17	5,24 ± 1,28	6,40 ± 2,09
3Д 00Ч 00М	4,92 ± 0,87	6,51 ± 2,62	7,22 ± 2,04	10,00 ± 3,51
4Д 00Ч 00М	5,38 ± 1,06	6,97 ± 1,96	7,77 ± 1,87	14,17 ± 4,36
5Д 00Ч 00М	5,33 ± 1,07	7,01 ± 1,72	8,50 ± 2,13	15,93 ± 5,52
6Д 00Ч 00М	5,78 ± 1,42	7,43 ± 1,69	9,23 ± 2,12	16,54 ± 4,60
7Д 00Ч 00М	5,28 ± 1,86	7,19 ± 1,47	9,66 ± 2,30	16,19 ± 5,02
7Д 02Ч 00М	5,13 ± 1,97	9,73 ± 3,00	11,84 ± 2,18	22,17 ± 6,07
7Д 04Ч 00М	5,27 ± 2,05	10,90 ± 3,12	15,76 ± 2,29	27,07 ± 7,01
7Д 06Ч 00М	5,79 ± 2,16	11,96 ± 2,80	16,70 ± 2,96	32,22 ± 8,83
7Д 08Ч 00М	6,32 ± 3,30	10,70 ± 2,27	15,91 ± 3,86	32,67 ± 9,48
7Д 12Ч 00М	5,66 ± 2,17	9,22 ± 2,37	14,10 ± 4,55	28,17 ± 7,50
7Д 15Ч 00М	5,09 ± 1,97	8,56 ± 2,80	12,91 ± 3,72	23,91 ± 6,59

8Д 00Ч 00М	5,88 ± 2,07	7,20 ± 3,23	9,38 ± 3,11	16,00 ± 5,77
8Д 12Ч 00М	5,72 ± 2,10	6,20 ± 2,00	7,21 ± 2,24	12,86 ± 3,96
9Д 00Ч 00М	5,14 ± 1,60	5,64 ± 2,53	6,29 ± 1,86	10,48 ± 3,49
9Д 12Ч 00М	5,77 ± 3,38	6,61 ± 1,80	5,93 ± 1,39	9,40 ± 3,10
10Д 00Ч 00М	5,96 ± 2,26	5,51 ± 1,39	6,33 ± 2,30	8,09 ± 2,81

Измерение параметров функции легких с помощью бодиплетизмографии показало снижение общего удельного сопротивления дыхательных путей sRaw, параметра бронхорасширяющей активности здоровых легких, от -0,142 до -0,296 кПа/сек, измеренное через 6 ч после приема первой дозы примера 2, по сравнению с исходным уровнем, которое наблюдалось во всех группах доз (смотрите Фиг. 57 и таблицу 59).

Таблица 59: Средние значения (N=9 для каждого из плацебо, 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) для общего удельного сопротивления дыхательных путей (кПа/с) с течением времени: скрининг 1/2, день до лечения (-1д00ч - 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч - 0д06ч), измерения после ингаляций 2д02ч - 6д04ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч - 7д06ч).

	Плацебо	480 мкг, пр. 2	1000 мкг, пр. 2	2000 мкг, пр. 2
СКРИНИНГ	0,829 ± 0,494	0,844 ± 0,327	0,867 ± 0,376	0,899 ± 0,150
СКРИНИНГ 2	0,934 ± 0,522	0,832 ± 0,280	1,009 ± 0,340	0,957 ± 0,140
-1Д 00Ч 00М	0,896 ± 0,301	0,939 ± 0,344	0,996 ± 0,194	0,962 ± 0,266
-0Д 22Ч 00М	0,916 ± 0,332	0,928 ± 0,392	0,903 ± 0,255	0,933 ± 0,165
-0Д 18Ч 00М	0,942 ± 0,302	0,921 ± 0,305	0,901 ± 0,187	0,943 ± 0,245
0Д 00Ч 00М	0,991 ± 0,341	1,078 ± 0,375	0,967 ± 0,233	0,947 ± 0,143
0Д 02Ч 00М	0,948 ± 0,307	0,839 ± 0,182	0,859 ± 0,143	0,677 ± 0,139
0Д 06Ч 00М	0,876 ± 0,268	0,800 ± 0,187	0,824 ± 0,180	0,651 ± 0,149
2Д 02Ч 00М	0,913 ± 0,211	0,883 ± 0,310	0,797 ± 0,141	0,748 ± 0,155
4Д 02Ч 00М	0,902 ± 0,197	0,807 ± 0,200	0,853 ± 0,172	0,709 ± 0,178
6Д 04Ч 00М	0,872 ± 0,192	0,798 ± 0,193	0,787 ± 0,168	0,722 ± 0,168
7Д 00Ч 00М	0,978 ± 0,261	0,823 ± 0,274	0,917 ± 0,227	0,844 ± 0,097
7Д 02Ч 00М	0,872 ± 0,223	0,777 ± 0,282	0,764 ± 0,140	0,716 ± 0,089
7Д 06Ч 00М	0,918 ± 0,212	0,803 ± 0,280	0,787 ± 0,188	0,730 ± 0,151

Е-2.2 Ингаляционное введение активаторов sGC здоровым субъектам-мужчинам в течение 14 дней для оценки фармакокинетики в устойчивом состоянии

Здоровые белые субъекты-мужчины возрастом от 18 до 45 лет и с индексом массы тела (ИМТ) выше/равным 18,5 и ниже/равным 29,9 кг/м² проходили лечение в клиническом фармакологическом исследовании фазы I в течение 14 дней с ингаляцией один раз в день доз, составляющих 1000 мкг (номинальная доза), сухого порошка примера 4 или плацебо. Субъекты вдыхали порошок из капсул (смотрите раздел С, например, таблицы

17 и 20), вставленных в портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом в глубокие отделы легких. Предполагаемое значительное снижение повышенного кровяного давления в центральных легочных кровеносных сосудах невозможно оценить у субъектов без патофизиологических нарушений функции легких. В качестве косвенного показателя концентрации препарата в легких анализировали плазменные концентрации с течением времени. Этот анализ после введения доз в течение 14 дней для создания устойчивой концентрации препарата в течение 24 ч при однократных ежедневных ингаляциях показал, что устойчивое состояние достигалось через 7-11 дней ингаляций. Контроль активности препарата/его взаимодействия с мишенью у здоровых мужчин осуществляли путем анализа образцов крови в отношении сGMP. Результаты показаны как среднее значение в таблице 60 и изменение относительно исходного уровня на Фиг. 58 и в таблице 61 с максимальными значениями через 1 неделю лечения и показывают, что устойчивое состояние концентрации сGMP достигалось не более чем через 11 дней лечения, что является биомаркером постоянного взаимодействия с мишенью.

Таблица 60: Средние значения +/- стандартное отклонение для плацебо (N=4) и 1000 мкг (N=17) примера 4 для концентрации сGMP с течением времени (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч - -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч - 1д00ч), до и после ингаляций в дни 2д00ч - 2д12ч, 6д00ч - 6д12ч, 10д00ч - 10д12ч (профили), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д-5д, 7д-9д, 11д-12д и до и после последних 14 дней ингаляции (12д22ч - 20д00ч).

Среднее	Плацебо (n=4)	1000 мкг, (n=17) пр. 4
-1Д 02Ч 00М	4775,0 +/- 1530,5	5264,7 +/- 2006,8
-0Д 22Ч 00М	4800,0 +/- 469,0	5164,7 +/- 1680,0
-0Д 20Ч 00М	4175,0 +/- 1345,1	4311,8 +/- 1956,4
-0Д 18Ч 00М	4925,0 +/- 797,4	5011,8 +/- 1875,5
-0Д 16Ч 00М	5250,0 +/- 914,7	5941,2 +/- 2641,7
-0Д 12Ч 00М	7900,0 +/- 3763,9	5570,6 +/- 2087,4
-0Д 09Ч 00М	6400,0 +/- 1180,4	5488,2 +/- 1654,9
-0Д 02Ч 00М	3900,0 +/- 668,3	4329,4 +/- 1509,5
0Д 02Ч 00М	6200,0 +/- 1930,5	9170,6 +/- 2348,3
0Д 04Ч 00М	4625,0 +/- 1173,0	11623,5 +/- 2636,9
0Д 06Ч 00М	4000,0 +/- 559,8	14276,5 +/- 3557,1
0Д 08Ч 00М	4500,0 +/- 469,0	14888,2 +/- 3618,2
0Д 12Ч 00М	4500,0 +/- 1409,5	11812,5 +/- 2708,5
0Д 15Ч 00М	4750,0 +/- 1443,4	11064,7 +/- 2963,1
1Д 00Ч 00М	4425,0 +/- 590,9	7305,9 +/- 1593,5
2Д 00Ч 00М	4200,0 +/- 697,6	8876,5 +/- 2507,6

2Д 03Ч 00М	5366,7 +/- 1150,4	17282,4 +/- 4749,9
2Д 08Ч 00М	4700,0 +/- 1493,3	20770,6 +/- 6604,0
2Д 12Ч 00М	4233,3 +/- 1436,4	16941,2 +/- 5408,8
3Д 00Ч 00М	4033,3 +/- 1050,4	9488,2 +/- 2238,5
4Д 00Ч 00М	3466,7 +/- 1429,5	10694,1 +/- 2193,0
5Д 00Ч 00М	3166,7 +/- 1059,9	10252,9 +/- 2390,4
6Д 00Ч 00М	4566,7 +/- 2285,5	9423,5 +/- 2613,1
6Д 03Ч 00М	3800,0 +/- 608,3	17735,3 +/- 4290,1
6Д 08Ч 00М	4266,7 +/- 1222,0	24452,9 +/- 7374,6
6Д 12Ч 00М	4266,7 +/- 750,6	18194,1 +/- 4785,2
7Д 00Ч 00М	3700,0 +/- 1058,3	10511,8 +/- 2026,4
8Д 00Ч 00М	3733,3 +/- 1331,7	10529,4 +/- 1910,7
9Д 00Ч 00М	3800,0 +/- 173,2	10911,8 +/- 2620,6
10Д 00Ч 00М	3766,7 +/- 1011,6	10776,5 +/- 2286,0
10Д 03Ч 00М	4200,0 +/- 1212,4	17058,8 +/- 4319,2
10Д 08Ч 00М	4666,7 +/- 1703,9	21858,8 +/- 6188,5
10Д 12Ч 00М	3800,0 +/- 655,7	17329,4 +/- 4529,3
11Д 00Ч 00М	3966,7 +/- 1357,7	11270,6 +/- 2814,9
12Д 00Ч 00М	4400,0 +/- 1389,2	12388,2 +/- 3016,4
12Д 22Ч 00М	4466,7 +/- 1021,4	11276,5 +/- 3261,8
13Д 02Ч 00М	3800,0 +/- 700,0	13447,1 +/- 2802,9
13Д 04Ч 00М	3200,0 +/- 624,5	17276,5 +/- 4328,9
13Д 06Ч 00М	3633,3 +/- 461,9	21370,6 +/- 5581,2
13Д 08Ч 00М	3933,3 +/- 901,8	22047,1 +/- 5535,0
13Д 12Ч 00М	3700,0 +/- 964,4	17217,6 +/- 4806,0
13Д 15Ч 00М	3433,3 +/- 896,3	16382,4 +/- 4045,9
14Д 00Ч 00М	3300,0 +/- 1053,6	9735,3 +/- 2740,0
15Д 00Ч 00М	3433,3 +/- 960,9	6852,9 +/- 1222,3
15Д 12Ч 00М	4533,3 +/- 1680,3	7370,6 +/- 1654,8
16Д 00Ч 00М	3666,7 +/- 665,8	6329,4 +/- 1357,3
16Д 12Ч 00М	4800,0 +/- 1500,0	6735,3 +/- 1394,6
17Д 00Ч 00М	2866,7 +/- 577,4	4729,4 +/- 995,5
20Д 00Ч 00М	4033,3 +/- 1893,0	5518,8 +/- 1505,2
ПОСЛЕДУЮЩЕЕ	4566,7 +/- 1078,6	5847,1 +/- 2013,4

НАБЛЮДЕНИЕ		
------------	--	--

Таблица 61: Изменения сGMP относительно исходного уровня (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч - -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч - 1д00ч), после ингаляций в дни 2д00ч - 2д12ч, 6д00ч - 6д12ч, 10д00ч - 10д12ч (профильные дни), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д-5д, 7д-9д, 11д-12д) и после последних 14 дней ингаляций (12д22ч - 20д00ч)

Разница с исходным уровнем	Плацебо (n=4)	1000 мкг, (n=17) пр. 4
-1Д 02Ч 00М	исходный уровень	исходный уровень
-0Д 22Ч 00М	25,0 +/- 1408,0	-100,0 +/- 1403,1
-0Д 20Ч 00М	-600,0 +/- 2219,6	-952,9 +/- 1984,7
-0Д 18Ч 00М	150,0 +/- 2120,5	-252,9 +/- 1345,9
-0Д 16Ч 00М	475,0 +/- 2091,8	676,5 +/- 1844,1
-0Д 12Ч 00М	3125,0 +/- 2742,7	305,9 +/- 1880,3
-0Д 09Ч 00М	1625,0 +/- 2118,8	223,5 +/- 1396,2
-0Д 02Ч 00М	исходный уровень	исходный уровень
0Д 02Ч 00М	2300,0 +/- 1529,7	4841,2 +/- 2006,9
0Д 04Ч 00М	725,0 +/- 981,1	7294,1 +/- 2972,3
0Д 06Ч 00М	100,0 +/- 516,4	9947,1 +/- 3796,2
0Д 08Ч 00М	600,0 +/- 778,9	10558,8 +/- 3607,1
0Д 12Ч 00М	600,0 +/- 1067,7	7531,3 +/- 3057,2
0Д 15Ч 00М	850,0 +/- 1097,0	6735,3 +/- 2917,4
1Д 00Ч 00М	525,0 +/- 1158,7	2976,5 +/- 1785,2
2Д 00Ч 00М	300,0 +/- 1067,7	4547,1 +/- 2374,4
2Д 03Ч 00М	1600,0 +/- 1058,3	12952,9 +/- 4814,8
2Д 08Ч 00М	933,3 +/- 1059,9	16441,2 +/- 6525,1
2Д 12Ч 00М	466,7 +/- 1527,5	12611,8 +/- 5555,1
3Д 00Ч 00М	266,7 +/- 1594,8	5158,8 +/- 2554,4
4Д 00Ч 00М	-300,0 +/- 1833,0	6364,7 +/- 2482,9
5Д 00Ч 00М	-600,0 +/- 1646,2	5923,5 +/- 2801,2
6Д 00Ч 00М	800,0 +/- 2330,2	5094,1 +/- 2382,9
6Д 03Ч 00М	33,3 +/- 945,2	13405,9 +/- 4568,6
6Д 08Ч 00М	500,0 +/- 1819,3	20123,5 +/- 7302,6
6Д 12Ч 00М	500,0 +/- 1081,7	13864,7 +/- 4528,5
7Д 00Ч 00М	-66,7 +/- 1429,5	6182,4 +/- 2095,9

8Д 00Ч 00М	-33,3 +/- 1934,8	6200,0 +/- 2018,7
9Д 00Ч 00М	33,3 +/- 776,7	6582,4 +/- 2425,7
10Д 00Ч 00М	0,0 +/- 1311,5	6447,1 +/- 2255,0
10Д 03Ч 00М	433,3 +/- 1450,3	12729,4 +/- 4182,7
10Д 08Ч 00М	900,0 +/- 1907,9	17529,4 +/- 6277,2
10Д 12Ч 00М	33,3 +/- 1184,6	13000,0 +/- 4616,5
11Д 00Ч 00М	200,0 +/- 1915,7	6941,2 +/- 2865,1
12Д 00Ч 00М	633,3 +/- 2064,8	8058,8 +/- 2949,8
12Д 22Ч 00М	700,0 +/- 1200,0	6947,1 +/- 3016,4
13Д 02Ч 00М	33,3 +/- 503,3	9117,6 +/- 2994,0
13Д 04Ч 00М	-566,7 +/- 251,7	12947,1 +/- 4570,3
13Д 06Ч 00М	-133,3 +/- 896,3	17041,2 +/- 5998,9
13Д 08Ч 00М	166,7 +/- 1422,4	17717,6 +/- 5772,9
13Д 12Ч 00М	-66,7 +/- 1331,7	12888,2 +/- 4847,5
13Д 15Ч 00М	-333,3 +/- 1159,0	12052,9 +/- 3938,8
14Д 00Ч 00М	-466,7 +/- 1550,3	5405,9 +/- 3158,2
15Д 00Ч 00М	-333,3 +/- 1436,4	2523,5 +/- 1666,0
15Д 12Ч 00М	766,7 +/- 1628,9	3041,2 +/- 1792,7
16Д 00Ч 00М	-100,0 +/- 1058,3	2000,0 +/- 1581,1
16Д 12Ч 00М	1033,3 +/- 2003,3	2405,9 +/- 1555,4
17Д 00Ч 00М	-900,0 +/- 964,4	400,0 +/- 1434,8
20Д 00Ч 00М	266,7 +/- 2542,3	1218,8 +/- 1715,1
ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ	800,0 +/- 1743,6	1517,6 +/- 2343,9

Е-2.3 Ингаляционное, пероральное и внутривенное введение однократных доз активатора sGC здоровым субъектам-мужчинам - осаждение в легких

Здоровые белые субъекты-мужчины возрастом от 18 до 45 лет и с индексом массы тела (ИМТ) выше/равным 18,5 и ниже/равным 29,9 кг/м² проходили лечение в клиническом исследовании фазы I однократной ингаляционной дозой 1000 мкг (номинальная доза), однократной ингаляционной дозой 1000 мкг (номинальная доза) + блокада активированным углем, однократной пероральной дозой 1000 мкг и однократной инфузией в течение 2 ч 100 мкг примера 4. Поскольку биодоступность при внутривенном применении в общем случае по определению составляет 100% и, следовательно, выше чем в случае перорального или ингаляционного введения, внутривенную дозу тщательно выбирали так, чтобы она была ниже пероральной и ингаляционной дозы, чтобы избежать более высокой плазменной концентрации в результате высокой в/в дозы и потенциальных побочных эффектов,

например, снижения кровяного давления или обморока. Поэтому в этом исследовании в качестве в/в дозы была выбрана доза 100 мкг. Между процедурами применяли семидневный период вымывания. Субъекты проглатывали раствор для перорального введения (20 мл, содержащий 1000 мкг, смотрите раздел С-2, таблицу 49а). Субъекты получали раствор в виде однократной инфузии в течение 2 часов (2 мл, содержащие 100 мкг, смотрите раздел С-2, таблицу 49а). Субъекты вдыхали порошковый препарат из капсул (смотрите раздел С-1, таблицы 17 и 20), вставленных в портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом. После вдыхания сухого порошкового состава этого препарата часть номинальной дозы остается в капсуле и устройстве, а доза, которая попадает в организм через мундштук, называется выделяемой дозой. Выделяемую дозу можно рассчитать/определить следующим образом: номинальная доза - (остаток в капсуле+остаток в устройстве). После вдыхания сухого порошка одна часть выделяемой дозы попадает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и называется пероральной частью выделяемой дозы, другая часть выделяемой дозы, которая достигает легких через дыхательные пути, называется легочной дозой и представляет собой осаждаемую в легких дозу. Поскольку легкие являются целевым органом эффекта, осаждаемую в легких дозу необходимо количественно определить. Осаждение в легких можно косвенно оценить, определив часть номинальной дозы, которая достигает ЖКТ и остается в капсуле и устройстве. Для изучения и определения осаждения в легких проводили следующие исследования (смотрите также Фиг. 59):

1- Ингаляционное применение однократной дозы 1000 мкг сухого порошка.

2- Ингаляционное применение однократной дозы 1000 мкг сухого порошка в комбинации с пероральным введением блокады активированным углем. Блокада активированным углем перекрывает пероральное всасывание части дозы ЖКТ, поскольку пример 4 полностью всасывается блокадой активированным углем. Это означает, что измеренные концентрации примера 4 достигают системной циркуляции через легкие.

3- Введение однократной пероральной дозы 1000 мкг примера 4 для определения перорального всасывания.

4- Введение примера 4 в течение 2 часов для изучения элиминации.

Плазменные концентрации примера 4 измеряли после всех разных типов введения, кроме того, после ингаляционного применения измеряли остатки в устройстве и капсуле. Анализ плазменных концентраций показал быструю элиминацию примера 4 после внутривенного введения с временем полужизни 0,26 ч. Время полужизни после перорального введения составляло 4,43 ч. Время полужизни после ингаляционного применения с/без активированного угля составляло 16,1 ч и 15,1 ч, соответственно, смотрите Фиг. 60. Более длительное терминальное время полужизни после ингаляции можно объяснить образованием легочного депо примера 4 в легких, из которого вещество постоянно поступает в кровеносную систему.

Абсолютная биодоступность сухого порошкового состава, вводимого с активированным углем, составила 16,3% и 18,8% для примера 4, вводимого без

активированного угля. Это означает, что 16,3% номинальной дозы сухого порошка примера 4, достигшие легких, считаются легочной дозой, а общая часть сухого порошка, попавшая в организм, составляет 18,8% от номинальной дозы. Относительная биодоступность примера 4 после ингаляционного применения с блокадой активированным углем по сравнению с ингаляционным применением без блокады активированным углем составляет 86,9%. Это свидетельствует о том, что пероральная часть дозы составляет приблизительно 13% от номинальной дозы. Смотрите таблицы 62 и 63. Рассчитанная выделяемая доза составляет 720 мкг, поскольку остатки в капсуле составили 160 мкг, а остатки в устройстве составили 120 мкг, смотрите Фиг. 61.

Результаты этого исследования подтверждают легочную дозу и то, что время полужизни является адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата препарата для примера 4 в легких.

Таблица 62: Среднее геометрическое значение плазменных концентраций (в мкг/л) с течением времени для примера 4 (геометрическое стандартное отклонение СО в %) после введения 1000 мкг ингаляционно, 1000 мкг ингаляционно+блокада активированным углем и 1000 мкг перорально

время после дозы (ч)	1000 мкг пр. 4, ингаляционно+блокада активированным углем		1000 мкг пр. 4, ингаляционно		1000 мкг пр. 4, перорально	
	средн. геом.	геом. СО	средн. геом.	геом. СО	средн. геом.	геом. СО
0	> 0,0500	н/п	> 0,0500	н/п	> 0,0500	н/п
0,25	0,0583	(1,78)	0,0628	(1,79)	0,777	(1,44)
0,5	0,261	(1,56)	0,316	(1,32)	3,64	(1,30)
0,75	0,491	(1,46)	0,622	(1,32)	5,28	(1,32)
1	0,662	(1,43)	0,869	(1,29)	5,68	(1,35)
1,5	0,900	(1,39)	1,16	(1,30)	4,69	(1,31)
2	0,969	(1,38)	1,20	(1,31)	3,32	(1,33)
2,5	1,02	(1,31)	1,18	(1,32)	2,26	(1,31)
3	0,933	(1,33)	1,07	(1,32)	1,60	(1,36)
4	0,812	(1,29)	0,927	(1,31)	1,01	(1,46)
6	0,508	(1,31)	0,583	(1,30)	0,424	(1,33)
8	0,373	(1,37)	0,415	(1,36)	0,233	(1,31)
12	0,220	(1,43)	0,250	(1,37)	0,126	(1,38)

15	0,157	(1,46)	0,181	(1,43)	0,0714	(1,60)
24	0,0931	(1,81)	0,106	(1,69)	н/п	н/п
28	0,0761	(1,69)	0,0793	(1,77)	н/п	н/п
32	0,0696	(1,63)	0,0698	(1,79)	н/п	н/п
36	0,054	(1,79)	0,058	(1,86)	н/п	н/п

Таблица 63: Среднее геометрическое значение плазменных концентраций (в мкг/л) с течением времени для примера 4 (геометрическое стандартное отклонение СО в %) после введения 100 мкг внутривенно

100 мкг пр. 4, в/в		
N=15		
время после дозы (ч)	средн. геом.	геом. СО
0	> 0,0500	н/п
0,25	1,76	(1,20)
0,5	2,52	(1,11)
0,75	2,68	(1,14)
1	2,99	(1,12)
1,5	3,15	(1,17)
2	3,07	(1,19)
2,083	2,57	(1,16)
2,25	1,42	(1,20)
2,5	0,559	(1,19)
2,75	0,264	(1,23)
3	0,132	(1,24)

Е-2.4 Ингаляционное введение однократных доз пациентам с ЛАГ или ХТЭЛГ для изучения снижения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)

Пациенты с ЛАГ или ХТЭЛГ проходили лечение в клиническом исследовании фазы Ib с повышающимися перорально вдыхаемыми однократными* дозами 240 мкг (2 капсулы по 120 мкг), 480 мкг, 1000 мкг, 2000 (2 капсулы по 1000 мкг) или 4000 мкг (4 капсулы по 1000 мкг) сухого порошка примера 4 (смотрите раздел С-1, например, таблицы 17 и 20), внесенными в портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом в глубокие отделы легких. (*однократная доза означает введение одной лекарственной формы/капсулы, а также введение двух или более лекарственных форм/капсул одновременно или последовательно в течение короткого периода времени). Включенные в исследование пациенты не проходили в прошлом лечения стандартными препаратами (SoC) для лечения ЛАГ или ХТЭЛГ (такими как антагонисты эндотелина, простаноиды, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 или растворимые стимуляторы гуанилатциклазы).

Пациенты в этом исследовании проходили инвазивную катетеризацию правых отделов сердца по медицинским показаниям в рамках плановой диагностики. Основной целью исследования было изучение пикового процентного снижения ЛСС относительно исходного уровня. Пациенты должны были иметь исходное давление в легочной артерии (сДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 400 дин·сек·см⁻⁵ (5 единиц Вуда) и не должны были демонстрировать сосудистую реактивность при первоначальном ингаляционном тестировании iNO, чтобы быть включенными в анализ по протоколу. Измеряли плазменные концентрации (фармакокинетика) вводимого препарата в несколько временных точек после введения и оценивали безопасность и переносимость.

Исследование разделено на две части, часть А и часть В. В части А повышающиеся вышеупомянутые однократные дозы вводили пациентам, не проходившим в прошлом лечения стандартными препаратами (SoC) для лечения ЛАГ или ХТЭЛГ (такими как антагонисты эндотелина, простаноиды, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 или растворимые стимуляторы гуанилатциклазы). В части В, после завершения части А, выбранную дозу из части А будут тестировать на дополнительных пациентах без лечения SoC в прошлом (группа 1) и дополнительно на пациентах, получающих монотерапию SoC (группа 2) и двойную комбинированную терапию SoC (группа 3).

ЛСС является производным параметром от параметров, непосредственно измеряемых во время процедуры катетеризации правых отделов сердца. Прямыми параметрами, включенными в расчет, являются: среднее давление в легочной артерии [мм рт. ст.] (сДЛА), давление заклинивания в легочных капиллярах [мм рт. ст.] (ДЗЛК) и сердечный выброс [л/мин] (СВ). ЛСС рассчитывают в соответствии с формулой: ЛСС [дин·с·см⁻⁵]=80*(сДЛА - ДЗЛК)/СВ.

Дизайн исследования показан на Фиг. 62, а обобщенные данные по завершенной части А показаны на Фиг. 63.

В целом 38 пациентов получали дозу сухого порошка примера 4. По 4 пациента в каждой дозовой группе были включены в протокол, как и планировалось (всего 20 пациентов). Можно было четко наблюдать дозозависимое среднее изменение ЛСС относительно исходного уровня, достигающее пика в виде продолжительного среднего изменения приблизительно на -30% в группах 2000 мкг и 4000 мкг (подробная информация по ЛСС приведена на Фиг. 64 и в таблице 64). Снижение ЛСС происходило преимущественно за счет снижения давления в легочной артерии (подробная информация по среднему ДЛА приведена на Фиг. 65 и в таблице 51). Средний уровень пиковых изменений -20% - как предопределенный пороговый уровень - был явно превышен в группах 2000 мкг и 4000 мкг (средние пиковые изменения составили: -21,0%, -16,1%, -25,9%, -38,1%, -36,3% для 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, соответственно). Величина среднего изменения ЛСС в -30% относительно исходного уровня была на том же уровне, что и для ингаляционного конкурентного препарата трепростинила (Тивасо®) после однократного введения в историческом сравнении [Voswinckel et al, *Journal of American College of Cardiology* Vol. 48, No. 8, 2006 October 17, 2006:1672-81]. Тем не менее, эффект

после применения примера 4 был преимущественно устойчивым и не снижался до конца периода измерения в 3 часа (период измерения > 3 часов был технически невозможен для пациентов с катетером правого сердца в исследовании). Время удержания в легких превышает 3 ч измерения (предположительно более 12 часов, вплоть до 24 часов после применения сухого порошка), о чем можно сделать вывод по длительному плазменному времени полужизни примера 4, измеренному в этом исследовании. Повышение системного сGMP (циклического гуанозинмонофосфата) подтвердило сильное взаимодействие с мишенью с активацией sGC. В целом наблюдалась хорошая переносимость препарата, включая самую высокую дозу 4000 мкг. Наблюдаемые изменения системного кровяного давления, частоты пульса и насыщения кислородом не вызывали опасений по поводу безопасности при любой дозе. В целом, наблюдаемые изменения легочных гемодинамических параметров (ЛСС и сДЛА) без соответствующих изменений системной гемодинамики хорошо согласуются с необходимым эффектом селективного легочного сосудорасширения.

Таблица 64: Средние значения и СО для легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с течением времени (0Д00Ч00М) и после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола). Относительные изменения от исходного уровня показаны на Фиг. 64.

	240 мкг, N=4	480 мкг, N=4	1000 мкг, N=4	2000 мкг, N=4	4000 мкг, N=4
0Д00Ч 00М	788,338 ± 416,914	1055,863 ± 317,077	608,898 ± 135,153	468,608 ± 20,537	713,998 ± 117,204
0Д00Ч 30М	749,012 ± 398,928	1003,264 ± 300,639	645,387 ± 211,946	464,586 ± 58,200	616,894 ± 97,774
0Д01Ч 00М	734,427 ± 396,799	1007,504 ± 290,883	558,324 ± 169,860	421,730 ± 81,602	542,417 ± 97,103
0Д01Ч 30М	726,362 ± 364,099	1031,647 ± 252,210	542,130 ± 187,227	340,782 ± 82,566	573,812 ± 123,865
0Д02Ч 00М	710,844 ± 410,668	908,704 ± 252,569	487,951 ± 144,546	339,924 ± 105,884	501,071 ± 97,979
0Д02Ч 30М	716,209 ± 419,311	1038,344 ± 263,837	537,812 ± 204,640	338,404 ± 87,381	526,648 ± 144,679
0Д03Ч 00М	657,829 ± 291,191	909,265 ± 259,510	535,636 ± 235,786	327,284 ± 25,882	493,103 ± 130,480

Таблица 65: Средние значения и СО для среднего давления в легочной артерии (сДЛА) с течением времени (0Д00Ч00М) и после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000,

2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола). Относительные изменения от исходного уровня показаны на Фиг. 65.

	240 мкг, N=4	480 мкг, N=4	1000 мкг, N=4	2000 мкг, N=4	4000 мкг, N=4
ОД 00Ч 00М	42,8 ± 11,1	55,0 ± 8,6	34,3 ± 4,9	33,5 ± 3,4	46,0 ± 8,1
ОД 00Ч 30М	42,5 ± 11,0	52,3 ± 8,4	33,8 ± 7,5	33,3 ± 6,3	43,0 ± 4,6
ОД 01Ч 00М	44,3 ± 10,4	53,8 ± 9,1	31,8 ± 7,4	30,8 ± 5,6	41,3 ± 4,6
ОД 01Ч 30М	43,0 ± 8,0	55,0 ± 8,0	32,0 ± 8,9	28,5 ± 7,3	40,3 ± 5,1
ОД 02Ч 00М	39,5 ± 7,9	52,5 ± 7,9	32,3 ± 9,0	27,0 ± 6,1	40,0 ± 5,3
ОД 02Ч 30М	42,0 ± 6,5	54,0 ± 9,7	33,5 ± 10,7	27,3 ± 6,0	39,8 ± 3,0
ОД 03Ч 00М	39,0 ± 4,2	56,0 ± 11,1	34,0 ± 11,6	27,5 ± 5,2	39,8 ± 4,1

Е-3. Дополнительные характеристики

Е-3.1 Тест проницаемости Caco-2

Проникновение исследуемого соединения *in vitro* через монослой клеток Caco-2 является общепризнанной аналитической системой для прогнозирования проницаемости из желудочно-кишечного тракта (1). Проницаемость для соединений по настоящему изобретению в таких клетках Caco-2 определяли, как описано ниже:

Клетки Caco-2 человека высевали на 24-луночные планшеты и оставляли расти в течение 14-16 дней. Для исследования проницаемости исследуемые соединения растворяли в ДМСО и разводили до конечной концентрации 2 мкМ буфером переноса [буферный солевой раствор Хэнкса, Gibco/Invitrogen, дополнительно дополненный глюкозой и ГЭПЭС]. Для определения апикально-базолатеральной проницаемости (PappA-B) раствор исследуемого соединения добавляли с апикальной стороны клеточного монослоя, а буфер переноса - с базолатеральной стороны монослоя; для определения базолатерально-апикальной проницаемости (PappB-A) раствор исследуемого соединения добавляли с базолатеральной стороны клеточного монослоя, а буфер переноса - с апикальной стороны монослоя. В начале эксперимента брали образцы из донорского компартмента для подтверждения баланса массы. После инкубации в течение 2 ч при 37 °С брали образцы из обоих компартментов. Образцы анализировали методом ЖХ-МС/МС и рассчитывали коэффициенты кажущейся проницаемости. Для того, чтобы убедиться в целостности клеточного монослоя, оценивали проницаемость люцифера желтого для каждого клеточного монослоя, а в качестве контроля качества для каждой партии определяли проницаемость атенолола (маркер низкой проницаемости) и сульфасалазина (маркер активной экскреции).

Таблица 66: Тест проницаемости

Caco-2 (2 мкМ)	Papp A-B (нм/м) (среднее +/- CO)	Papp B-A (нм/м) (среднее +/- CO)	Коэффициент эффлюкса
сравнительный	15,1 ± 1,7	9,7 ± 0,6	0,64 ± 0,1

пример 11 (2,0 мкМ)			
Сравнительный пример 2 (риоцигуат) (2,4 мкМ)	35 ± 8,4	367 ± 75	11 ± 3,3
Сравнительный пример 1 (цинацигуат) (2,0 мкМ)	31 ± 3,9	631 ± 71	20 ± 3,5

Все три примера демонстрировали умеренную проницаемость в клетках Caco-2.

По сравнению со сравнительным примером 2 (риоцигуат) и сравнительным примером 1 (цинацигуат), сравнительный пример 11 демонстрировал самую низкую проницаемость 15,1 +/- 1,7 нм/с. Кроме того, сравнительный пример 11 не демонстрирует коэффициента эффлюкса. Коэффициент эффлюкса указывает на участие переносчика, например, в кишечнике или печени. Белки-переносчики, такие как гликопротеин проницаемости (= Pgp) или белок резистентности рака молочной железы (= BCRP), могут влиять на системную экспозицию препарата.

Сравнительный пример 11 демонстрирует здесь явное преимущество, поскольку он показывает самую низкую проницаемость, и, по-видимому, без участия переносчиков, что свидетельствует о его пригодности для местного ингаляционного лечения с потенциально очень низкой системной экспозицией.

Е-3.2 Связывание белка

Связывание белка сравнительного примера 11 и сравнительного примера 1 анализировали с помощью анализа Transil, описанного ниже.

Распределение исследуемого вещества между Transil® (фосфатидилхолиновыми липидными бислоями, иммобилизованными на силиконовых гранулах) и плазмой является характерным признаком любого фармацевтического соединения и зависит от степени его связывания с плазменными белками. Сравняя распределение между Transil® и буфером с распределением между Transil® и плазмой любого представляющего интерес вида животных, можно рассчитать несвязанную фракцию в плазме соответствующего вида животных *in vitro*. Репрезентативные концентрации в плазме и буфере определяли с помощью анализа радиоактивности. Подробное описание метода и его валидация были опубликованы в работе Schuhmacher et al. (2).

Связывание белка сравнительного примера 2 анализировали с помощью анализа ультрафильтрации, описанного ниже.

Для этого анализа использовали фильтровальные мембраны с размером пор 30 кДа для разделения плазмы и не содержащего белка ультрафильтрата. Движущую силу для фильтрации обеспечивали за счет центрифугирования. Перед проведением исследований связывания белка проверяли адсорбцию (восстановление) исследуемого соединения на ультрафильтрационном устройстве и способность исследуемого соединения проходить

через фильтровальную мембрану путем фильтрации исследуемого соединения, растворенного в буфере в четырех концентрациях. Необходимым условием для использования метода ультрафильтрации была достаточная стабильность исследуемого соединения и почти полное восстановление ($\geq 90\%$ от фактического количества соединения, используемого для эксперимента). Количество органического растворителя, добавляемого в плазму, не должно превышать 2% от общего объема инкубации. Образцы крови собирали в гепаринизированные пробирки либо вместе (все виды, кроме человека и обезьяны), либо отдельно (человек и обезьяна) и использовали в течение 24 ч для экспериментов по инкубации в крови. Плазму получали путем центрифугирования гепаринизированных образцов крови. Плазму хранили при -15°C до использования. Контролировали стабильность плазмы, извлечение соединения, неспецифическое связывание с мембраной и тест-устройством, а также разделение между клетками крови и плазмой. Радиоактивность, связанную с веществом, определяли методом жидкостного сцинтиляционного считывания. При использовании этого аналитического метода невозможно провести различие между неизмененным веществом и радиоактивными метаболитами. Подробную информацию по радиоаналитическим методам и обработке образцов смотрите в Goeller *et al.* (3). Описание метода ультрафильтрации в целом было опубликовано Zhang *et al.* In 2012 (4).

Таблица 67: связывание белка для соединений

Несвязанная фракция (%)	Крыса Wistar	Собака бигль	Человек (мужчина)	Яванский макак	Карликовая свинья (самка)
Сравнительный пример 11	0,224	0,108	0,0764	0,0485	0,348
Сравнительный пример 2 (риоцигуат)	15,7	17,1	4,97	н/о	н/о
Сравнительный пример 1 (цинацигуат)	0,351	1,12	0,392	0,0799	н/о

н/о не определено

Сравнительный пример 11 и сравнительный пример 1 (цинацигуат) продемонстрировали очень высокую степень связывания белка, со свободными фракциями менее 1% у всех исследованных видов. Однако пример 1 продемонстрировал самые низкие количества свободных фракций у всех исследованных видов, где приведены сравнительные результаты. В плазме крысы несвязанная фракция сравнительного примера 11 в 1,6 раза ниже, в плазме человека и обезьяны свободные фракции в 2 раза ниже, а в плазме собаки несвязанная фракция в 10 раз ниже, чем в случае сравнительного примера 1. Сравнительный

пример 2 (риоцигуат) продемонстрировал гораздо более высокие количества свободных фракций от 15,7 до 4,97%.

Высокая степень связывания с белком считается показателем высокой селективности в отношении легких, как описано в Begg *et al.* (5). Таким образом, сравнительный пример 11 демонстрирует лучшие свойства по сравнению со сравнительными примерами 1 и 2.

Ссылки:

1. Artursson P and Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells, High-throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. *Biochem. Biophys.* 1991. 175 (3), 880-885.

2. Schuhmacher J, Kohlsdorfer C, Buhner K, Brandenburger T, Kruk R. High-throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. *J Pharm Sci.* 2004;93(4):816-30.

3. Goeller G, Daehler HP, Winkelmann H: Determination of Radioactivity in Liquid and Solid Biological Samples from Pharmacokinetic Experiments. 1996, Bayer Pharma Report No. 25507.

4. Zhang F, Xue J, Shao J, Jia. Compilation of 222 drugs' plasma protein binding data and guidance for study designs. *Drug Discovery Today* 2012;9-10(17):475-485.

5. Begg M, Edwards CD, Hamblin N, Pefani E, Wilson R, Gilbert J, Vitulli G, Mallett D, Morrell J, Hingle MI, Uddin S, Ehtesham F, Marotti M, Harrell A, Newman CF, Fernando D, Clark J, Cahn A, Hessel EM. Translation of Inhaled Drug Optimization Strategies into Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Using GSK2292767A, a Novel Inhaled Phosphoinositide 3-Kinase d Inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019;369: 443-453.

Фигуры:

Фиг. 1: Наблюдаемые (символы) и рассчитанные (сплошные линии) изменения давления в легочной артерии (= ДЛА) после введения 0,15, 0,5, 1,5 и 5 мкг/кг сравнительного примера 11 (дозы выражены как осаждаемые в легких дозы) карликовым свиньям (7 мин ингаляции в виде жидкого аэрозоля). Релевантное снижение ДЛА в 5% указано пунктирной линией

Фиг. 2: Максимальное ожидаемое снижение ДЛА у человека массой 60 кг при соответствующих осажденных в легких дозах (ДМЧ) на основании результатов модели с карликовыми свиньями с анестезией и тромбоксаном без учета межвидовой разницы в связывании белка.

Фиг. 3а: капсульный ингалятор однократной дозы

Фиг. 3б: капсульный ингалятор однократной дозы

Фиг. 4: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного остатка, образуемого в экспериментах по отбору солей с L-аргинином

Фиг. 5: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полугидрата, пример 6а

Фиг. 6: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата I, пример 6б

- Фиг. 7: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата II, пример 6с
- Фиг. 8: Рентгеновская порошковая дифрактограмма 1,25-гидрата, пример 6d
- Фиг. 9: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полуторагидрата, пример 6е
- Фиг. 10: Рентгеновская порошковая дифрактограмма дигидрата, пример 6f
- Фиг. 10а: Рентгеновская порошковая дифрактограмма дигидрата после сушки, пример 6f
- Фиг. 11: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфной формы, пример 6g
- Фиг. 12: Рамановский спектр полугидрата, пример 6а
- Фиг. 13: Рамановский спектр моногидрата I, пример 6b
- Фиг. 14: Рамановский спектр моногидрата II, пример 6с
- Фиг. 15: Рамановский спектр 1,25-гидрата, пример 6d
- Фиг. 16: Рамановский спектр полуторагидрата, пример 6е
- Фиг. 17: Рамановский спектр дигидрата, пример 6f
- Фиг. 18: Рамановский спектр аморфной формы, пример 6g
- Фиг. 19: ИК-спектр полугидрата, пример 6а
- Фиг. 20: ИК-спектр моногидрата I, пример 6b
- Фиг. 21: ИК-спектр моногидрата II, пример 6с
- Фиг. 22: ИК-спектр 1,25-гидрата, пример 6d
- Фиг. 23: ИК-спектр полуторагидрата, пример 6е
- Фиг. 24: ИК-спектр дигидрата, пример 6f
- Фиг. 25: ИК-спектр аморфной формы, пример 6g
- Фиг. 26: ДСК- и ТГА-термограмма полугидрата, пример 6а
- Фиг. 27: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата I, пример 6b
- Фиг. 28: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата II, пример 6с
- Фиг. 29: ДСК- и ТГА-термограмма 1,25-гидрата, пример 6d
- Фиг. 30: ДСК- и ТГА-термограмма полуторагидрата, пример 6е
- Фиг. 31: ДСК- и ТГА-термограмма дигидрата, пример 6f
- Фиг. 32: ДСК- и ТГА-термограмма аморфной формы, пример 6g, аморфная форма
- Фиг. 33: Рентгеновская порошковая дифрактограмма сравнительного примера 11, аморфная форма
- Фиг. 34: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 1, моногидрат II
- Фиг. 35: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 до микронизации, моногидрат II
- Фиг. 36: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 после микронизации, моногидрат II, частичная аморфизация
- Фиг. 37: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 3, моногидрат I
- Фиг. 38: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 4, моногидрат I
- Фиг. 39: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 5, моногидрат I
- Фиг. 40: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7 (стабильность при хранении): исходный материал для исследования стабильности при хранении, моногидрат

II

Фиг. 41: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7 (стабильность при хранении): материал после одного месяца тестирования стабильности при хранении при 25°C и относительной влажности 60% в полиэтилене, моногидрат I

Фиг. 42: Наложение рентгеновских порошковых дифрактограмм примера 8b (микронизация): исходный материал (моногидрат II) (основная линия) и материал после микронизации (моногидрат II с аморфными количествами, покрытая ПТФЭ струйная мельница, 25 °C) (верхняя линия)

Фиг. 43: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 8a (микронизация): материал после микронизации (моногидрат I с аморфными количествами, струйная мельница VA, 25 °C)

Фиг. 44: Рентгеновская порошковая дифрактограмма (пример 8e) (микронизация): материал после микронизации (моногидрат I)

Фиг. 45: Эффекты раствора носителя, сравнительного примера 11 (номинальная доза 10, 30 и 100 мкг/кг) и вентависа (номинальная доза 10 мкг/кг) после ингаляционного применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями. Данные выражены как % изменения ДЛА и КД относительно исходного уровня (10-минутный интервал перед началом распыления). Данные представляют собой среднее \pm СПС. Интервал распыления занимает 5-7 мин для всех соединений (серый столбик).

Фиг. 46: Эффекты лактозы, а также состава лактозы I (7,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС (n=3); Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего

Фиг. 47: Эффекты лактозы, а также состава лактозы II (22,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС (n=3); Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего

Фиг. 48: Эффекты лактозы и микронизированного полуторагидрата, например, пр. 6e (375 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС (n=3) Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего

Фиг. 49: Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полуторагидрата, примера 6e (375 мкг/кг). Данные показаны как % изменения в сравнении с предварительными значениями как среднее \pm СПС (n=3)

Фиг. 50: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного

полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее \pm СПС (n=3)

Фиг. 51: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее \pm СПС (n=3)

Фиг. 52: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение до лечения (день - 1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 480 мкг (пример 2) (БЕЗ, N=9)

Фиг. 53: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение до лечения (день - 1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 1000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N=9)

Фиг. 54: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение до лечения (день - 1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 2000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N=9)

Фиг. 55: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение дней лечения для группы плацебо (БЕЗ, N=9)

Фиг. 56: Средние значения (N=9) \pm СО для сGMP в физиологических жидкостях с течением времени (нмоль/л) исходный день (-1д02ч - 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч - 2д00ч), в течение измерений 2д00ч - 7д00ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч - 10д00ч).

Фиг. 57: Средние значения (N=36, по 12 для 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) и СО для общего удельного сопротивления дыхательных путей (кПа/с) с течением времени: скрининг 1/2, исходный день (-1д00ч - 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч - 0д06ч), измерения после ингаляций 2д02ч - 6д04ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч - 7д06ч).

Фиг. 58: Средние значения для разницы сGMP относительно исходного уровня для плацебо (N=4) и 1000 мкг, (N=17) пример 4) с течением времени (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч - -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч - 1д00ч), измерения до и после ингаляций 2д00ч - 2д12ч, 6д00ч - 6д12ч, 10д00ч - 10д12ч) (профильные дни), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д-5д, 7д-9д, 11д-12д) и для последних 14 дней ингаляции (12д22ч - 20д00ч).

Фиг. 59: схема лечения, проводимого для исследования отложения в легких

Фиг. 60: Средние геометрические значения и стандартные отклонения для концентраций примера 4 (мкг/л) в плазме в полулогарифмической шкале.

Фиг. 61: Часть дозы достигла мундштука (выделяемая доза), а часть дозы осталась в капсуле в устройстве, часть дозы осела в легких и часть дозы достигла ЖКТ

Фиг. 62: дизайн клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ

Фиг. 63: сводные данные про проведенной части А клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ

Фиг. 64: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0D00H00M) легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с течением

времени после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола)

Фиг. 65: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0Д00Н00М) среднего давления в легочной артерии (сДЛА) с течением времени после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для ингаляции, отличающийся тем, что состав содержит сухую порошковую смесь, состоящую из

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I) в качестве активного ингредиента в концентрации по массе от 0,75% (масс./масс.) до 20% (масс./масс.), при этом рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) моногидрата I формулы (I-M-I) демонстрирует по меньшей мере следующие отражения, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2,

в комбинации с

b) лактозным носителем в концентрации по массе от 99,25% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.),

дополнительно отличающийся тем, что

c) активный ингредиент (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота в форме моногидрата I формулы (I-M-I) имеет размер частиц X50 от 1 до 3 мкм,

d) лактозный носитель представляет собой моногидрат лактозы для ингаляций, дополнительно отличающийся тем, что

e) лактоза имеет размер частиц $X50 \geq 50$ мкм.

2. Состав для ингаляции по п. 1, отличающийся тем, что состав содержит сухую порошковую смесь, состоящую из

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I) в качестве активного ингредиента в концентрации по массе от 0,75% (масс./масс.) до 20% (масс./масс.), при этом рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) моногидрата I формулы (I-M-I) демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$,

в комбинации с

b) лактозным носителем в концентрации по массе от 99,25% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.),

дополнительно отличающийся тем, что

c) активный ингредиент (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота в форме моногидрата I формулы (I-M-I) имеет размер частиц X50 от 1 до 3 мкм,

d) лактозный носитель представляет собой моногидрат лактозы для ингаляций, состоящий из крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы,

дополнительно отличающийся тем, что

e) крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \geq 50$ мкм,

f) мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} < 10$ мкм,

g) при этом содержание крупнодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси составляет от 98,25% до 70%.

3. Состав для ингаляции по п. 2, отличающийся тем, что содержание мелкодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси составляет от 1% до 10%.

4. Состав для ингаляции по любому из пп. 1, 2 или 3, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и крупнодисперсной лактозы составляет от 1:126 до 1:3,8.

5. Состав для ингаляции по любому из пп. 2-4, отличающийся тем, что соотношение активного ингредиента и мелкодисперсной лактозы составляет от 1:13 до 1:0,1.

6. Состав для ингаляции по любому из пп. 2-5, отличающийся тем, что соотношение крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы составляет от 445:5 до 75:5.

7. Состав для ингаляции по любому из пп. 2-6, где мелкодисперсная лактоза представляет собой Lactohale® 300 или Lactohale® 230.

8. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-7, где крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} = 125-145$ мкм.

9. Состав для ингаляции по любому из пп. 2-8, отличающийся тем, что мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц $X_{50} \leq 5$ мкм.

10. Состав для ингаляции по любому одному или несколько из пп. 1-9, отличающийся тем, что он содержит номинальную дозу 480-4000 мкг (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I).

11. Состав для ингаляции по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что он имеет фракцию мелких частиц (= ФМЧ) (% номинальной дозы активного вещества, $< 4,5$ мкм) $\geq 20\%$ и ФМЧ (% ДД активного вещества $< 4,5$ мкм) $\geq 30\%$ активного ингредиента, измеренные с помощью каскадного импактора и аппарата для отбора образцов единичной дозы (DUSA).

12. Полость, содержащая состав для ингаляции по любому из пп. 1-11, который можно вводить нуждающемуся в этом пациенту с помощью ингалятора сухого порошка.

13. Полость, содержащая состав для ингаляции по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что она содержит массу наполнителя 10-20 мг состава для ингаляции.

14. Способ производства для производства состава для ингаляции по любому из пп. 1-13, в котором

на первом этапе 1)

мелкодисперсную лактозу взвешивают и помещают между двумя слоями крупнодисперсной лактозы перед тем, как начать смешивание обоих компонентов лактозы,

б. на втором этапе 2)

проводят смешивание 2 компонентов в барабанном смесителе 2 раза (2 цикла) при 72 об/мин, 67 об/мин, или 34 об/мин, или 32 об/мин, или 30 об/мин в течение 20 мин и просеивают предварительную смесь через 500 мкм сито между циклами,

с. на третьем этапе 3) (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы (I), предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I), предварительно просеивают через 500 мкм сито и добавляют к предварительной смеси лактозы, полученной на стадии 1) и 2), и помещают чередующимися слоями с 10 слоями предварительной смеси лактозы и 9 слоями активного ингредиента, 6 слоями предварительной смеси лактозы и 5 слоями активного ингредиента (пр. 4) между ними, или 4 слоями предварительной смеси лактозы и 3 слоями активного ингредиента (пр. 4) между ними, или 2 слоями предварительной смеси лактозы и 1 слоем активного ингредиента (пр. 4) между ними, предпочтительно 6/5 слоями, перед началом смешивания,

d. на четвертом этапе 4)

предварительную слоистую смесь, полученную на этапе 3), смешивают в сосуде (из стекла или нержавеющей стали) в течение 3-5 циклов, предпочтительно 3 циклов, при 72 об/мин, 67 об/мин, 34 об/мин или 32 об/мин, предпочтительно 32 об/мин, в течение 20-30 минут, предпочтительно 30 минут (общее время смешивания 90 мин), с паузой в 10 минут между циклами смешивания, где

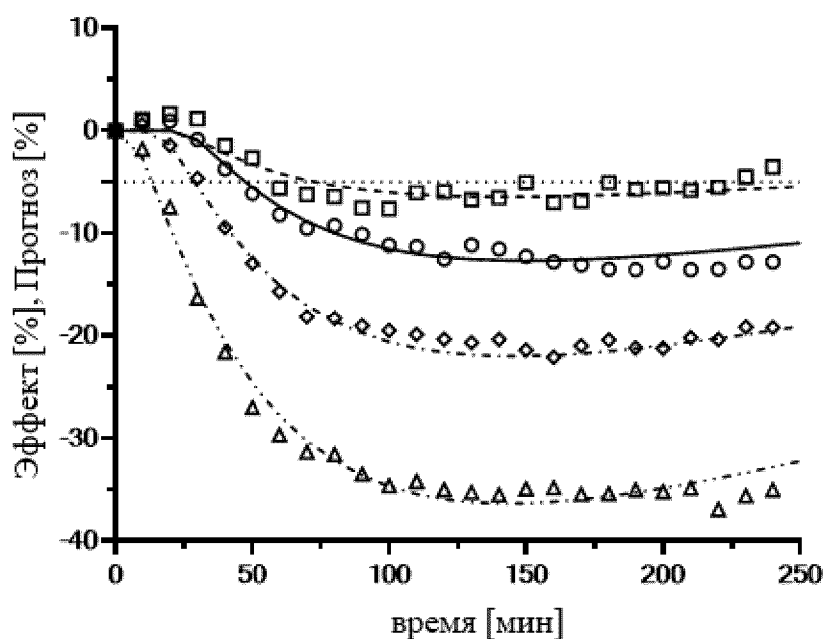
продукт, полученный на этапе 4), смешивают в контейнере из нержавеющей стали, при этом смесь просеивают после каждого цикла смешивания или предпочтительно без просеивания смеси между циклами смешивания,

e. на пятом этапе 5) продукт, полученный на этапе 4), оставляют отстаиваться при комнатной температуре (15-25 °С) и относительной влажности 35-65% в контейнере из нержавеющей стали в течение определенного периода времени, предпочтительно 24-72 часов, более предпочтительно 48 ч, перед проведением отбора образцов для проверки однородности смеси и финального наполнения капсул,

f. на шестом этапе 6) сухой порошковой смесью, полученной на этапе E, наконец наполняют капсулу.

15. Применение состава для ингаляции по любому из пп. 1-13 для получения лекарственного средства для применения в лечении сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

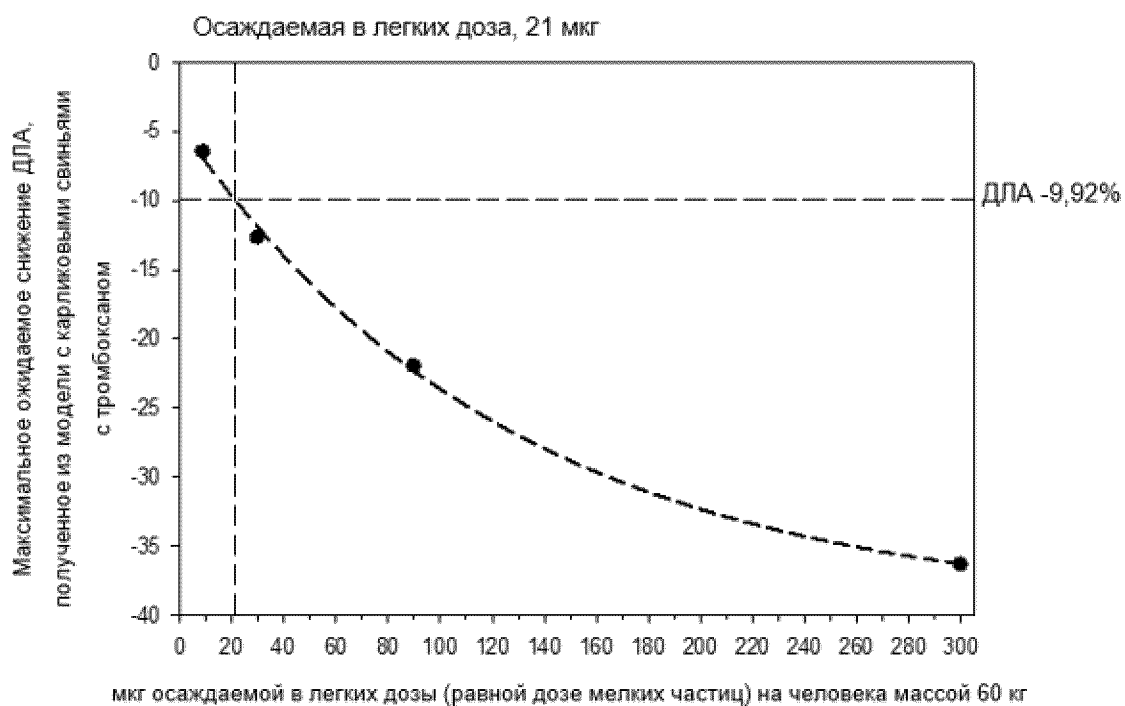
По доверенности



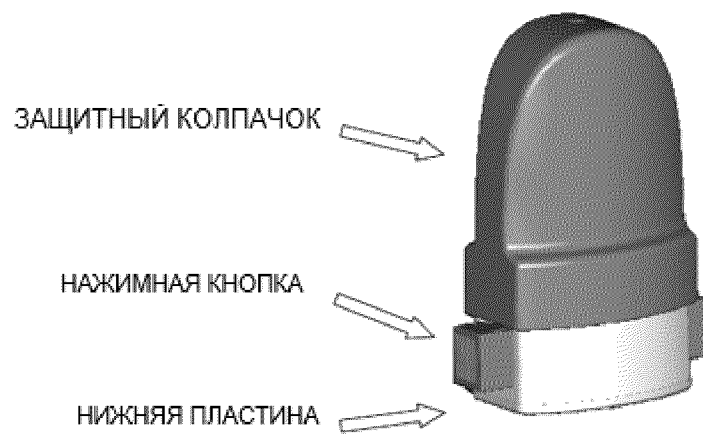
Наблюдаемое значение Прогнозное значение

□	0,15	мкг/кг	---	0,15	мкг/кг
○	0,5	мкг/кг	—	0,5	мкг/кг
◇	1,5	мкг/кг	---	1,5	мкг/кг
△	5	мкг/кг	---	5	мкг/кг

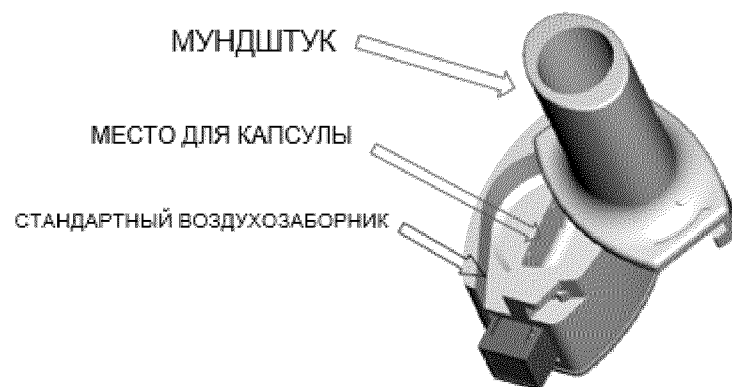
Фиг. 1: Наблюдаемые (символы) и рассчитанные (сплошные линии) изменения давления в легочной артерии (= ДЛА) после введения 0,15, 0,5, 1,5 и 5 мкг/кг сравнительного примера 11 (дозы выражены как осаждаемые в легких дозы) карликовым свиньям (7 мин ингаляции в виде жидкого аэрозоля). Релевантное снижение ДЛА в 5 % указано пунктирной линией



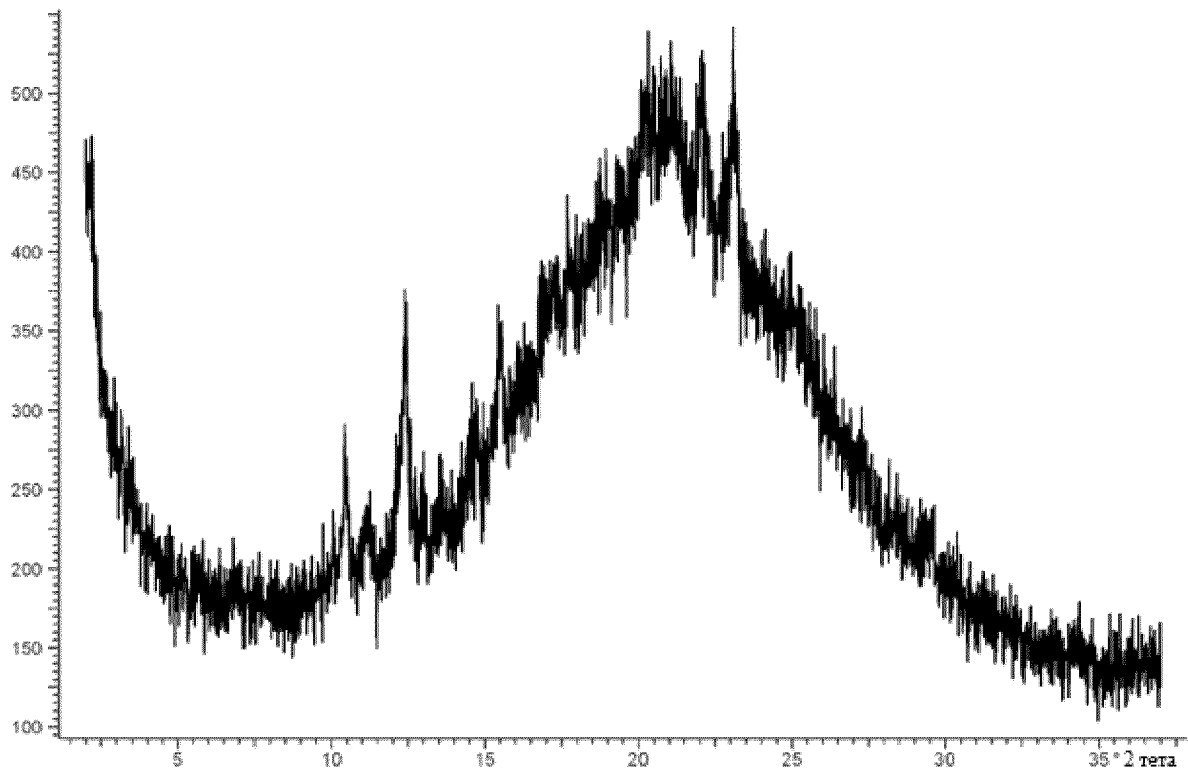
Фиг. 2: Максимальное ожидаемое снижение ДЛА у человека массой 60 кг при соответствующих осажденных в легких дозах (ДМЧ) на основании результатов модели с карликовыми свиньями с анестезией и тромбоксаном без учета межвидовой разницы в связывании белка.



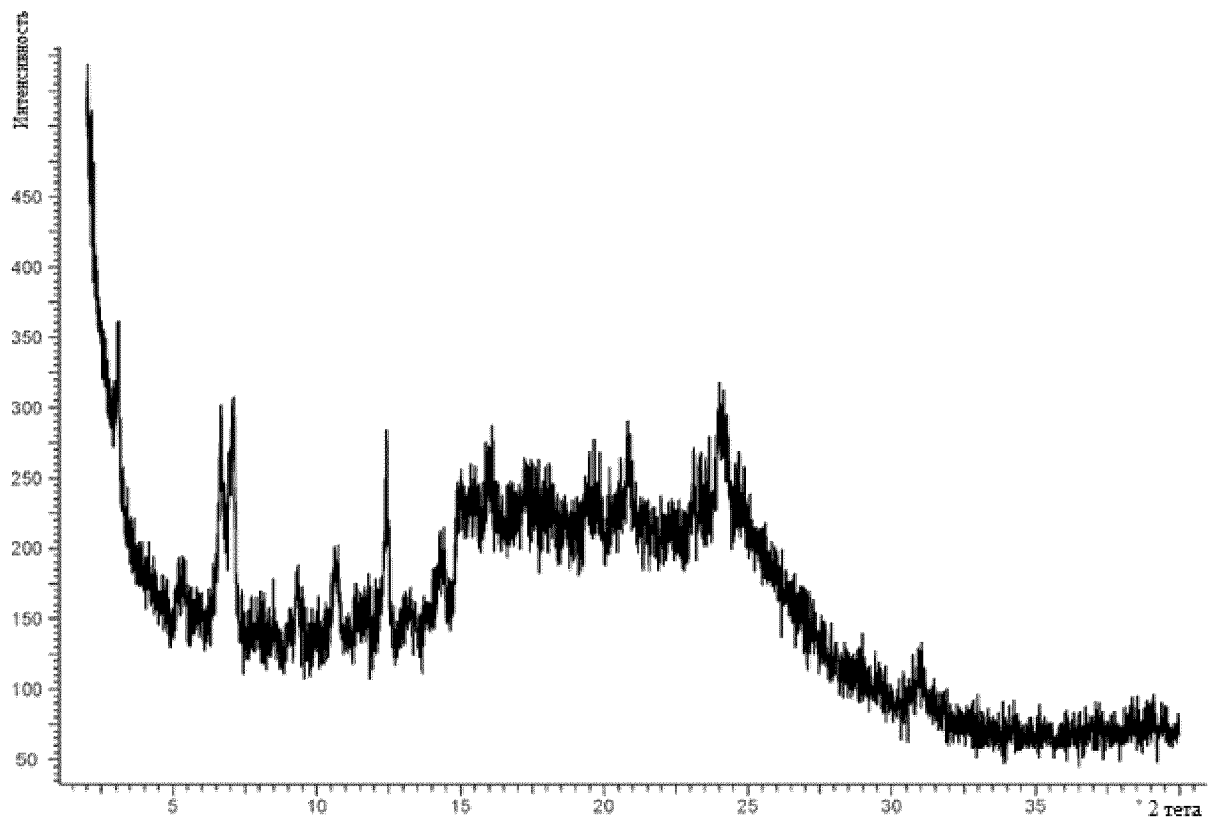
Фиг. 3а: капсульный ингалятор однократной дозы



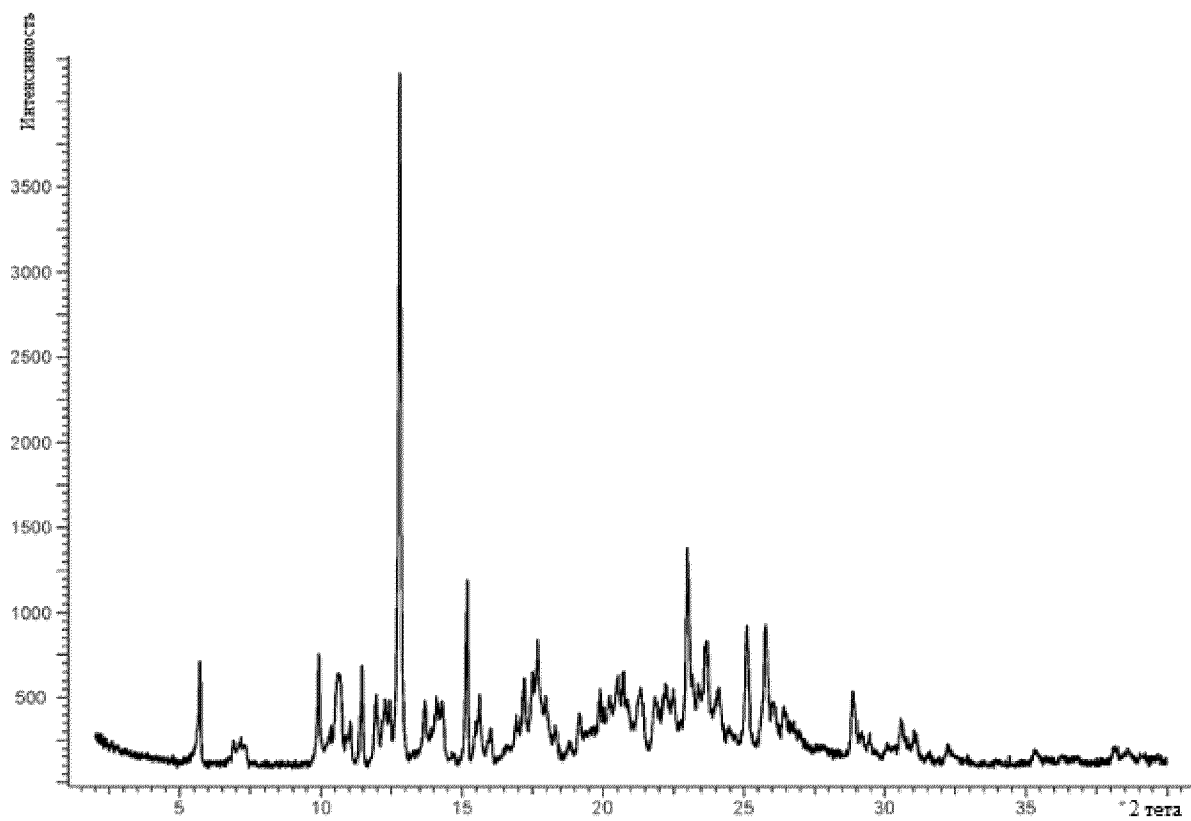
Фиг. 3б: капсульный ингалятор однократной дозы



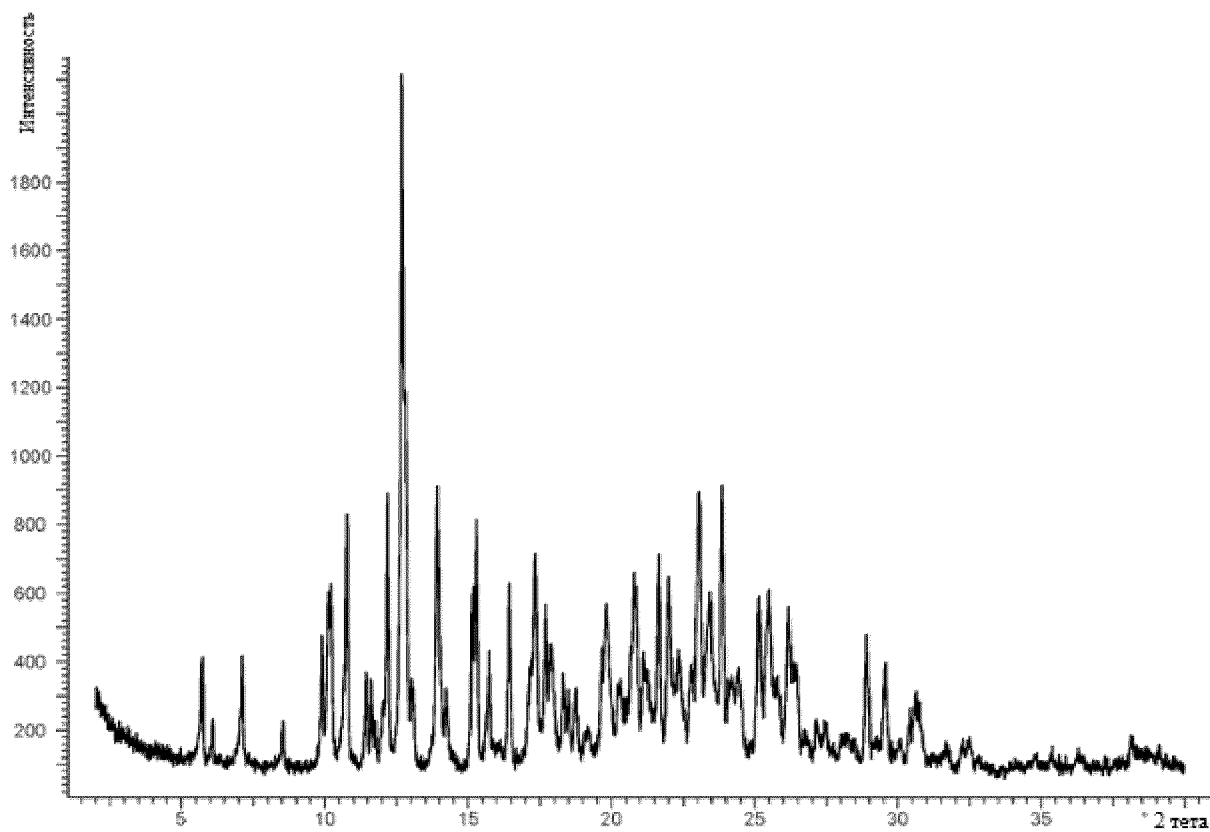
Фиг. 4: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного остатка, образуемого в экспериментах по отбору солей с L-аргинином



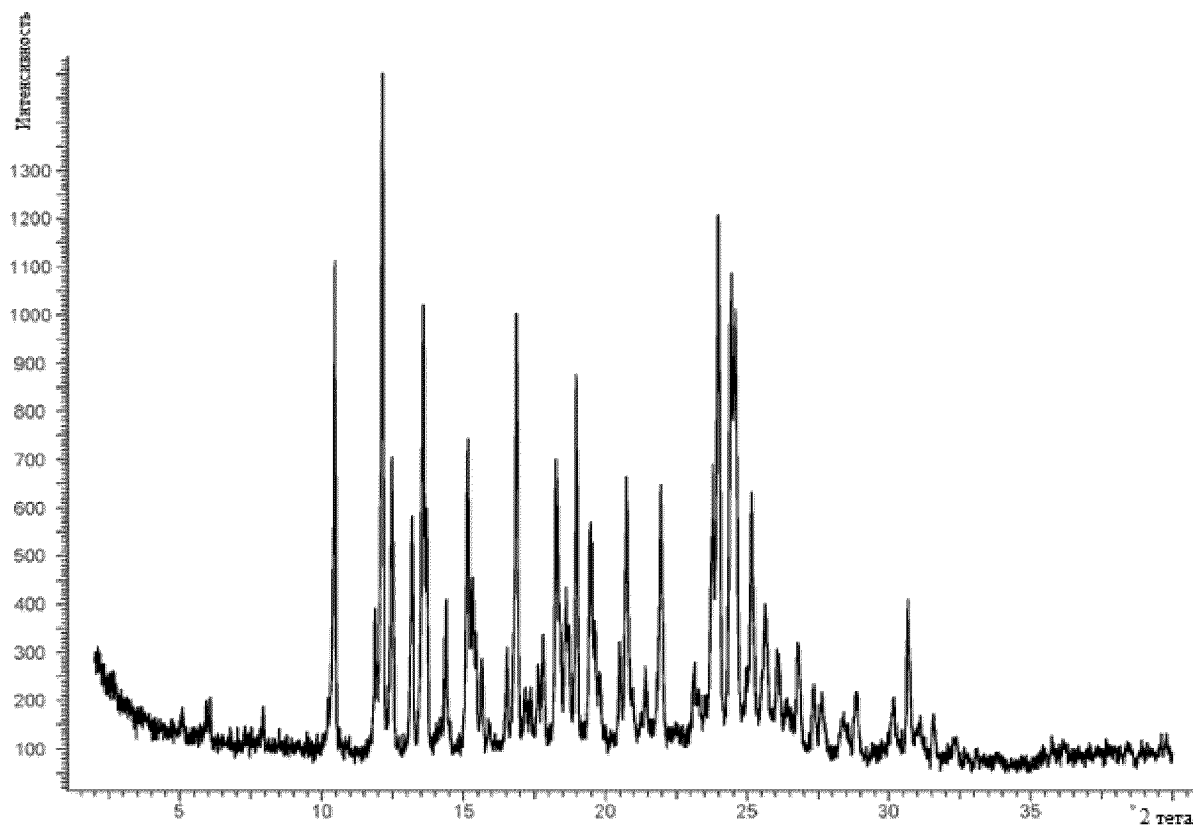
Фиг. 5: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полугидрата, пример ба



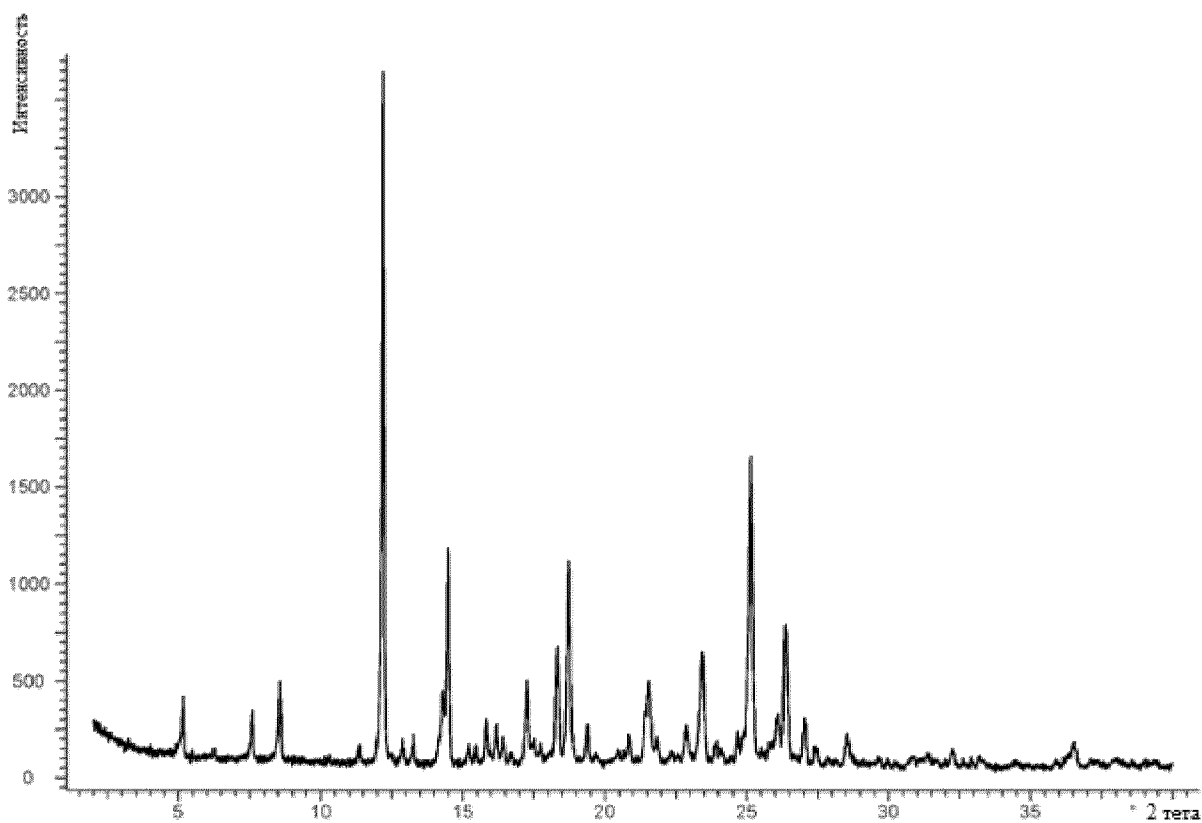
Фиг. 6: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата I, пример 6б



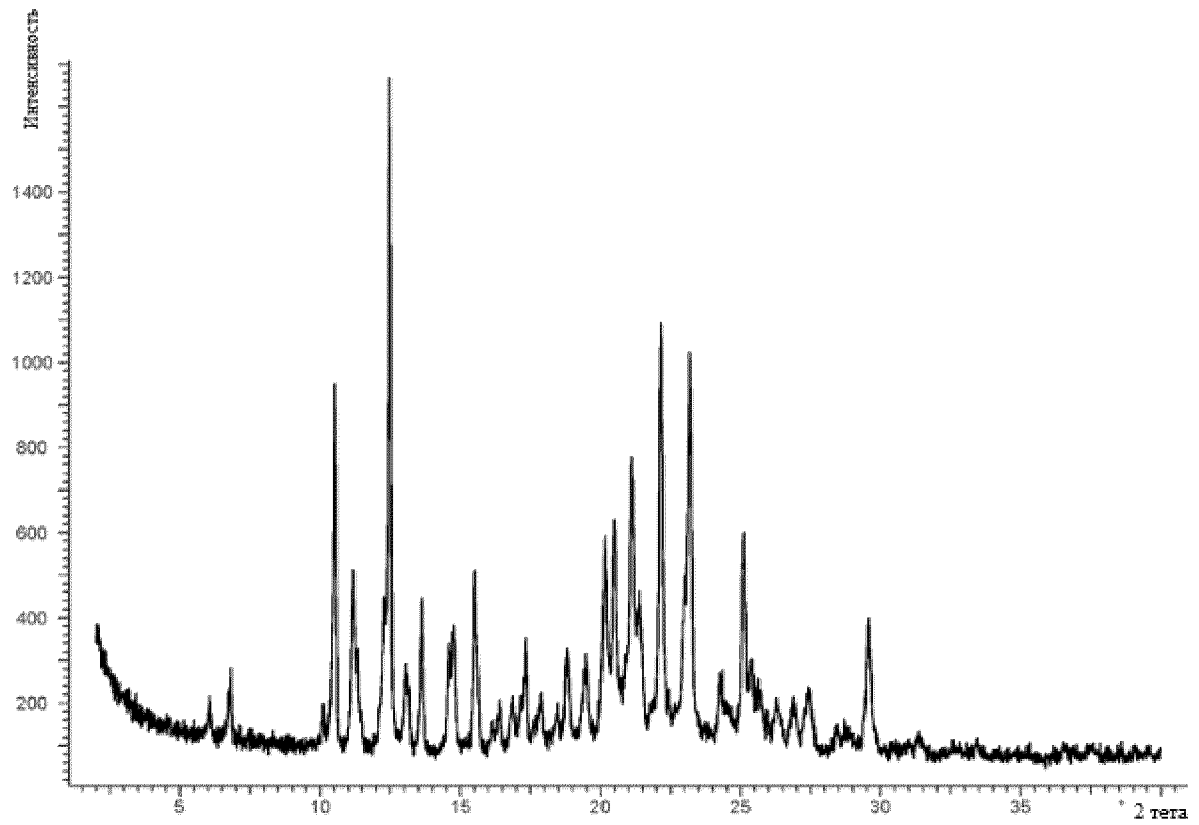
Фиг. 7: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата II, пример 6с



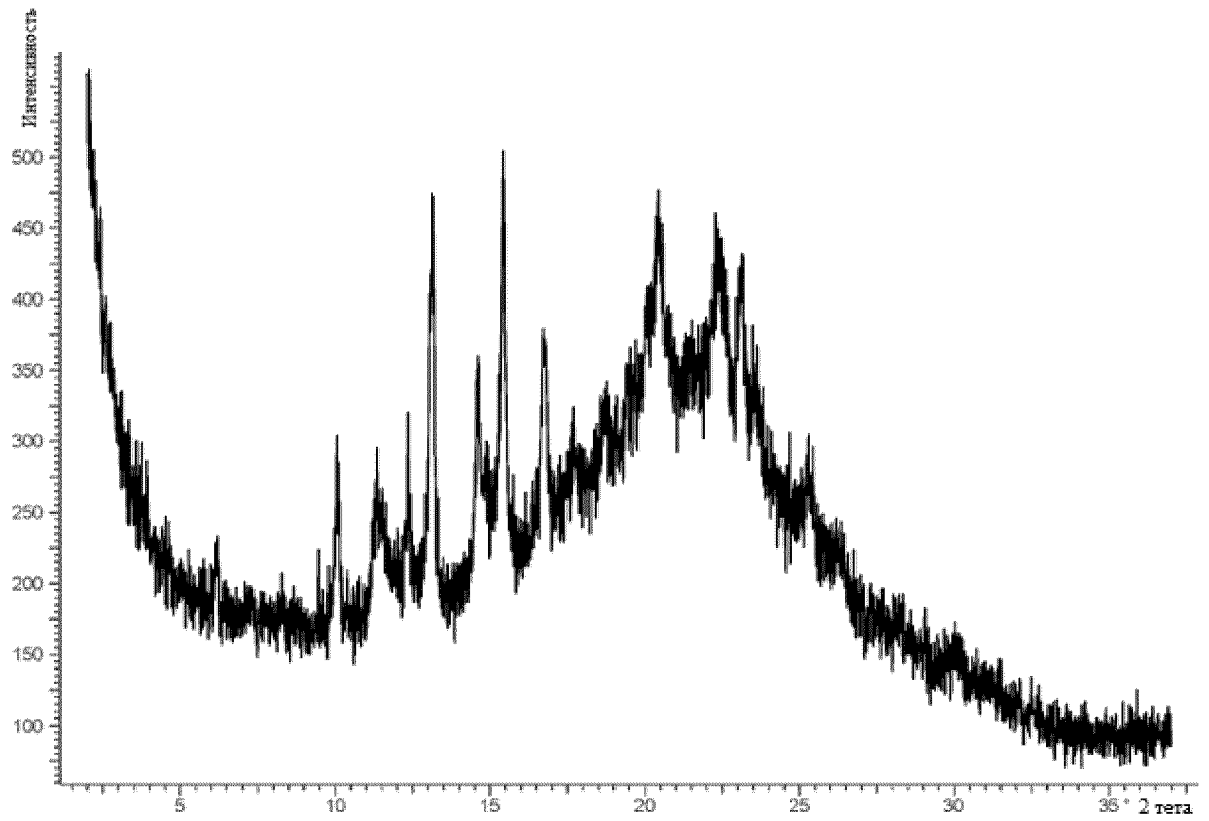
Фиг. 8: Рентгеновская порошковая дифрактограмма 1,25-гидрата, пример бd



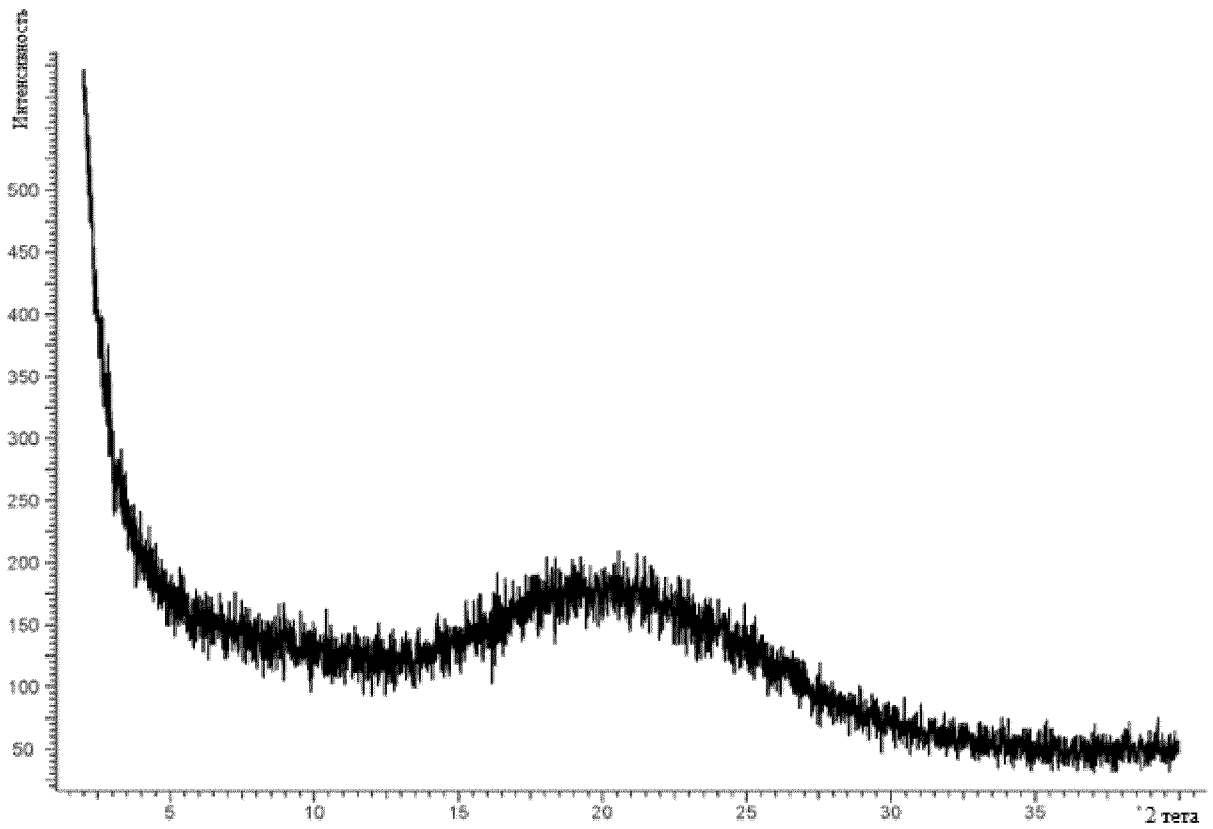
Фиг. 9: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полуторагидрата, пример бс



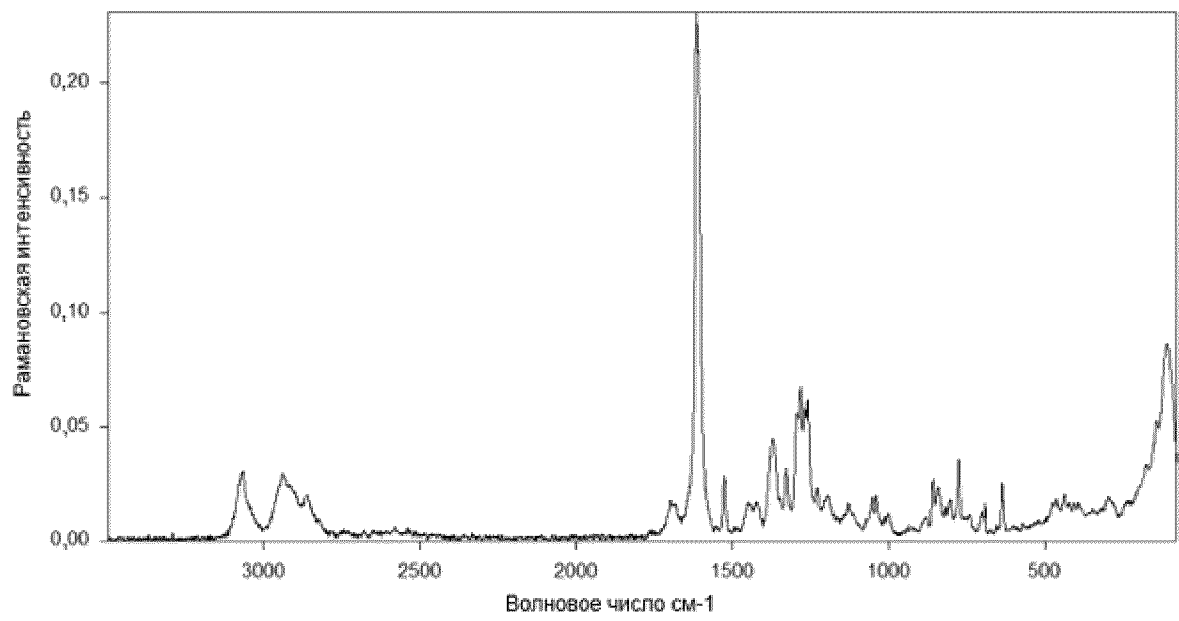
Фиг. 10: Рентгеновская порошковая дифрактограмма дигидрата, пример бf



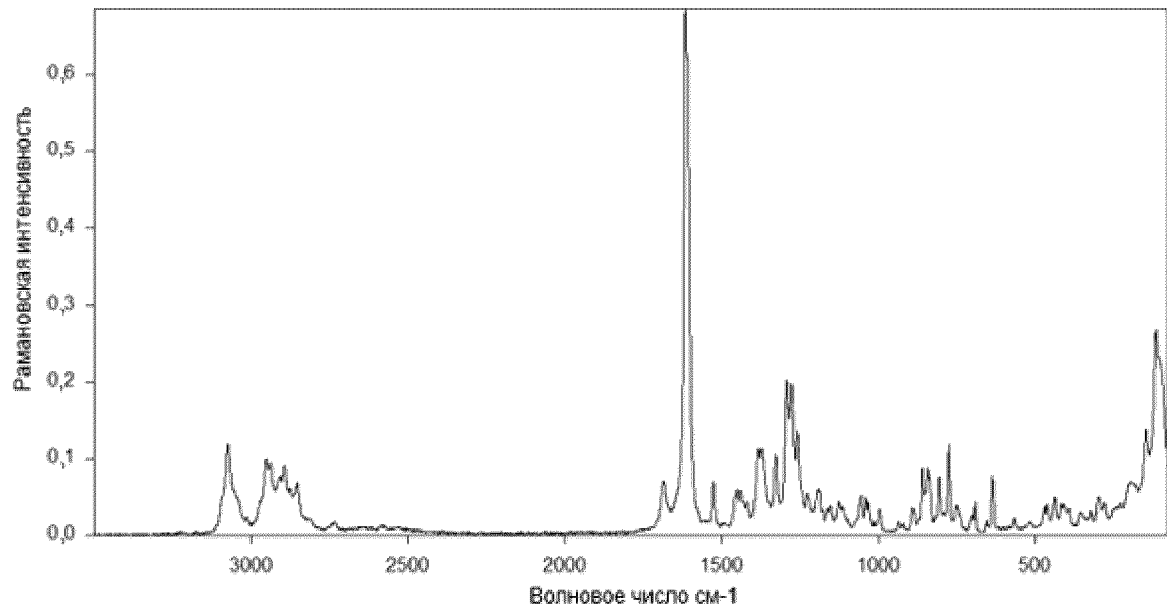
Фиг. 10а: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера бf после сушки



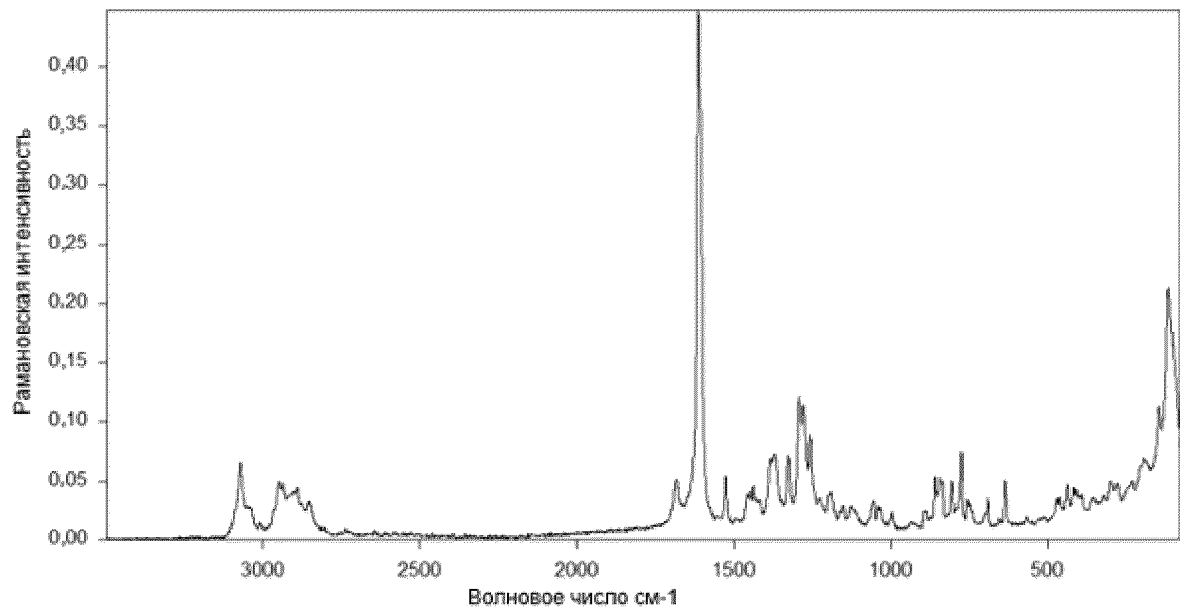
Фиг. 11: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфной формы, пример бг



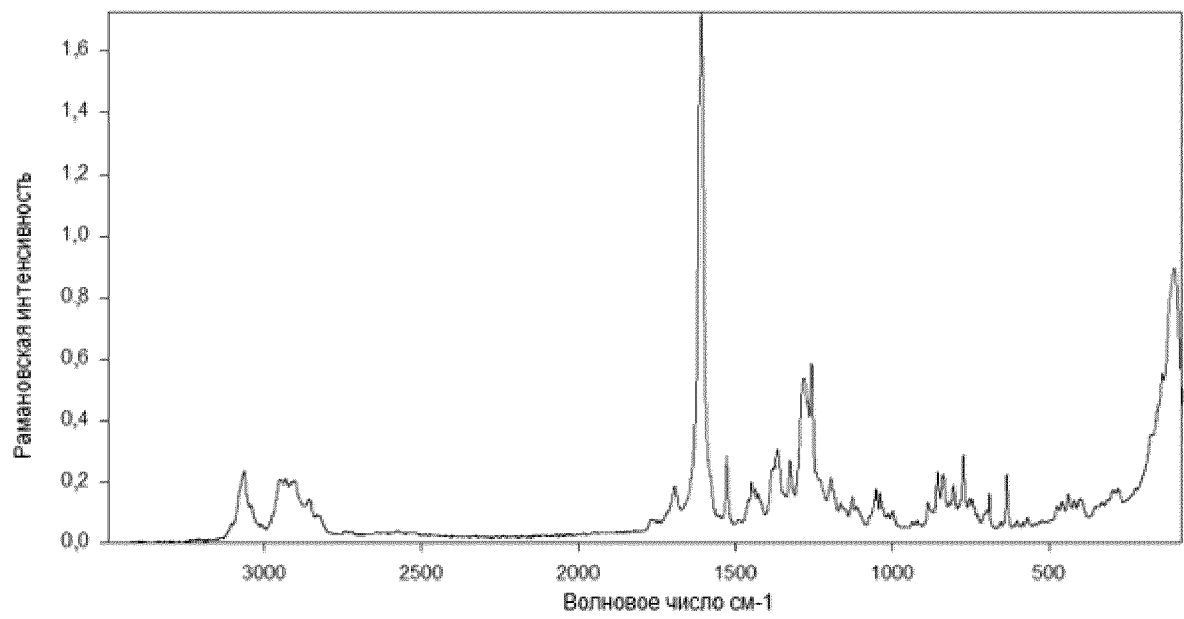
Фиг. 12: Рамановский спектр полугидрата, пример ба



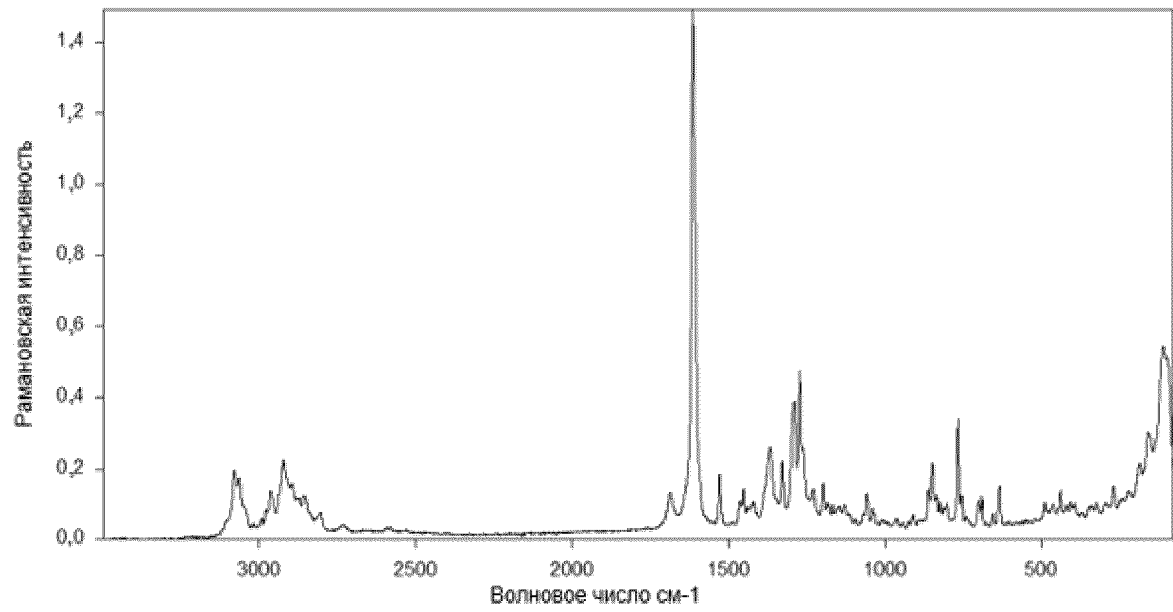
Фиг. 13: Рамановский спектр моногидрата I, пример 6b



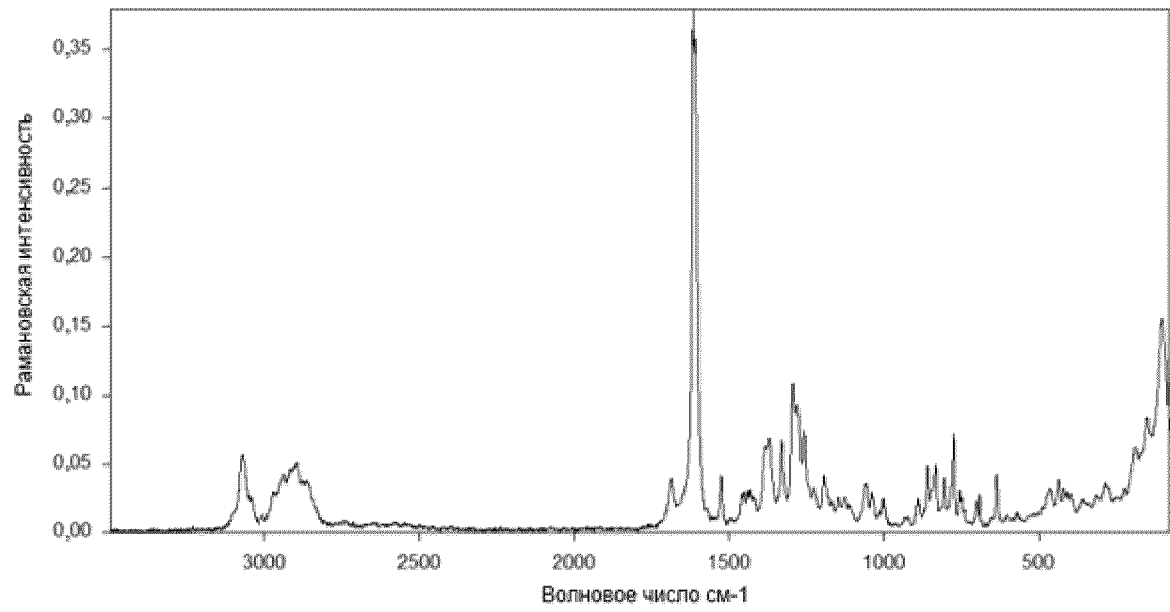
Фиг. 14: Рамановский спектр моногидрата II, пример 6с



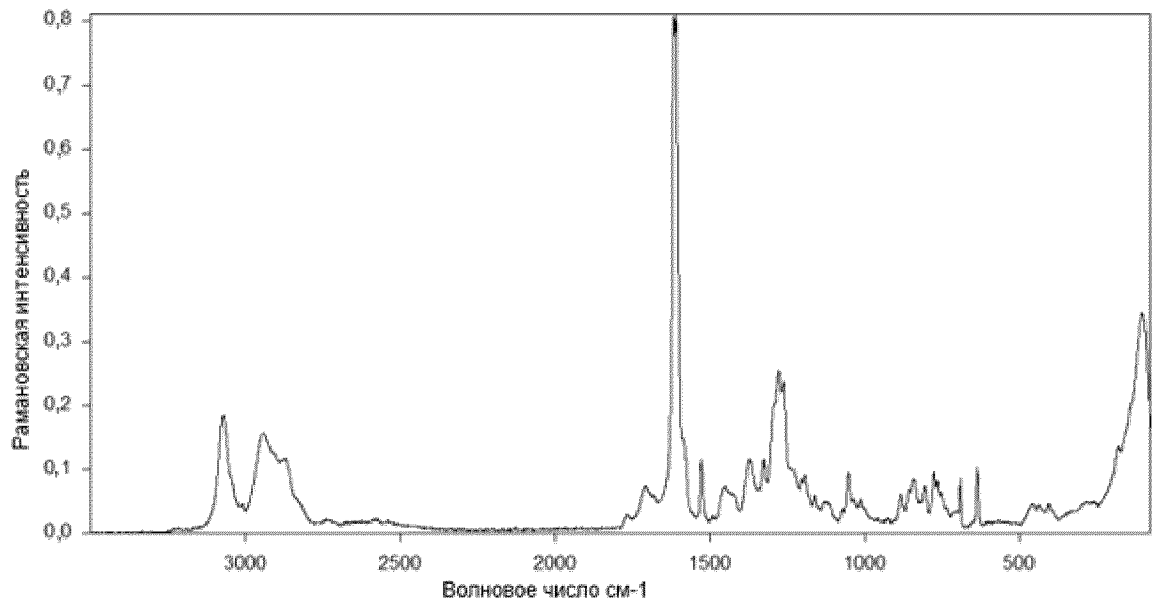
Фиг. 15: Рамановский спектр 1,25-гидрата, пример бд



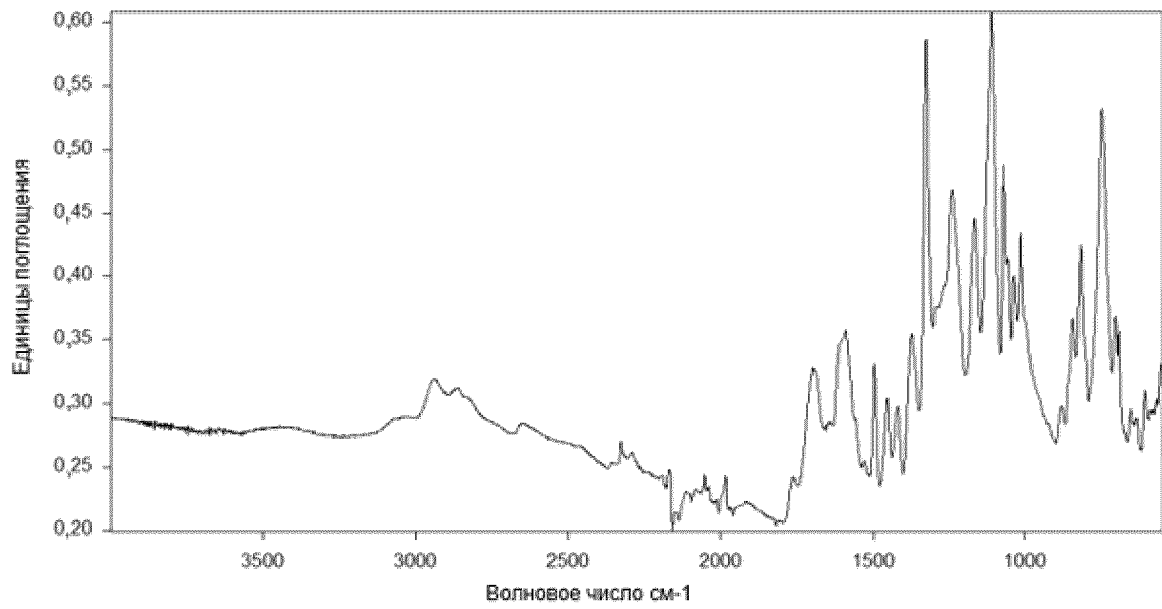
Фиг. 16: Рамановский спектр полугидрата, пример бе



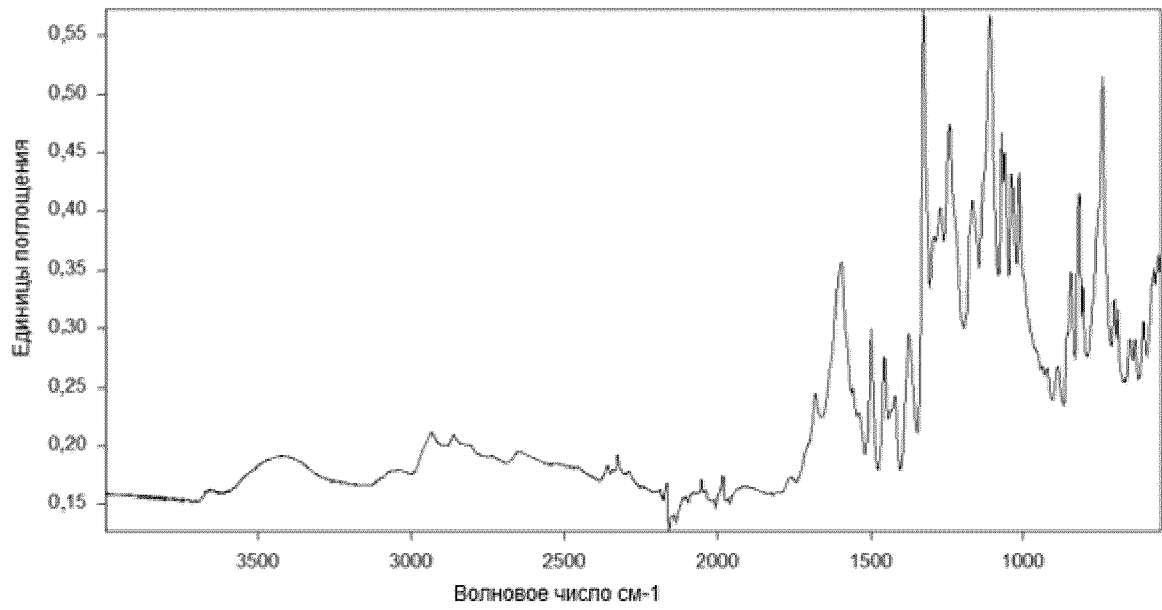
Фиг. 17: Рамановский спектр дигидрата, пример бf



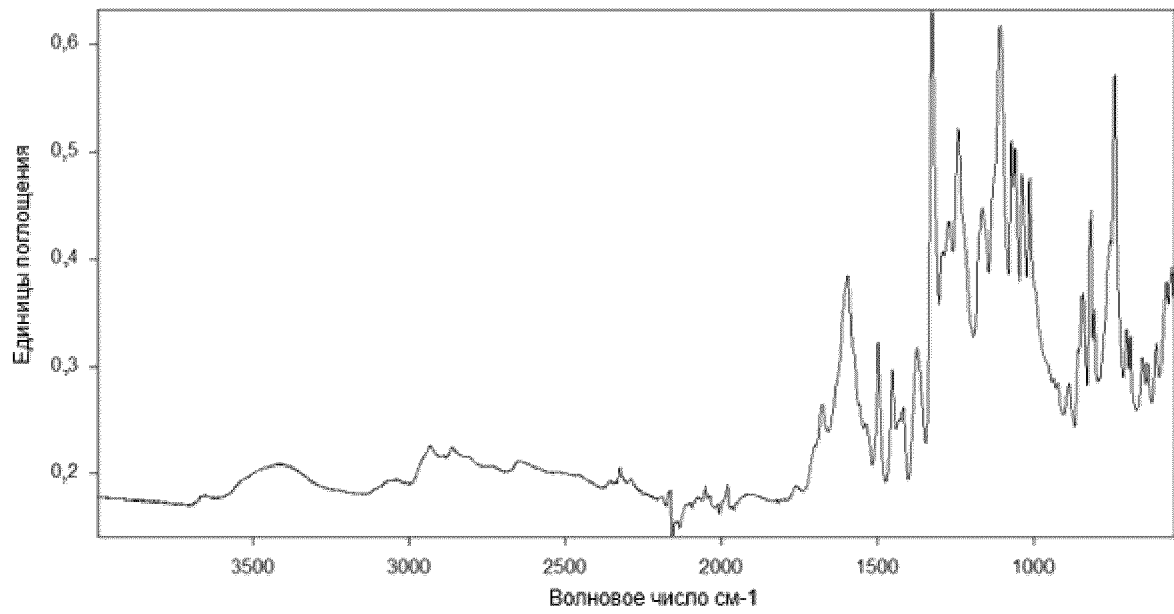
Фиг. 18: Рамановский спектр аморфной формы, пример бг



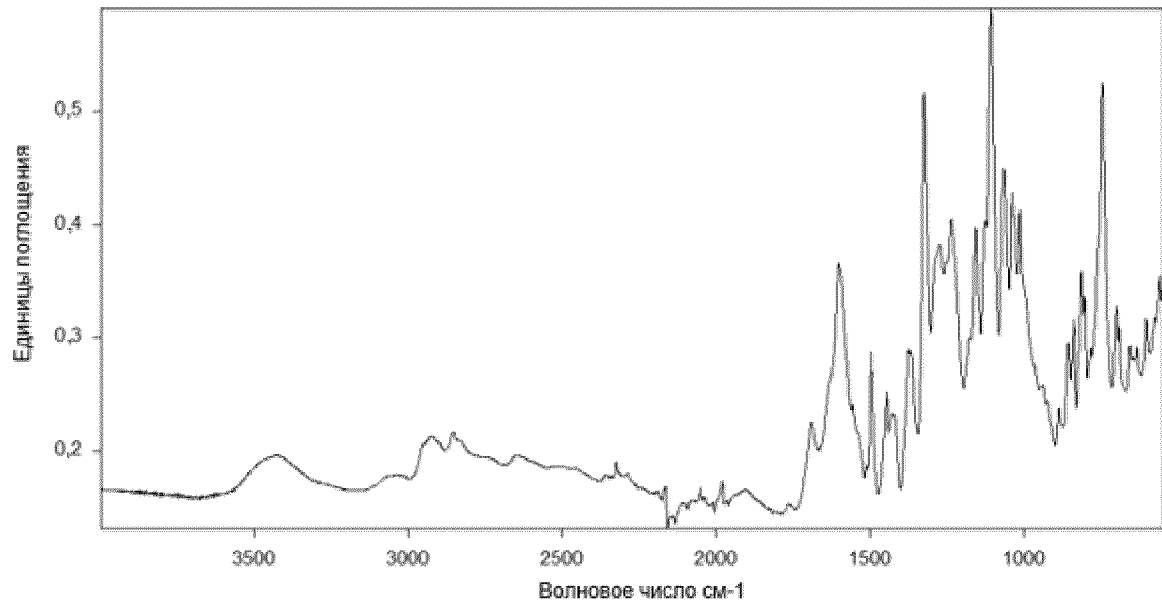
Фиг. 19: ИК-спектр полугидрата, пример ба



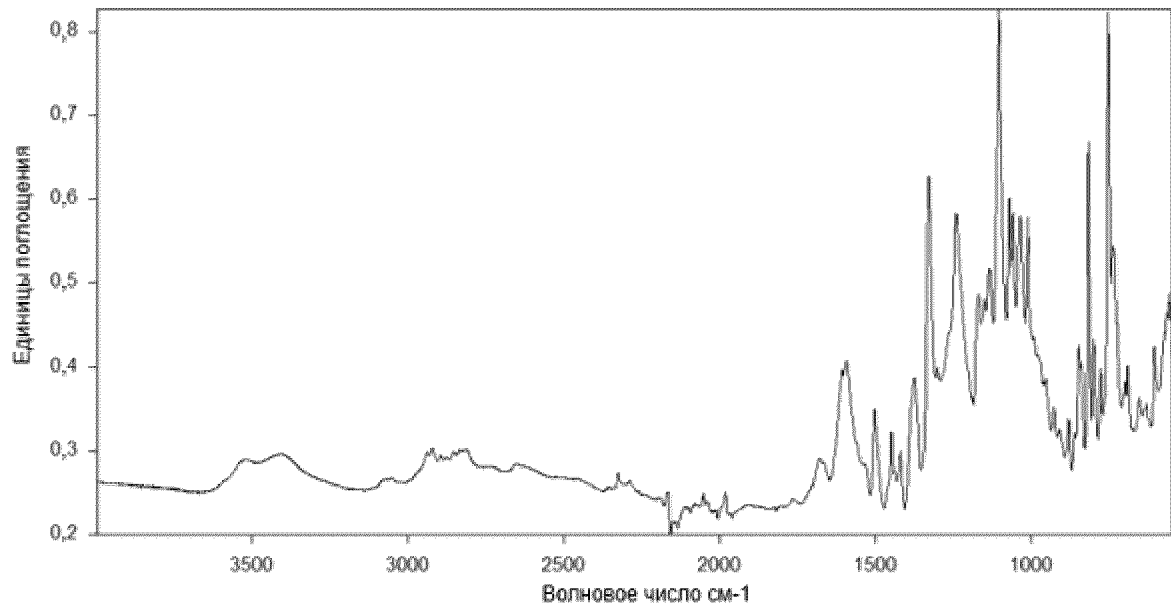
Фиг. 20: ИК-спектр моногидрата I, пример 6b



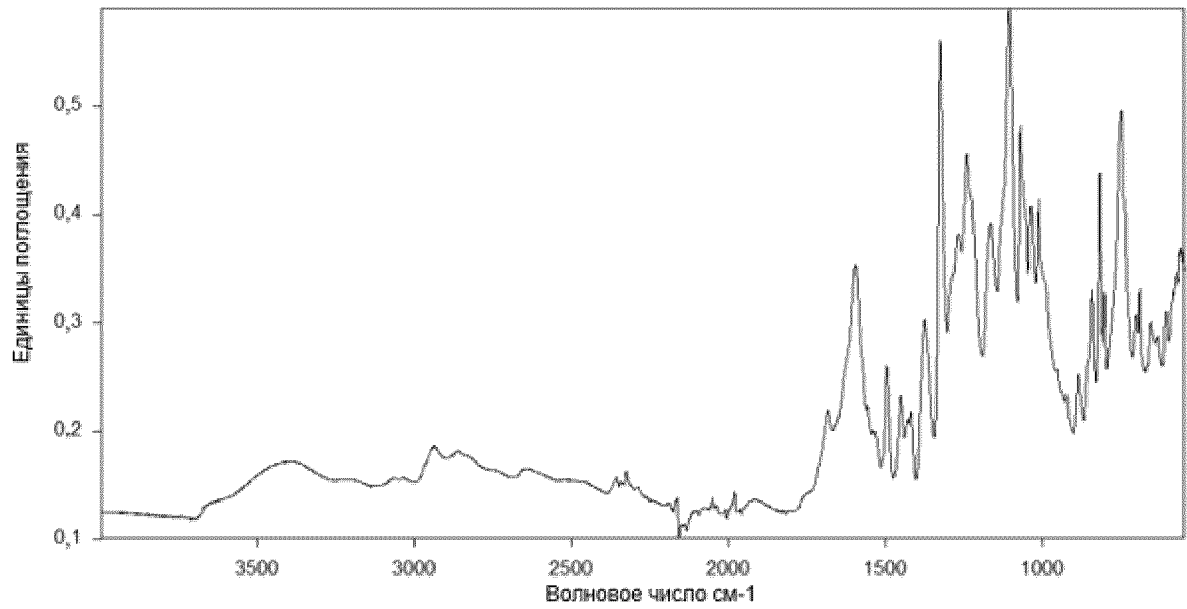
Фиг. 21: ИК-спектр моногидрата II, пример 6c



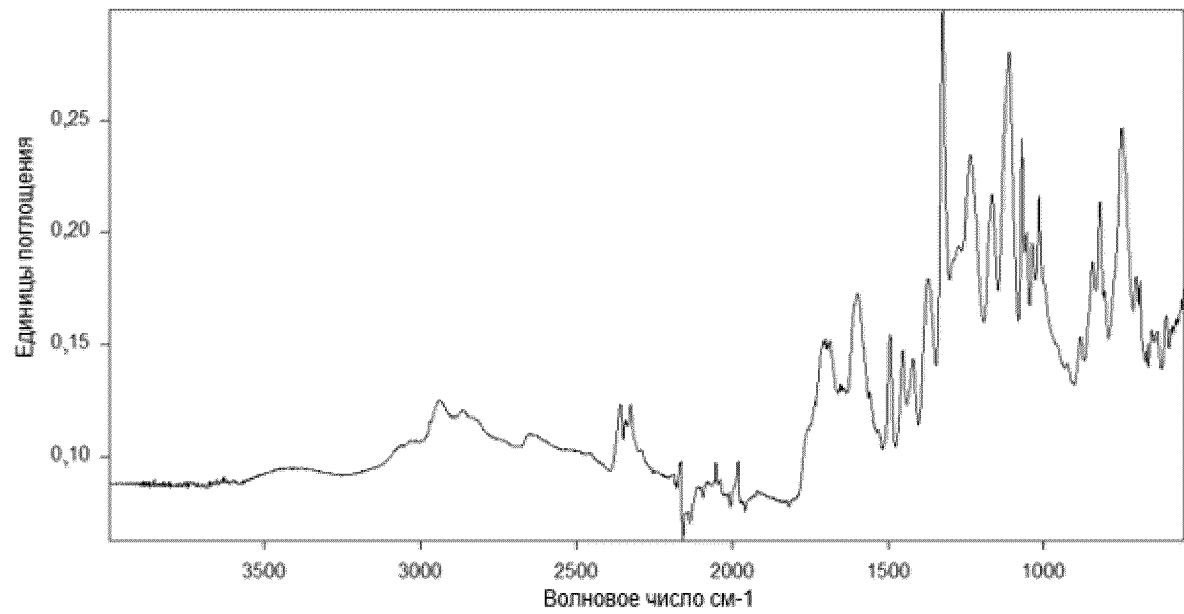
Фиг. 22: ИК-спектр 1,25-гидрата, пример 6d



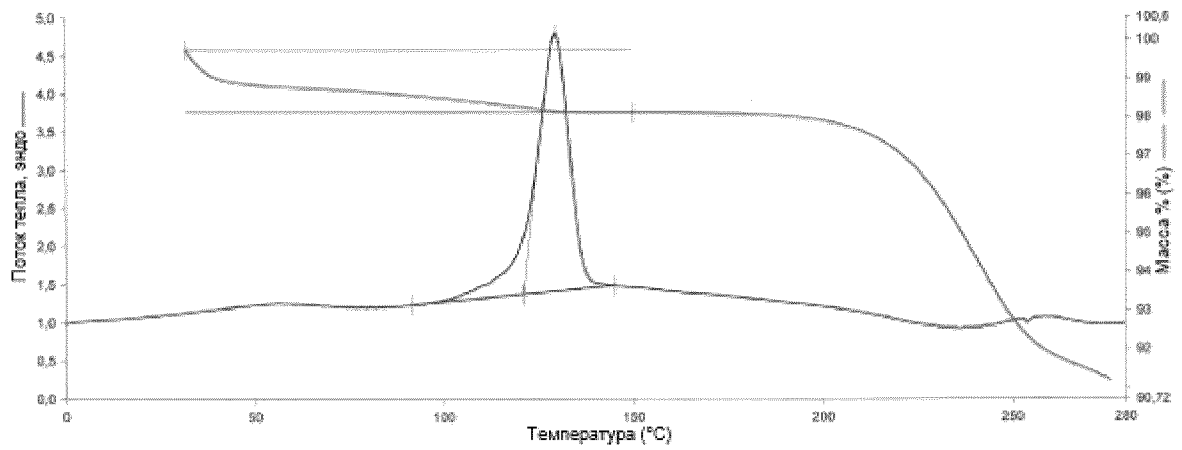
Фиг. 23: ИК-спектр полуторагидрата, пример бе



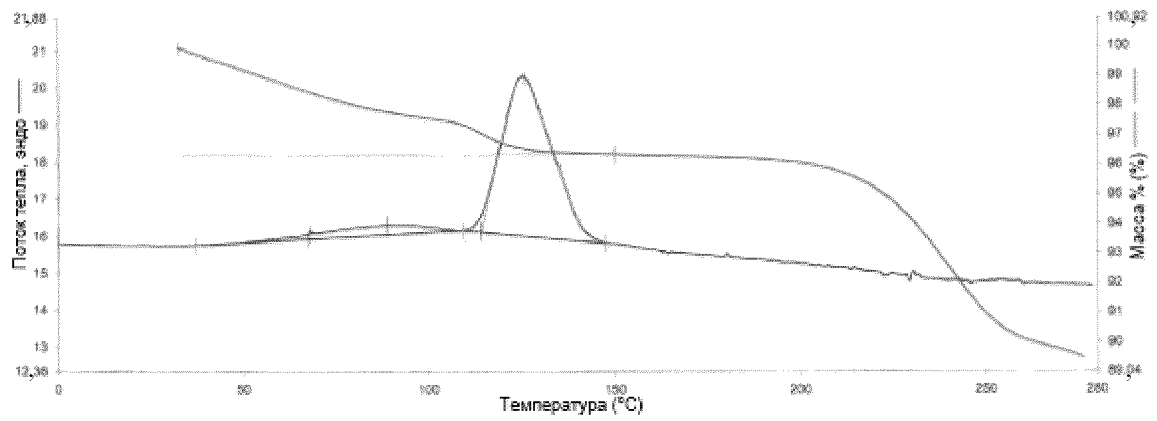
Фиг. 24: ИК-спектр дигидрата, пример бf



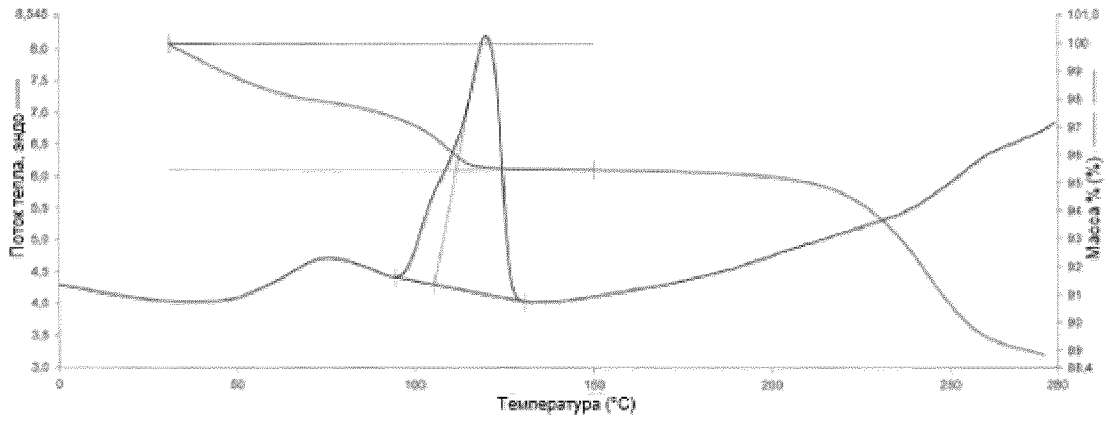
Фиг. 25: ИК-спектр аморфной формы, пример бг



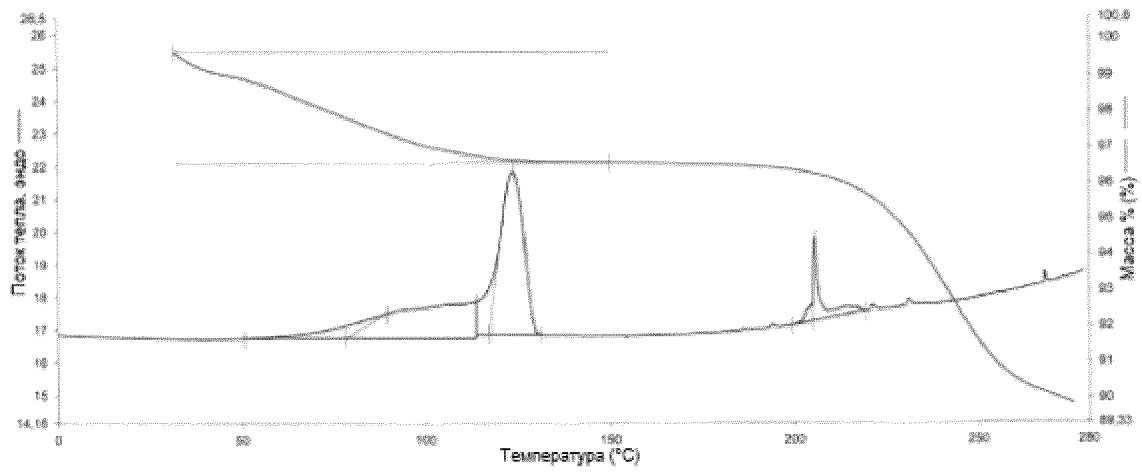
Фиг. 26: ДСК- и ТГА-термограмма полугидрата, пример ба



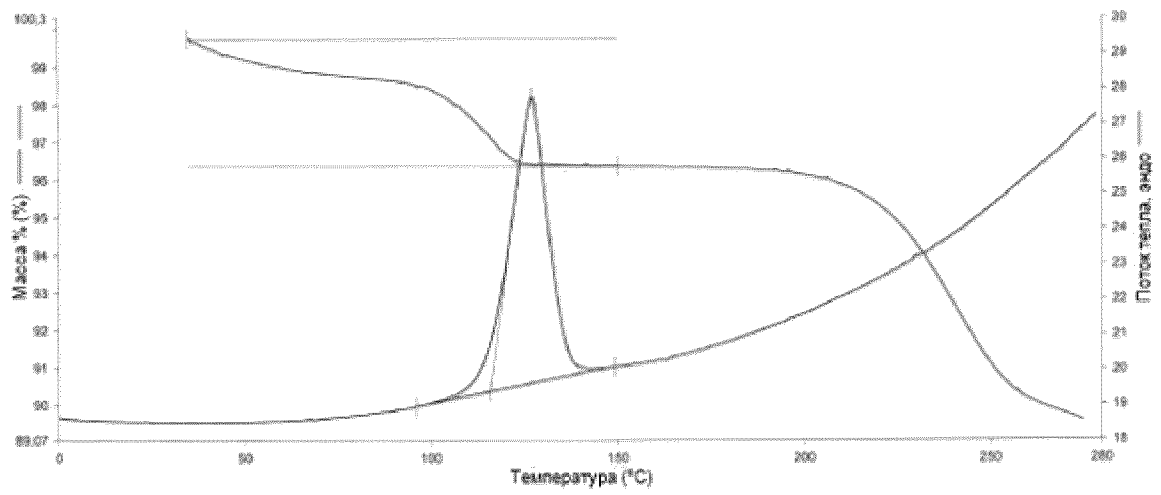
Фиг. 27: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата I, пример 6b



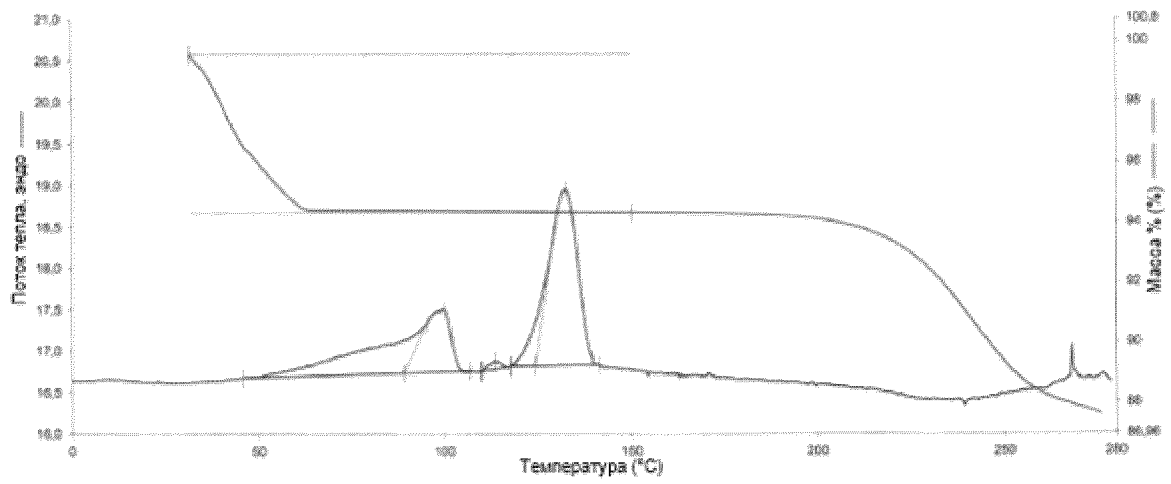
Фиг. 28: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата II, пример 6с



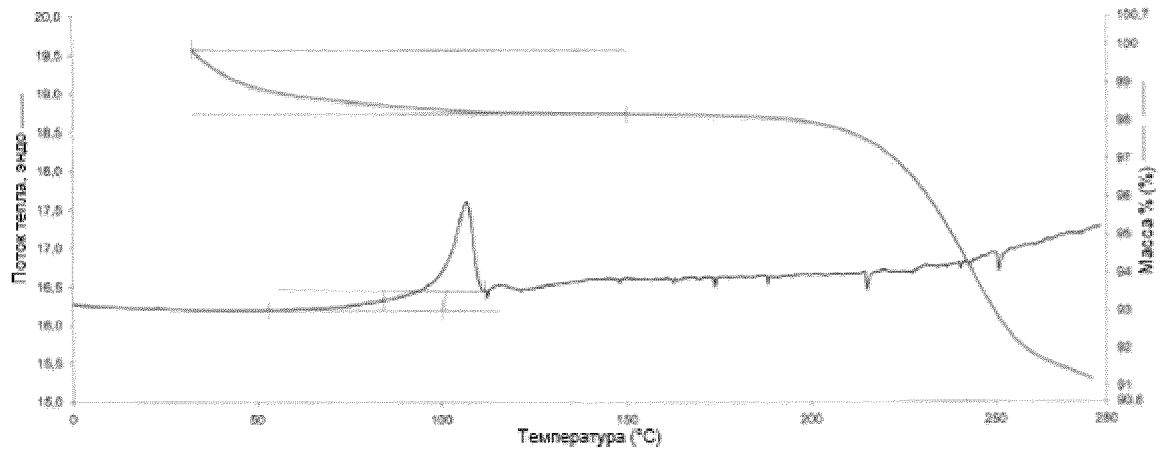
Фиг. 29: ДСК- и ТГА-термограмма 1,25-гидрата, пример бд



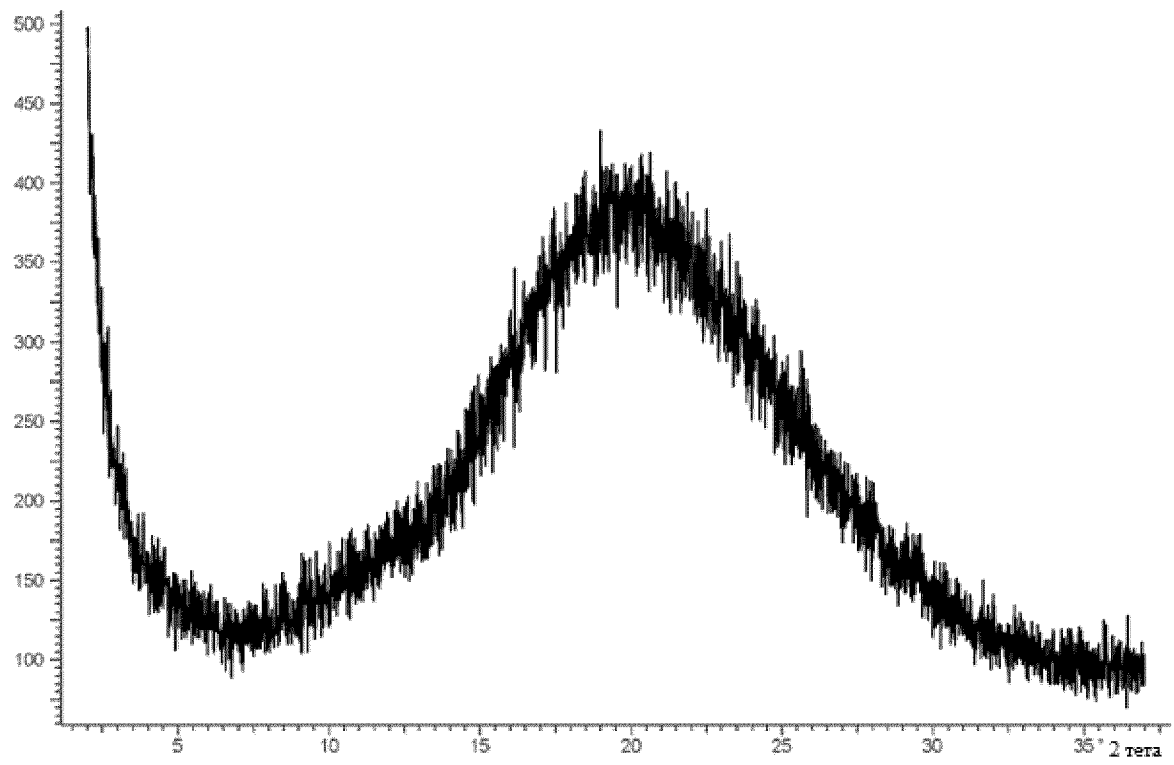
Фиг. 30: ДСК- и ТГА-термограмма полуторагидрата, пример бв



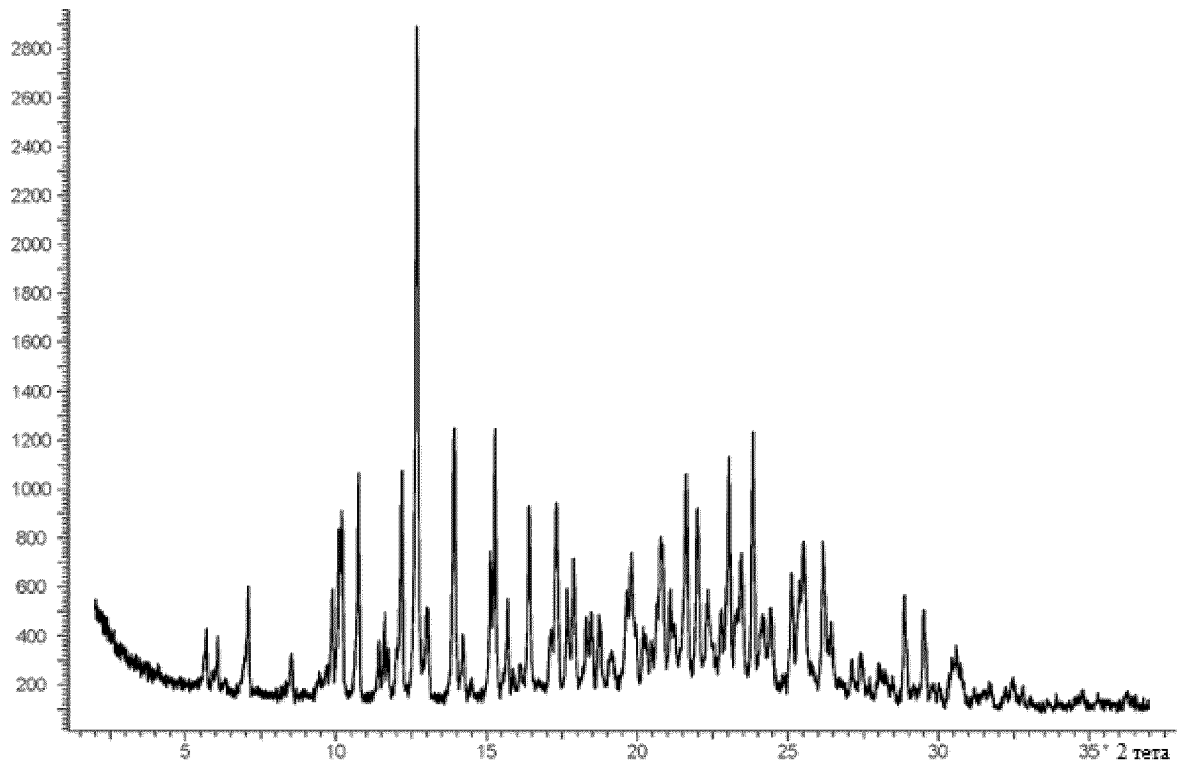
Фиг. 31: ДСК- и ТГА-термограмма дигидрата, пример 6f



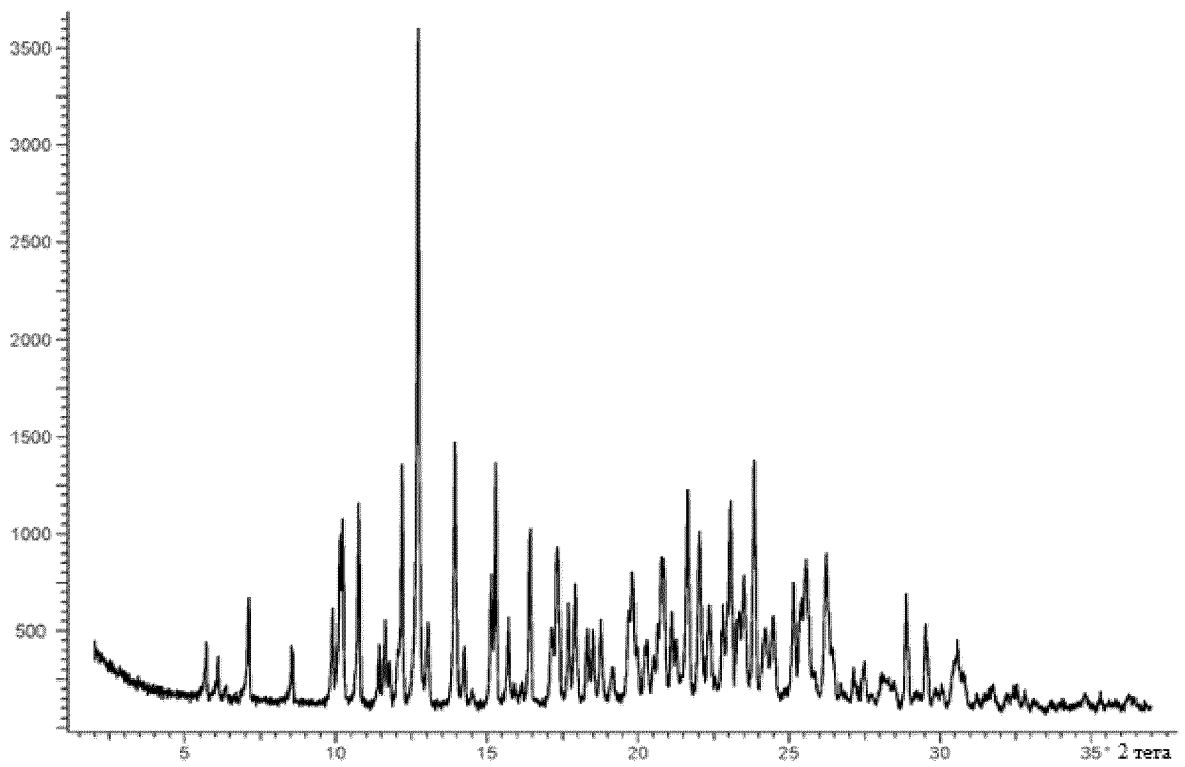
Фиг. 32: ДСК- и ТГА-термограмма аморфной формы, пример бг, аморфная форма



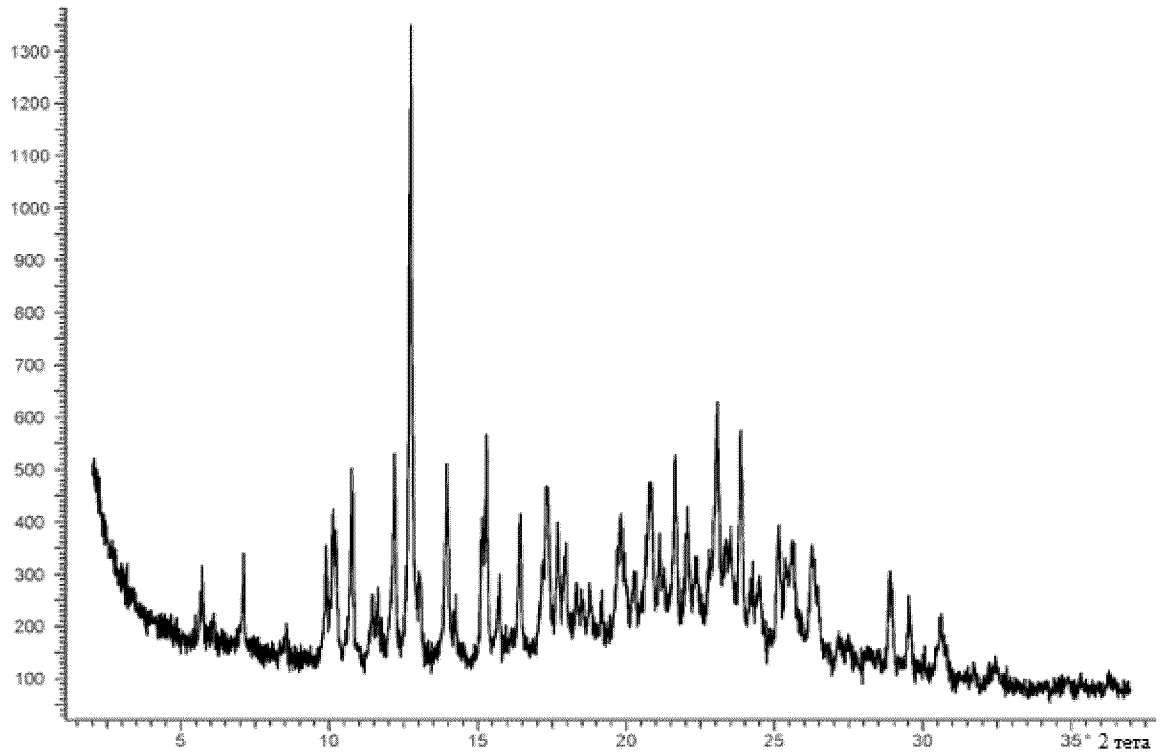
Фиг. 33: Рентгеновская порошковая дифрактограмма сравнительного примера 11, аморфная форма



Фиг. 34: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 1, моногидрат II

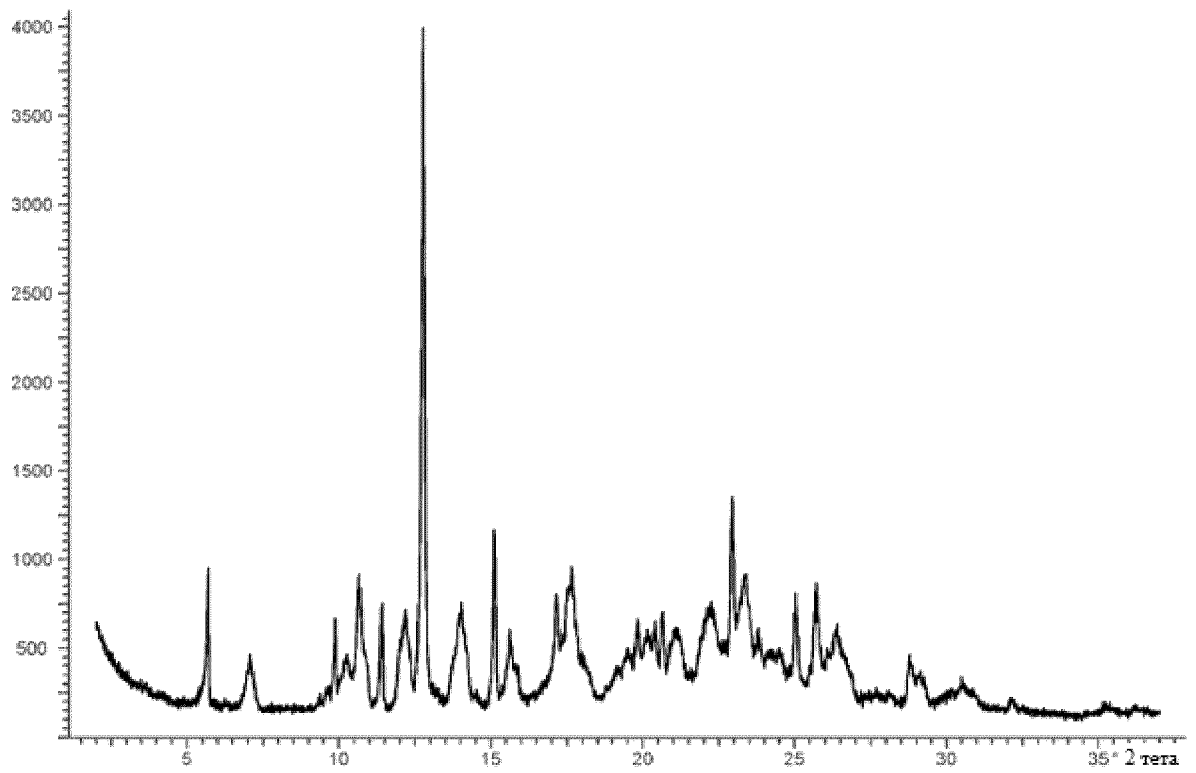


Фиг. 35: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 до микронизации, моногидрат II

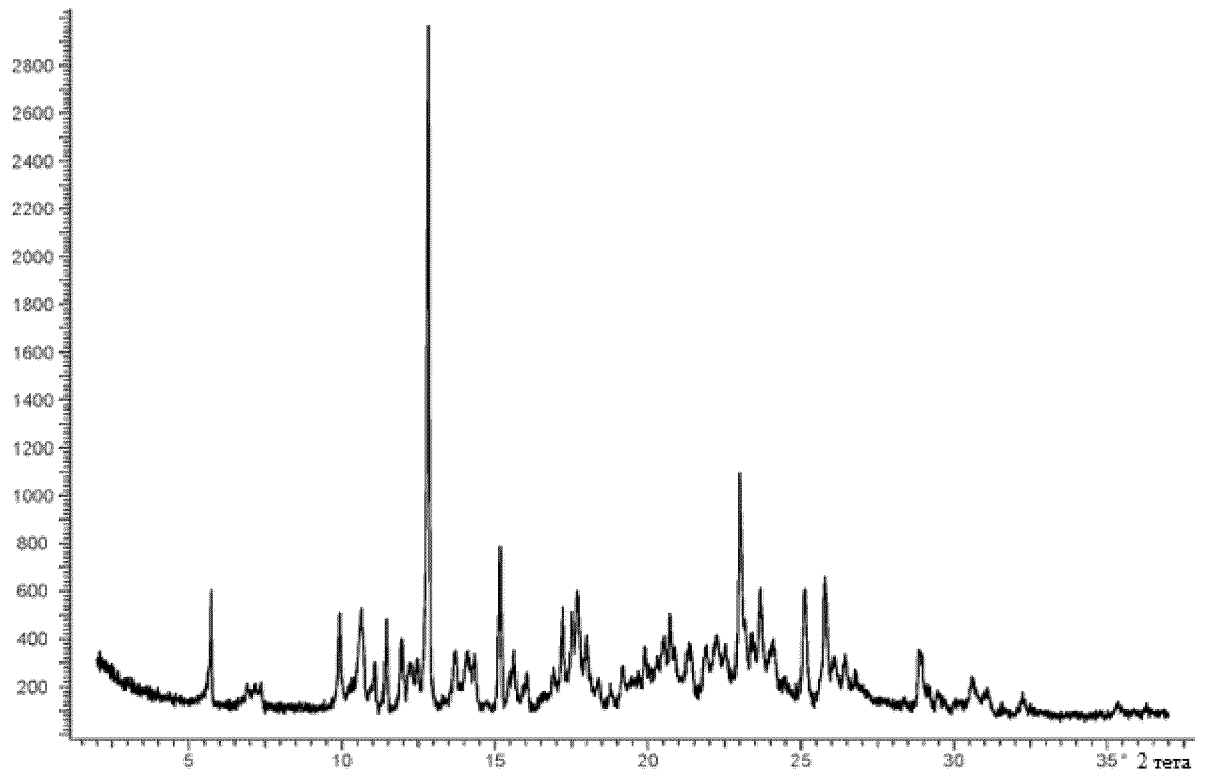


Фиг. 36: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 после микронизации, моногидрат II, частичная аморфизация

38/66

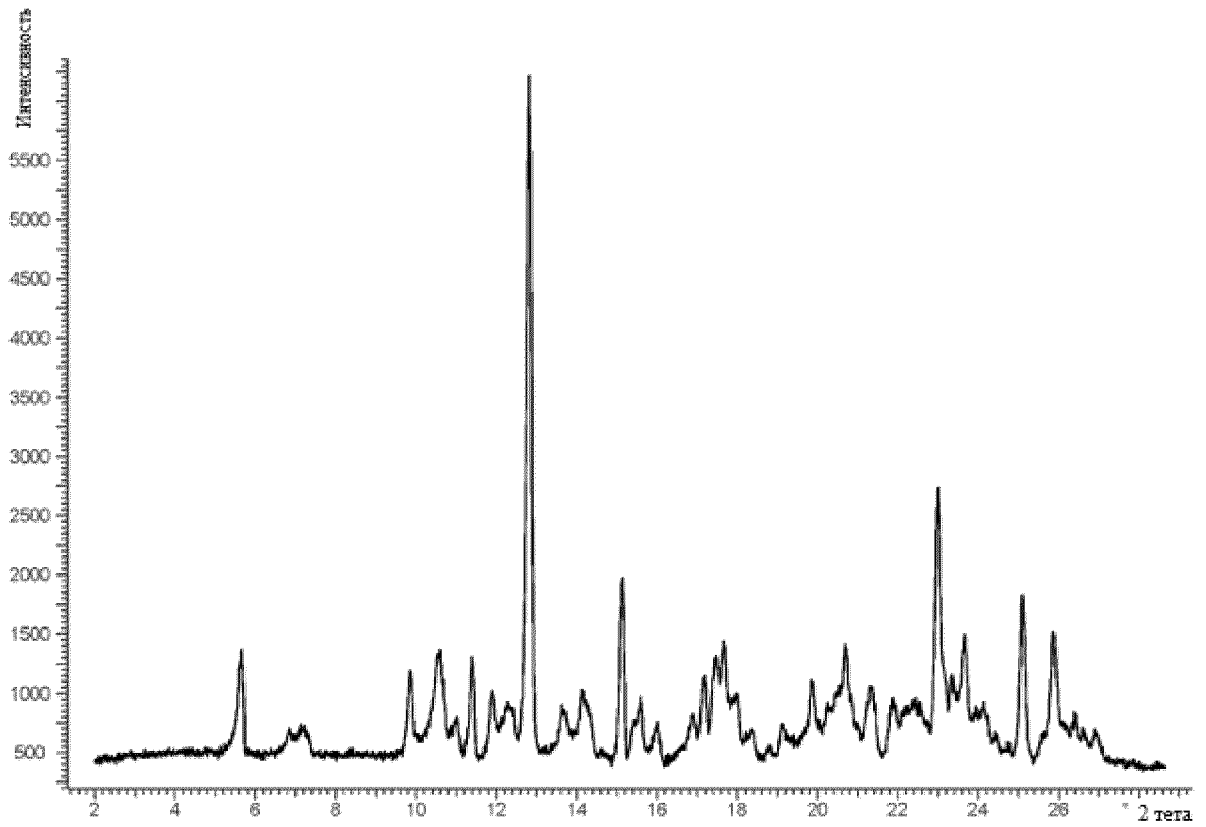


Фиг. 37: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 3, моногидрат I

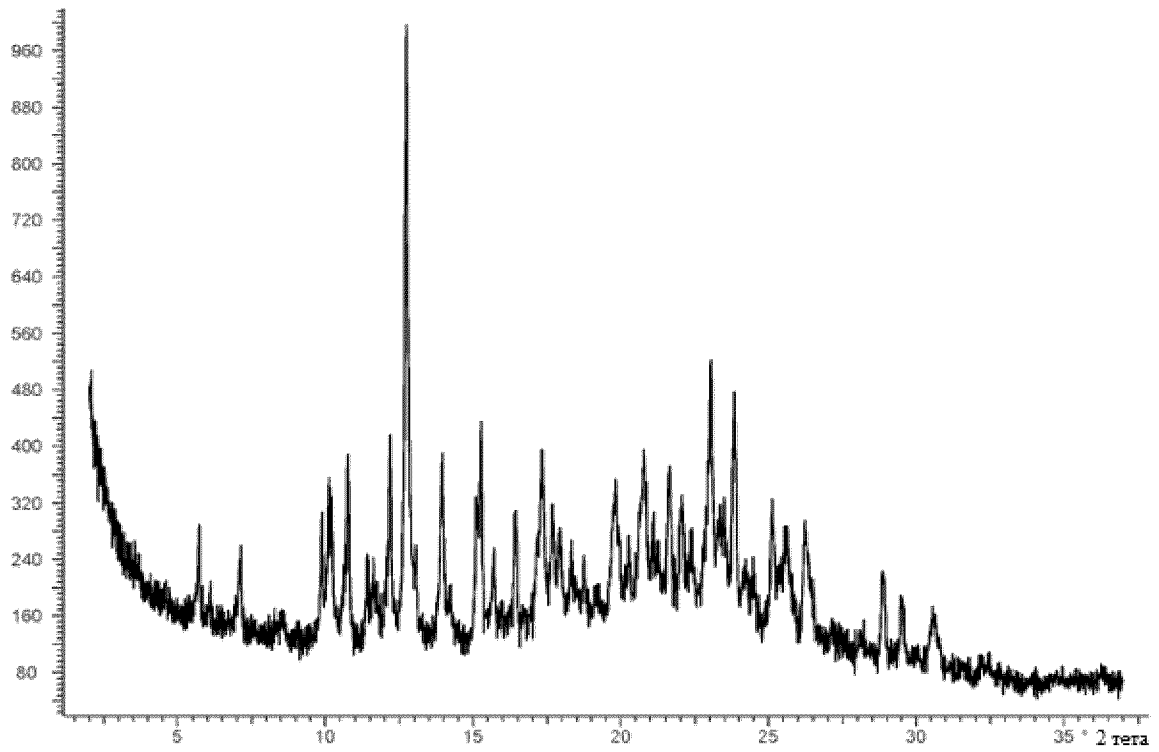


Фиг. 38: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 4, моногидрат I

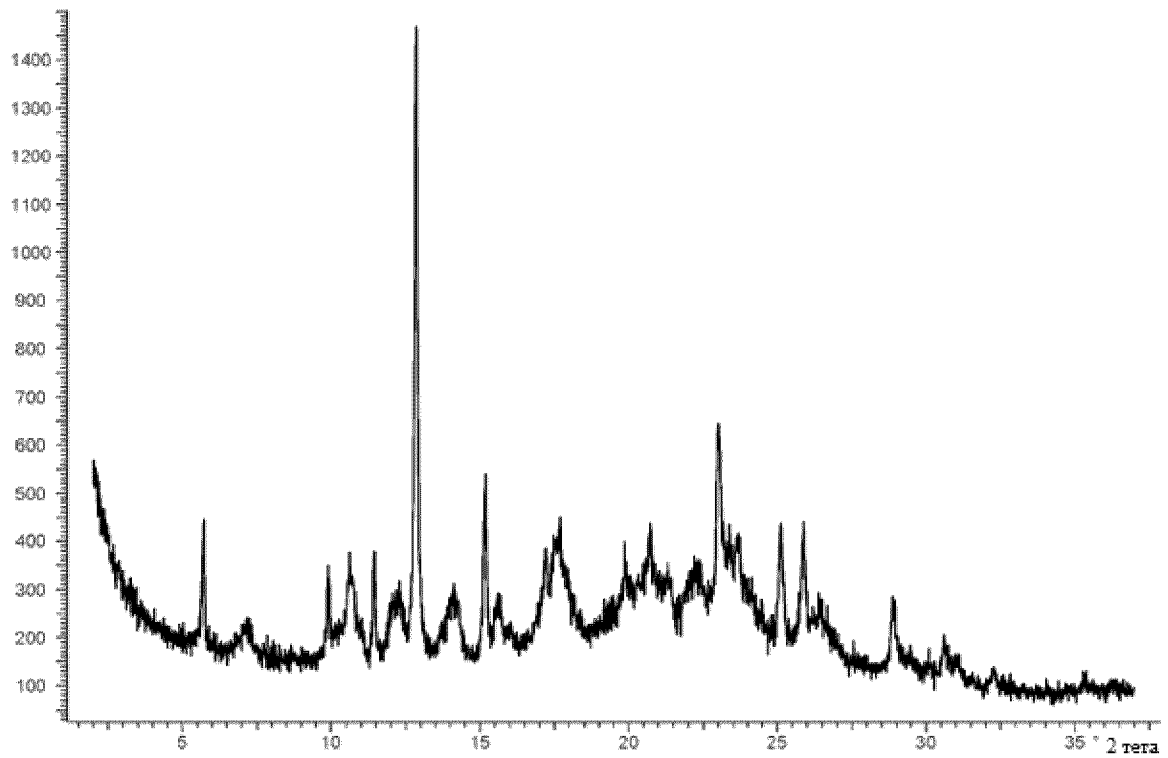
40/66



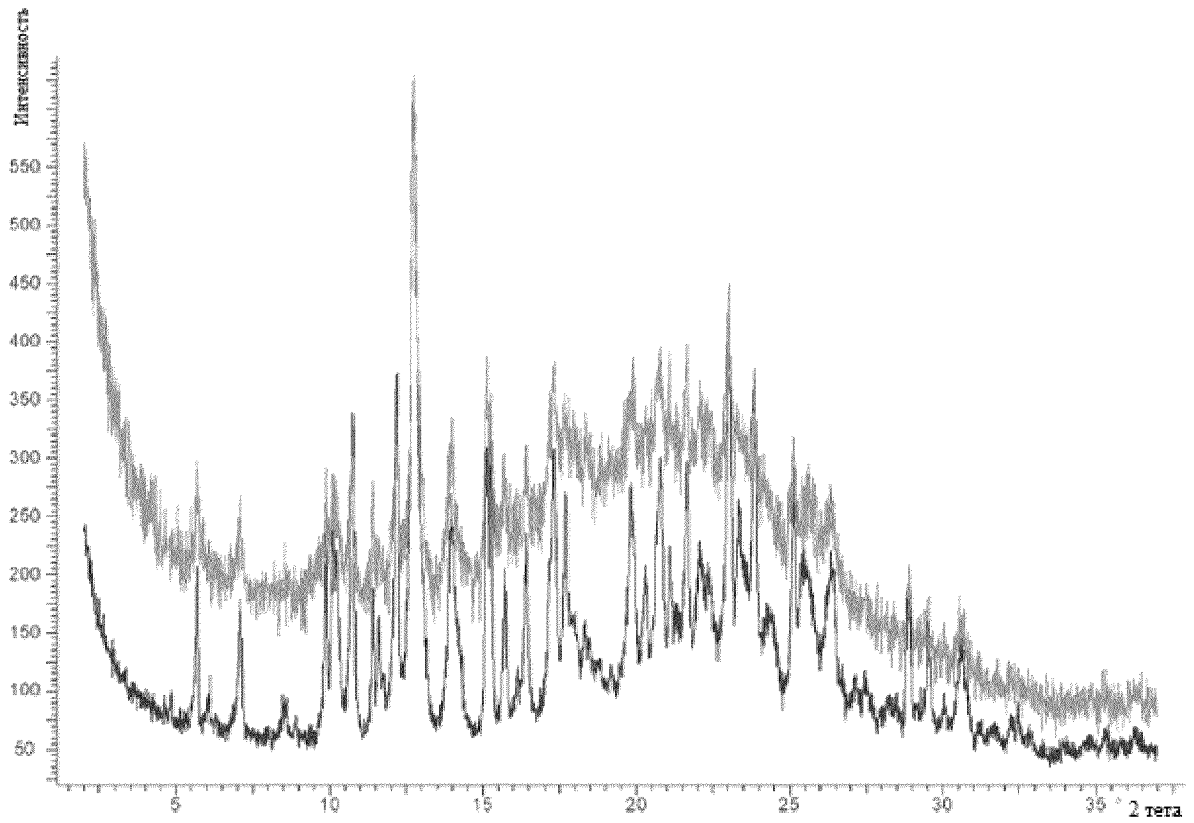
Фиг. 39: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 5, моногидрат I



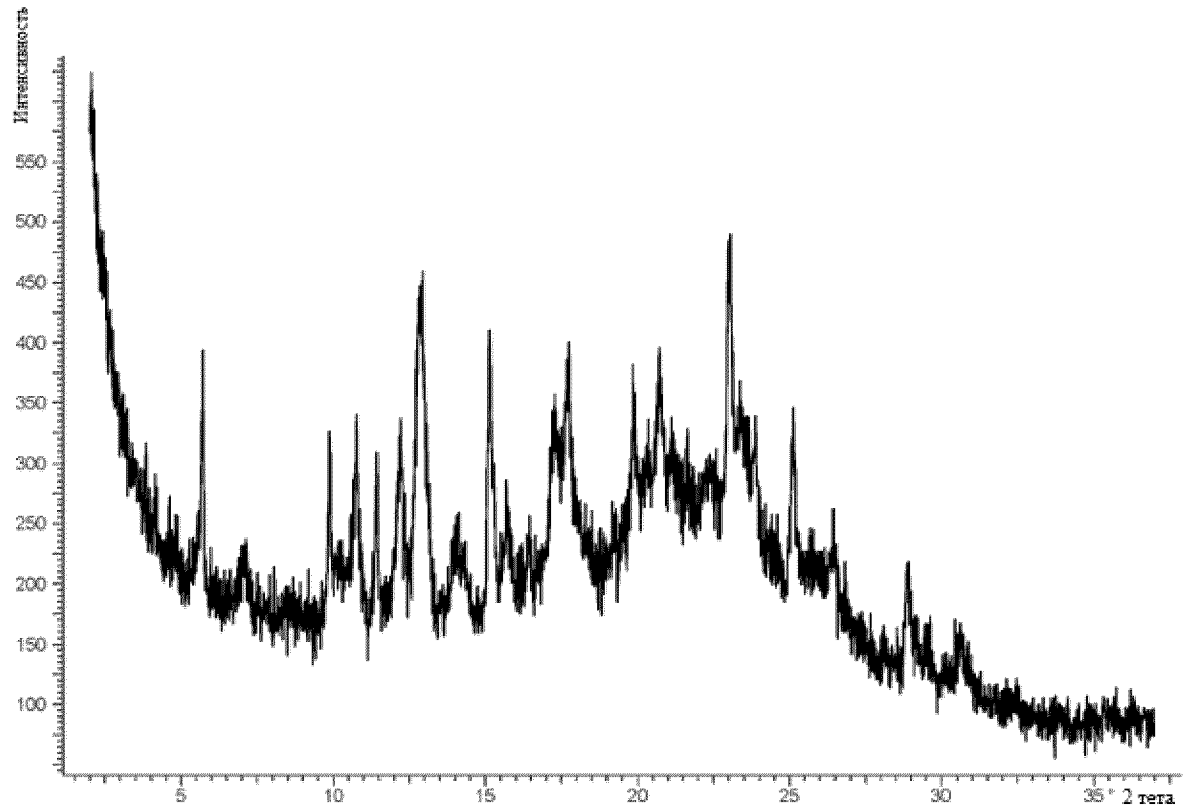
Фиг. 40: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7 (стабильность при хранении): исходный материал для исследования стабильности при хранении, моногидрат II



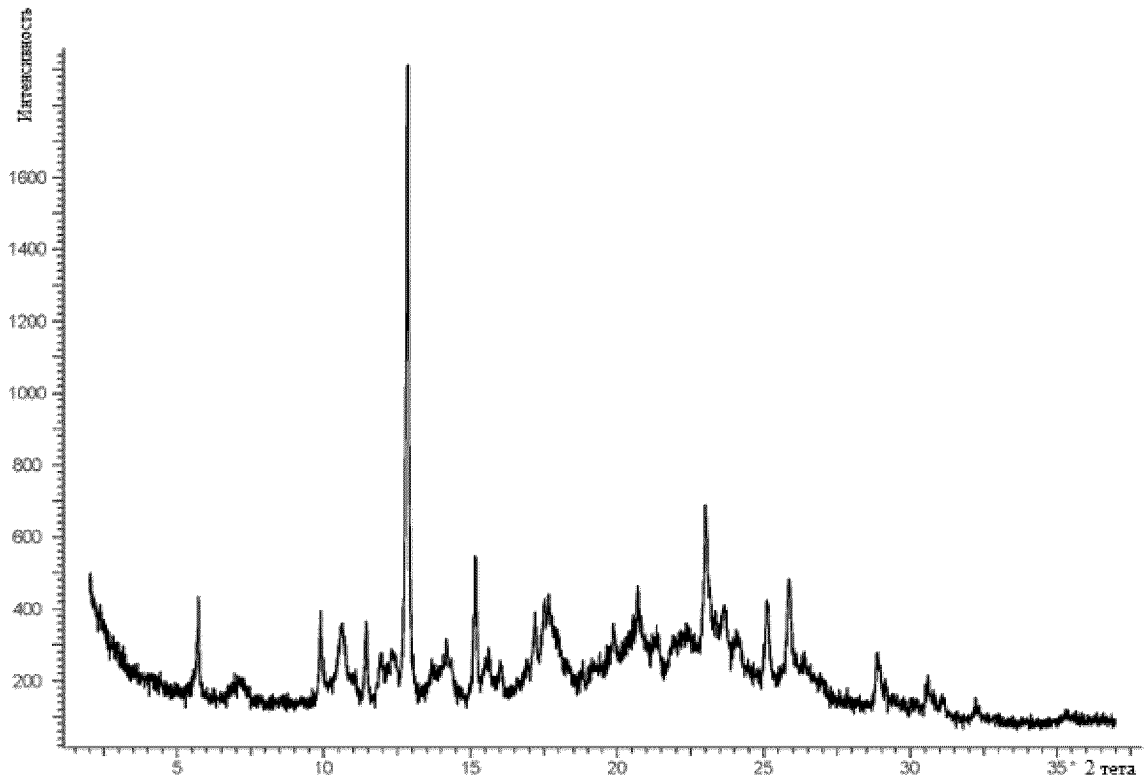
Фиг. 41: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7b (стабильность при хранении): материал после одного месяца тестирования стабильности при хранении при 25 °C и относительной влажности 60 % в полиэтилене, моногидрат I



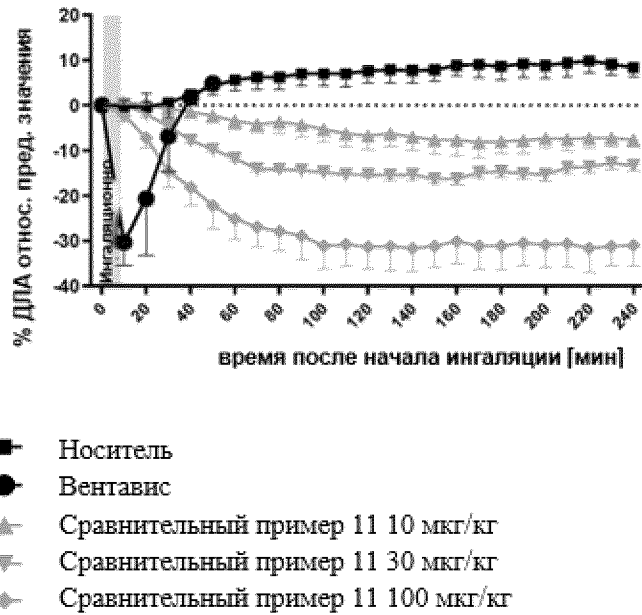
Фиг. 42: Наложение рентгеновских порошковых дифрактограмм примера 8b (микронизация): исходный материал (моногидрат II) (основная линия) и материал после микронизации (моногидрат II с аморфными количествами, покрытая ПТФЭ струйная мельница, 25 °С) (верхняя линия)



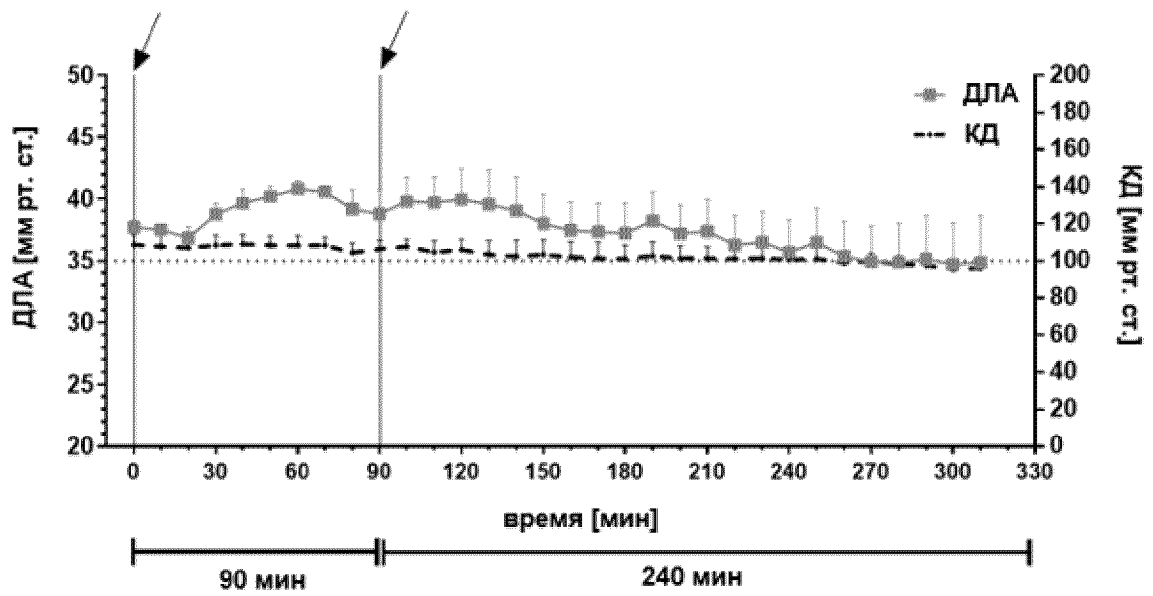
Фиг. 43: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 8a: материал после микронизации (моногидрат I с аморфными количествами, струйная мельница VA, 25 °C)



Фиг. 44: Рентгеновская порошковая дифрактограмма (пример 8e) после микронизации (моногидрат
D)

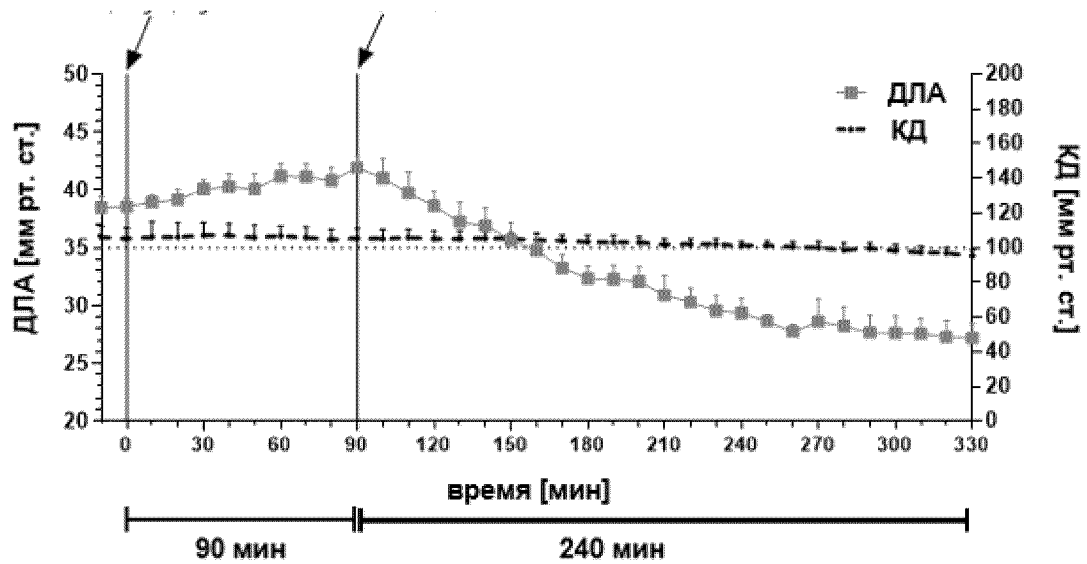


Фиг. 45: Эффекты раствора носителя, сравнительного примера 11 (номинальная доза 10, 30 и 100 мкг/кг) и вентависа (номинальная доза 10 мкг/кг) после ингаляционного применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями. Данные выражены как % изменения ДПА и КД относительно исходного уровня (10-минутный интервал перед началом распыления). Данные представляют собой среднее \pm СПС. Интервал распыления занимает 5–7 мин для всех соединений (серый столбик).



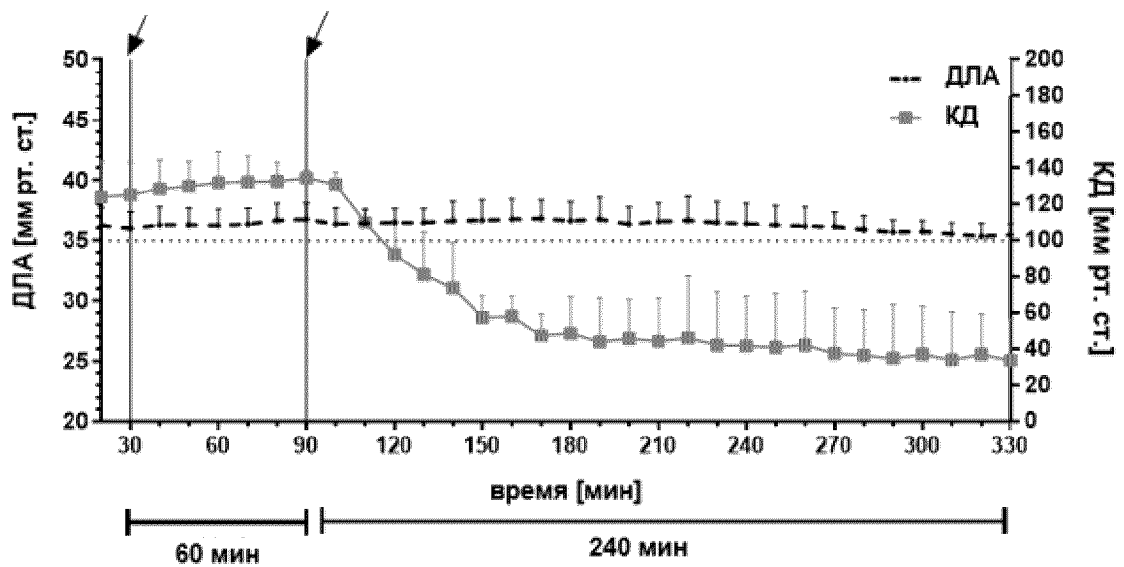
↙ 0 мин: Лактоза 1,5 мг/4 кг; 90 мин: состав лактозы I (2 %) 1,5 мг/4 кг

Фиг. 46: Эффекты лактозы, а также состава лактозы I (7,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС ($n = 3$); Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего



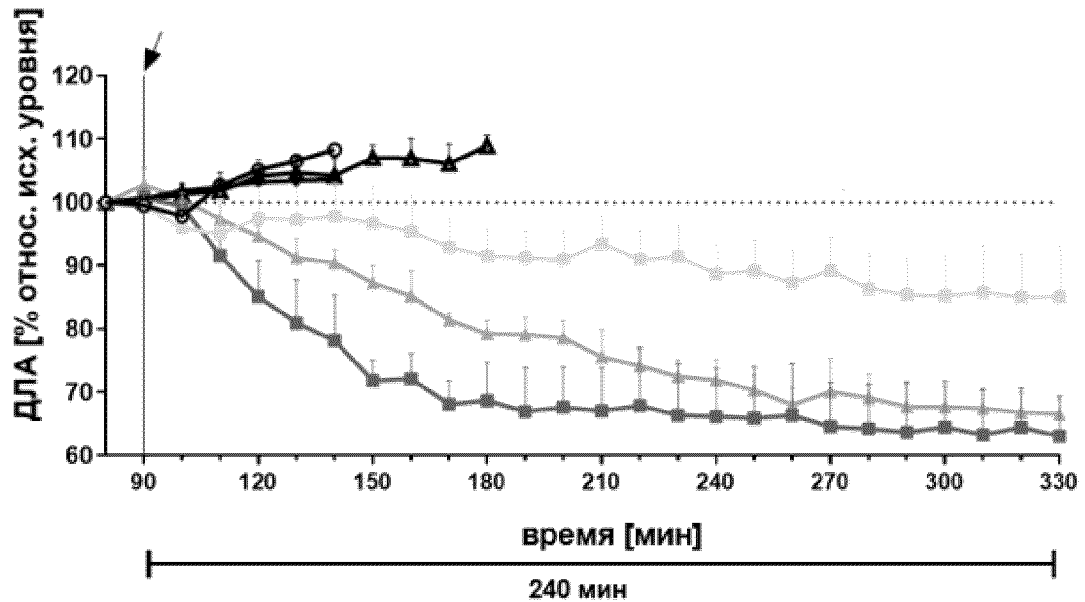
↙ 0 мин: Лактоза 1,5 мг/4 кг; 90 мин: состав лактозы II (6 %) 1,5 мг/4 кг

Фиг. 47: Эффекты лактозы, а также состава лактозы II (22,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС (n = 3) Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС:



↙ 30 мин: Лактоза 1,5 мг/4 кг; 90 мин: микронизированный пример бс 1,5 мг/4 кг

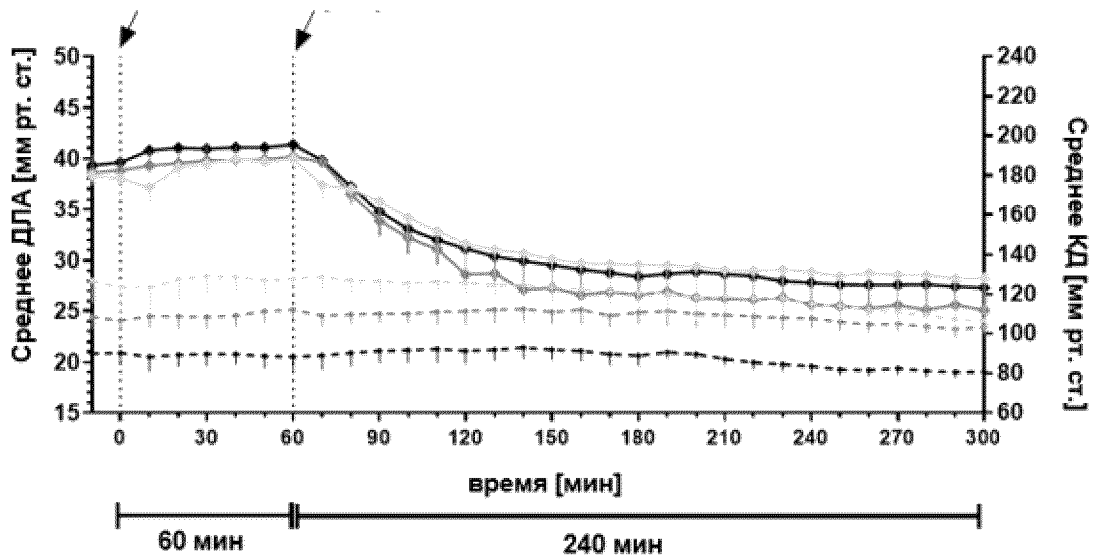
Фиг. 48: Эффекты лактозы и микронизированного полуторагидрата, например, пр. бс (375 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС ($n=3$) Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего



↙ 90 мин: пример бе (микрон.), или состав лактозы I или II (2 или 6 %), или лактоза 1,5 мг/4 кг

- ДЛА лактоза LH300/LH200 20:78 м/м
- ▲ ДЛА лактоза LH300/LH200 20:80 м/м
- ДЛА лактоза LH300/LH200 20:80 м/м
- ◇ ДЛА состав лактозы I (2 %)
- ★ ДЛА состав лактозы II (6 %)
- ДЛА микронизированный пример бе

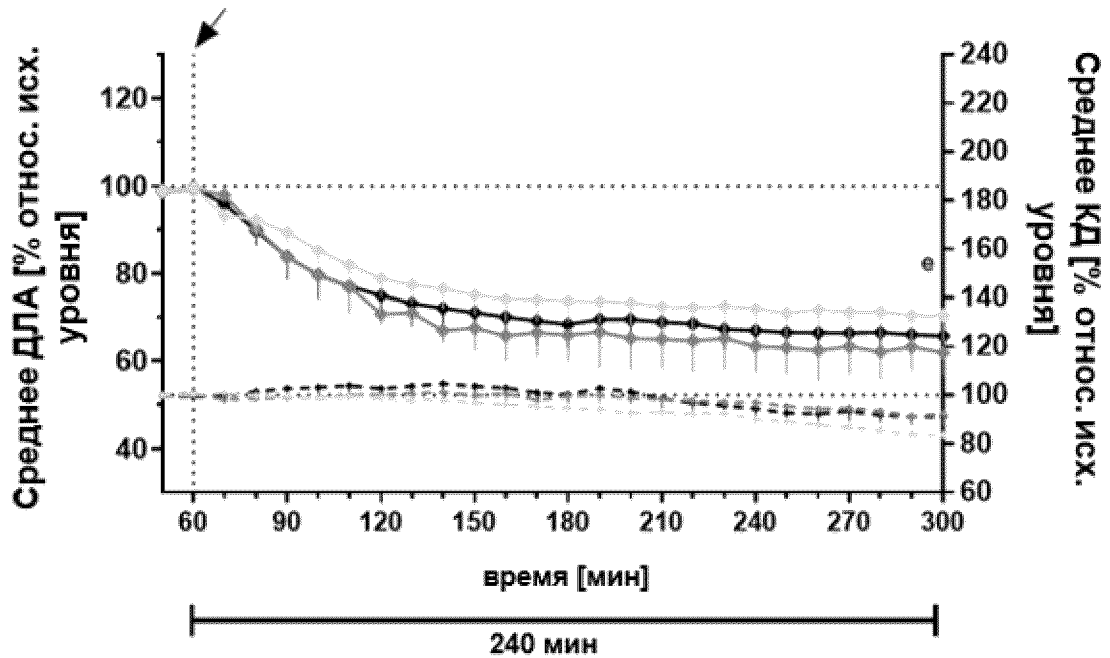
Фиг. 49: Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полуторагидрата, примера бе (375 мкг/кг). Данные показаны как % изменения в сравнении с предварительными значениями как среднее ± СПС (n = 3)



↙ 0 мин: лактозы ЛН300/ЛН200 1,5 мг/4 кг 60 мин: гидраты сравнительного примера 11 микронизированные 1,5 мг/4 кг

- ◆— ДЛА среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- - - КД среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- ◆— ДЛА среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- - - КД среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- ◆— ДЛА среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)
- - - КД среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)

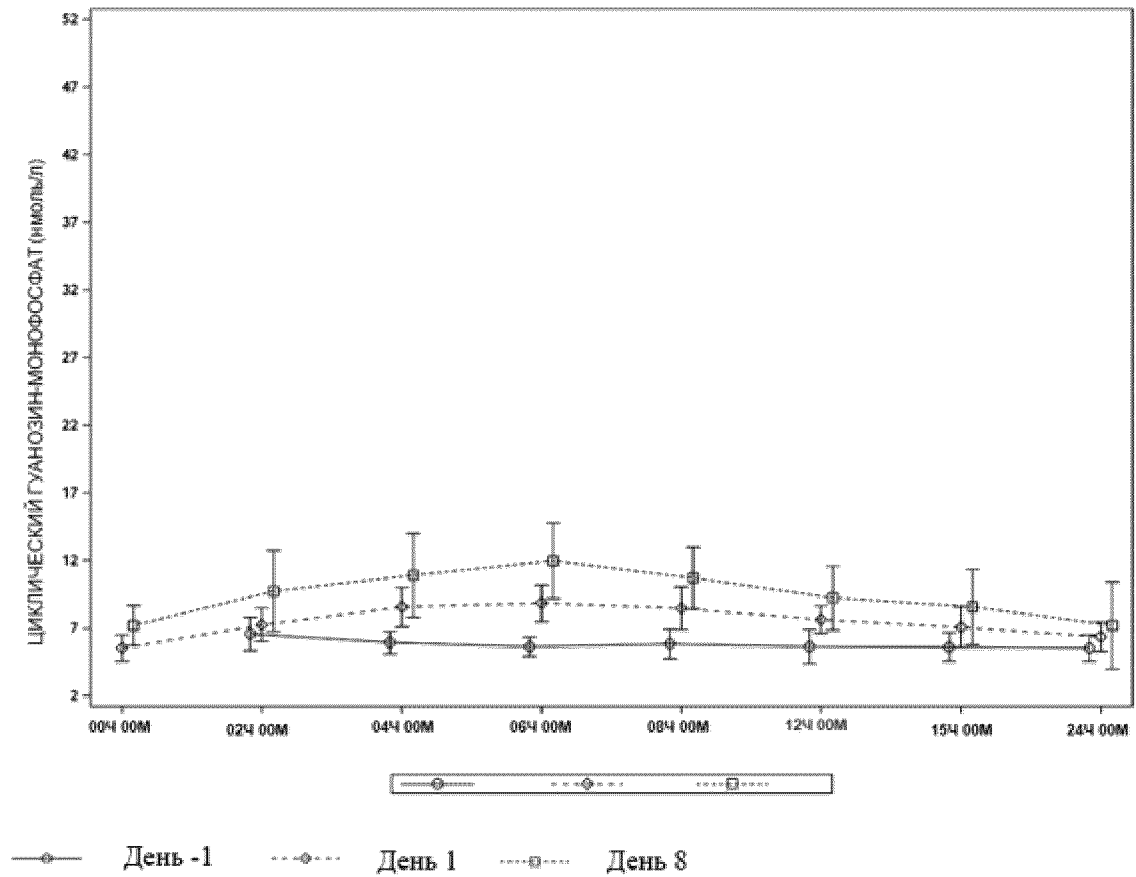
Фиг. 50: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее ± СПС (n = 3)



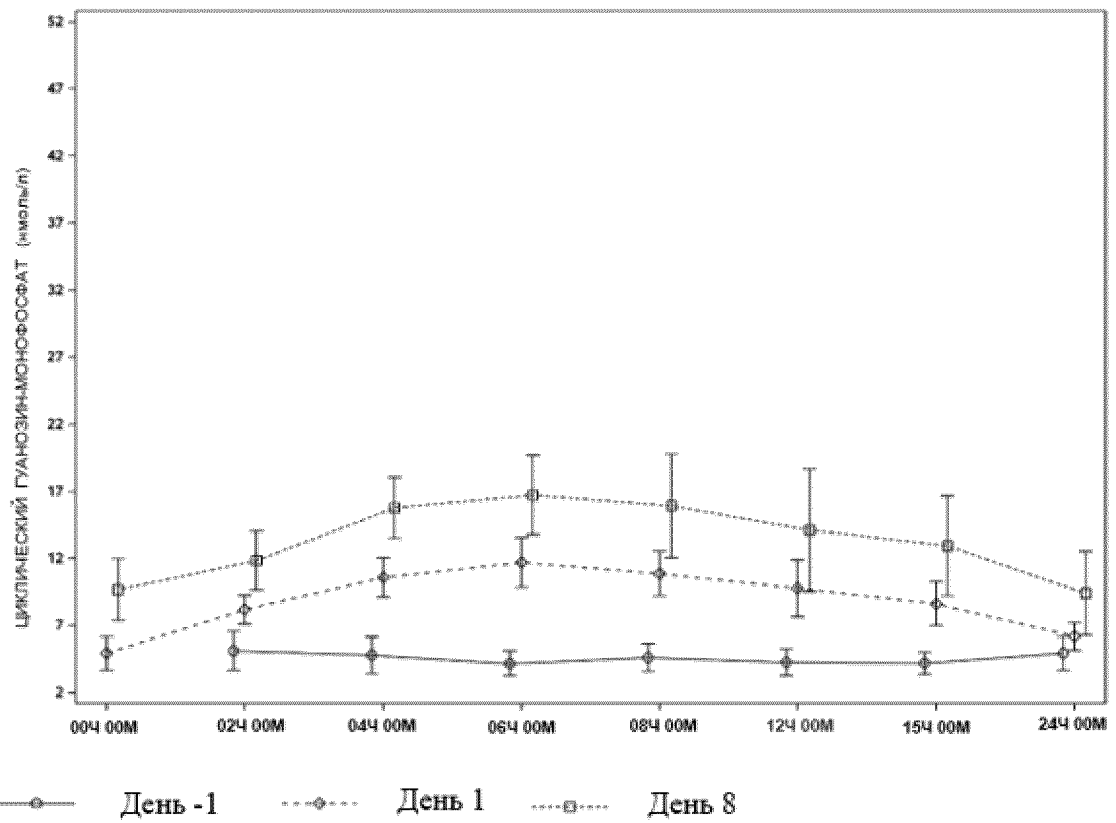
↙ 60 мин: гидраты сравнительного примера 11 микронизированные 1,5 мг/4 кг

- ДЛА среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- - - КД среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- ◆ ДЛА среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- - - КД среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- ДЛА среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)
- - - КД среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)

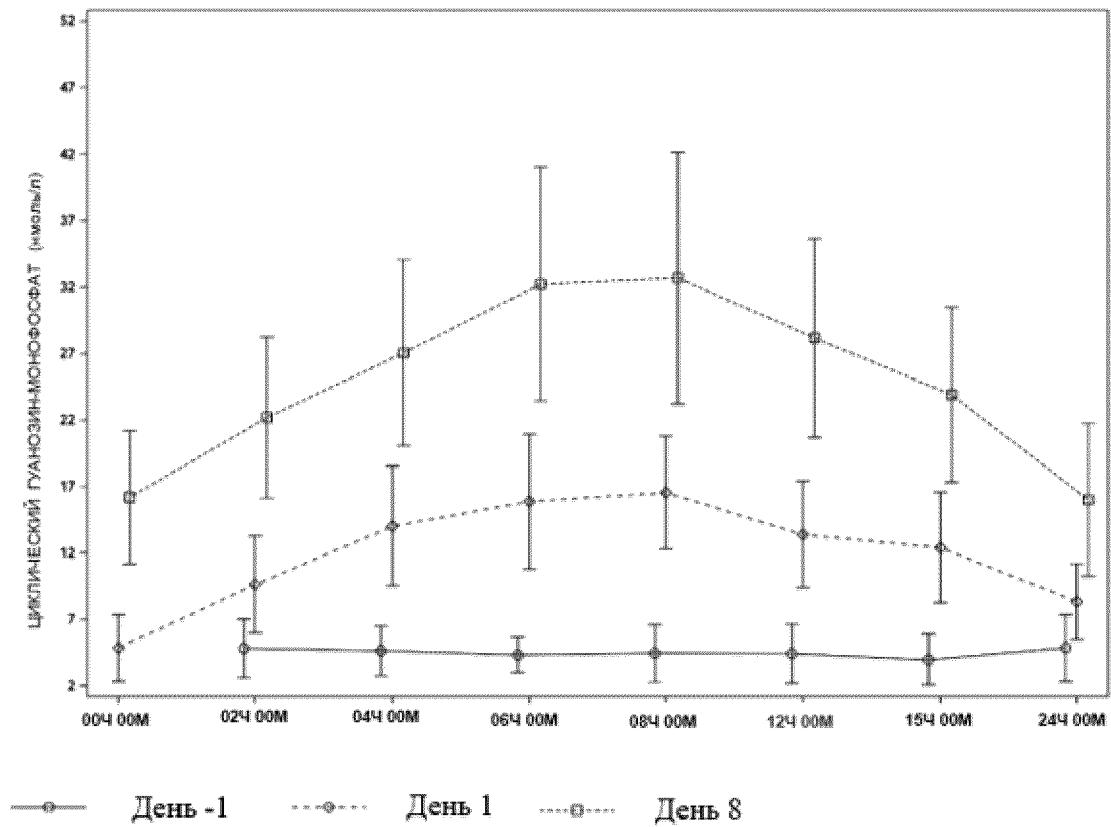
Фиг. 51: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее \pm СПС (n = 3)



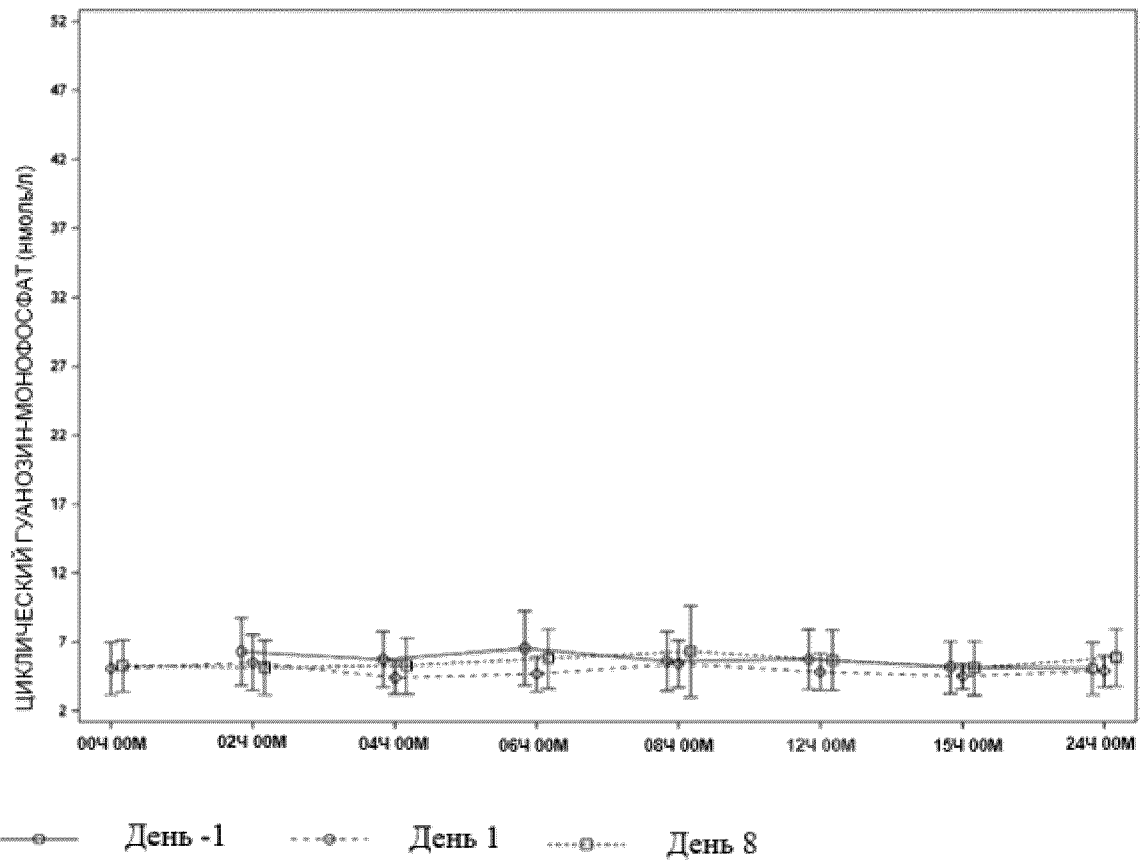
Фиг. 52: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) – сравнение до лечения (день -1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 480 мкг (пример 2) (БЕЗ, N = 9)



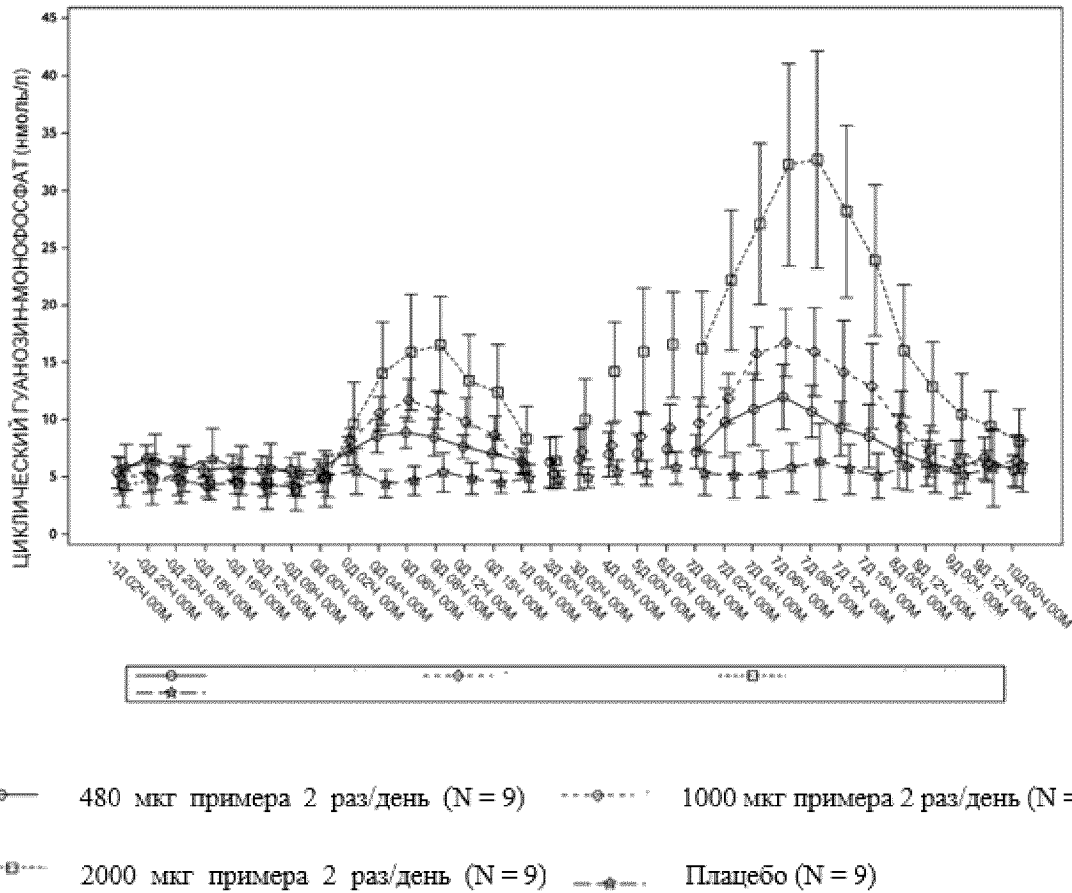
Фиг. 53: Средние значения \pm CO для sGMP (нмоль/л) – сравнение до лечения (день -1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 1000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N = 9)



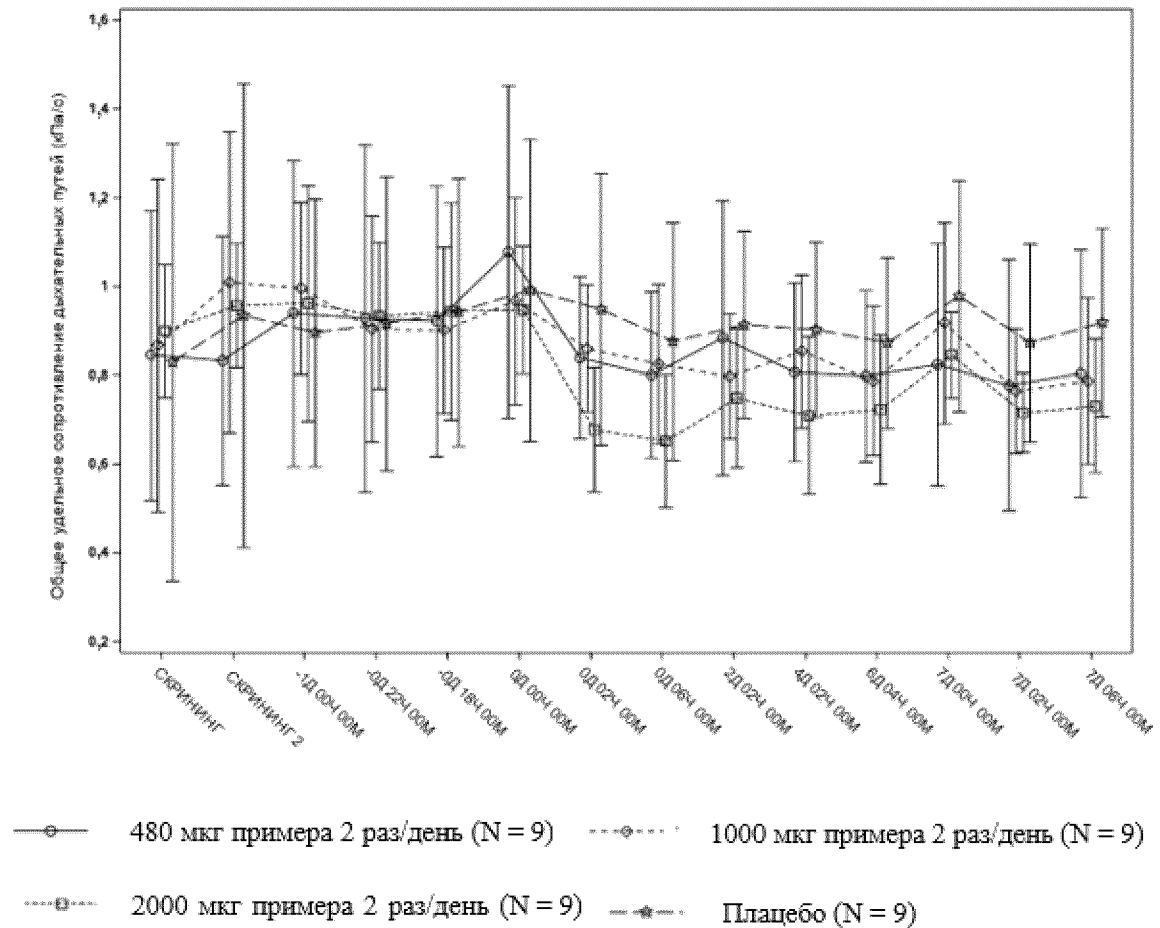
Фиг. 54: Средние значения \pm CO для cGMP (нмоль/л) – сравнение до лечения (день -1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 2000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N = 9)



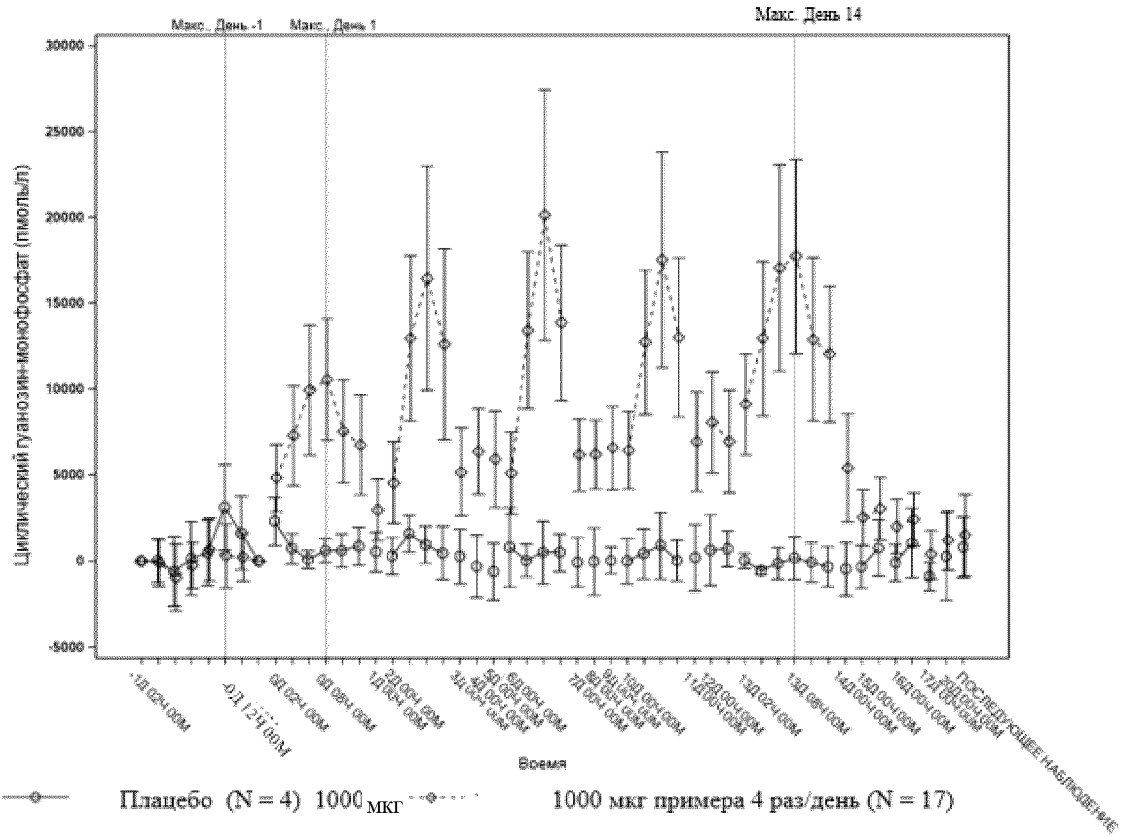
Фиг. 55: Средние значения \pm CO для cGMP (нмоль/л) – сравнение дней лечения для группы плацебо (БЕЗ, N = 9)



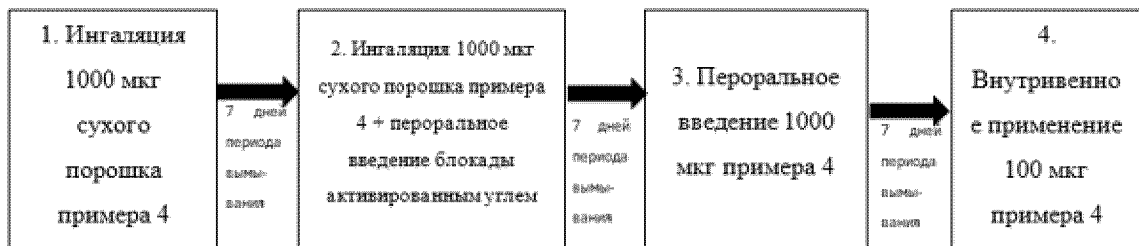
Фиг. 56: Средние значения ($N = 9$) \pm CO для сGMP в физиологических жидкостях с течением времени (нмоль/л) исходный день (-1д02ч – 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч – 2д00ч), в течение измерений 2д00ч – 7д00ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч – 10д00ч).



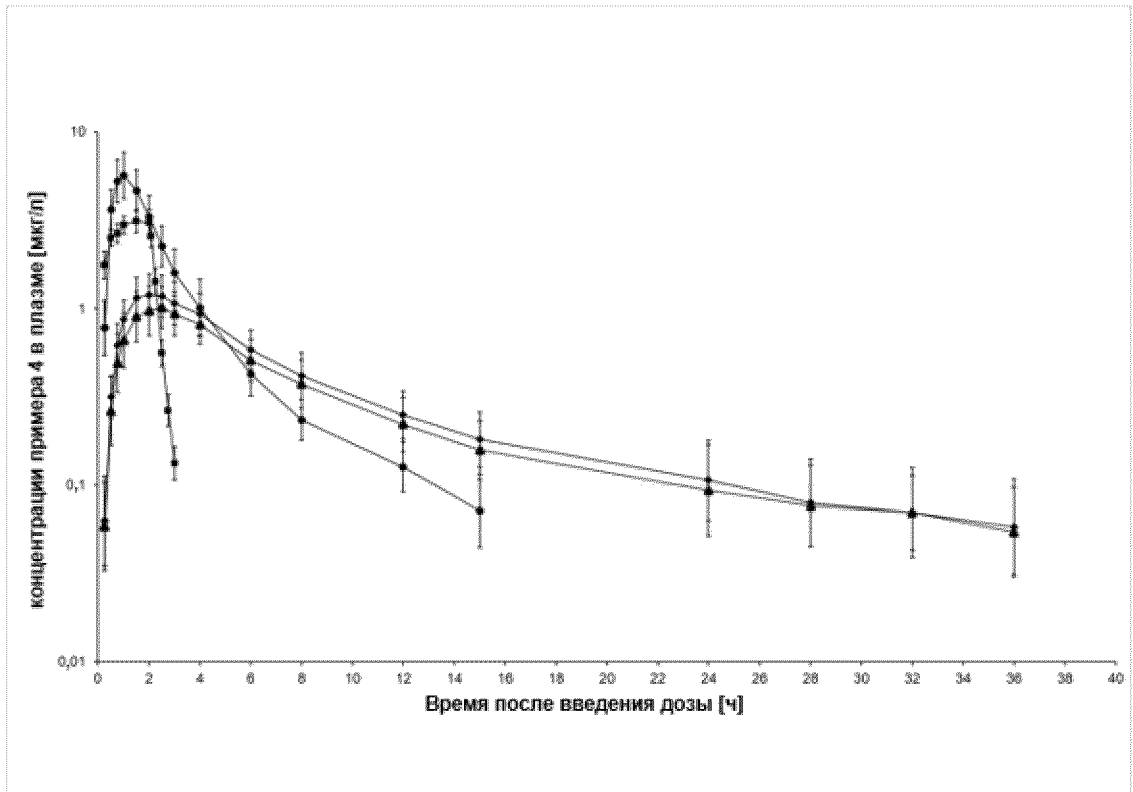
Фиг. 57: Средние значения (N = 36, по 12 для 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) и СО для общего удельного сопротивления дыхательных путей (кПа/с) с течением времени: скрининг 1/2, исходный день (-1д00ч – 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч – 0д06ч), измерения после ингаляций 2д02ч – 6д04ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч – 7д06ч).



Фиг. 58: Средние значения для разницы cGMP относительно исходного уровня для плацебо (N = 4) и 1000 мкг, (N = 17) примера 4 с течением времени (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч – -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч – 1д00ч), измерения до и после ингаляций 2д00ч – 2д12ч, 6д00ч – 6д12ч, 10д00ч – 10д12ч) (профильные дни), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д–5д, 7д–9д, 11д–12д) и для последних 14 дней ингаляции (12д22ч – 20д00ч)



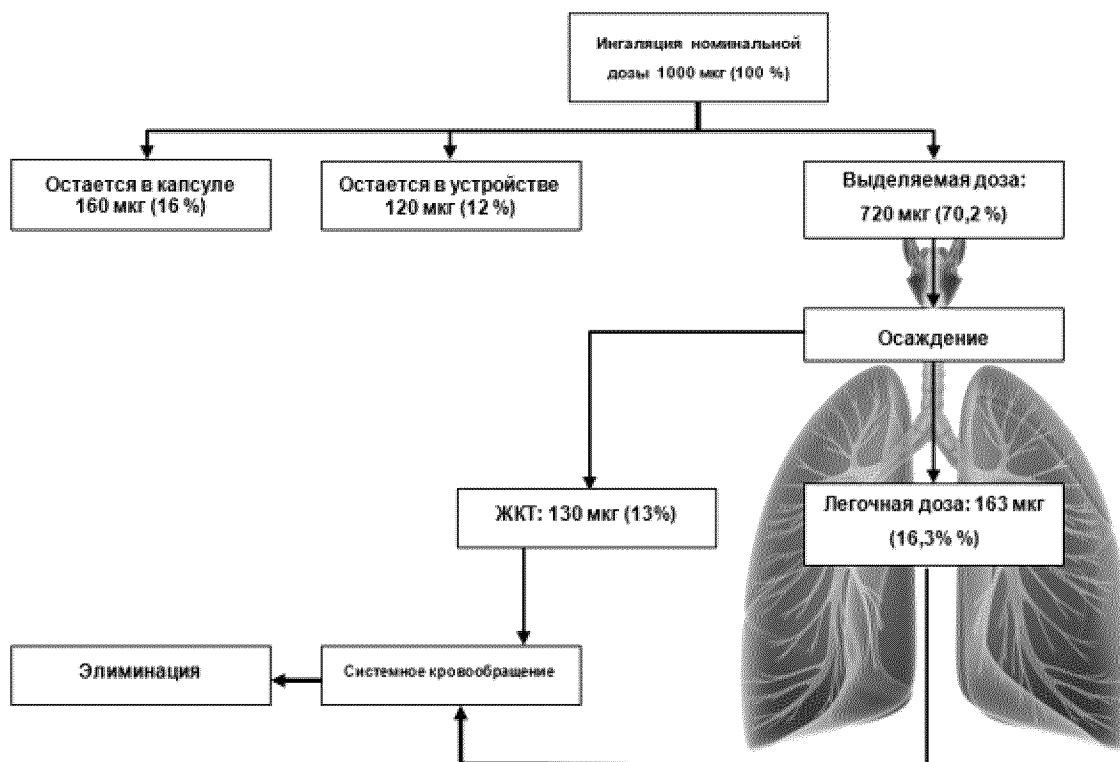
Фиг. 59: схема лечения, проводимого для исследования отложения в легких



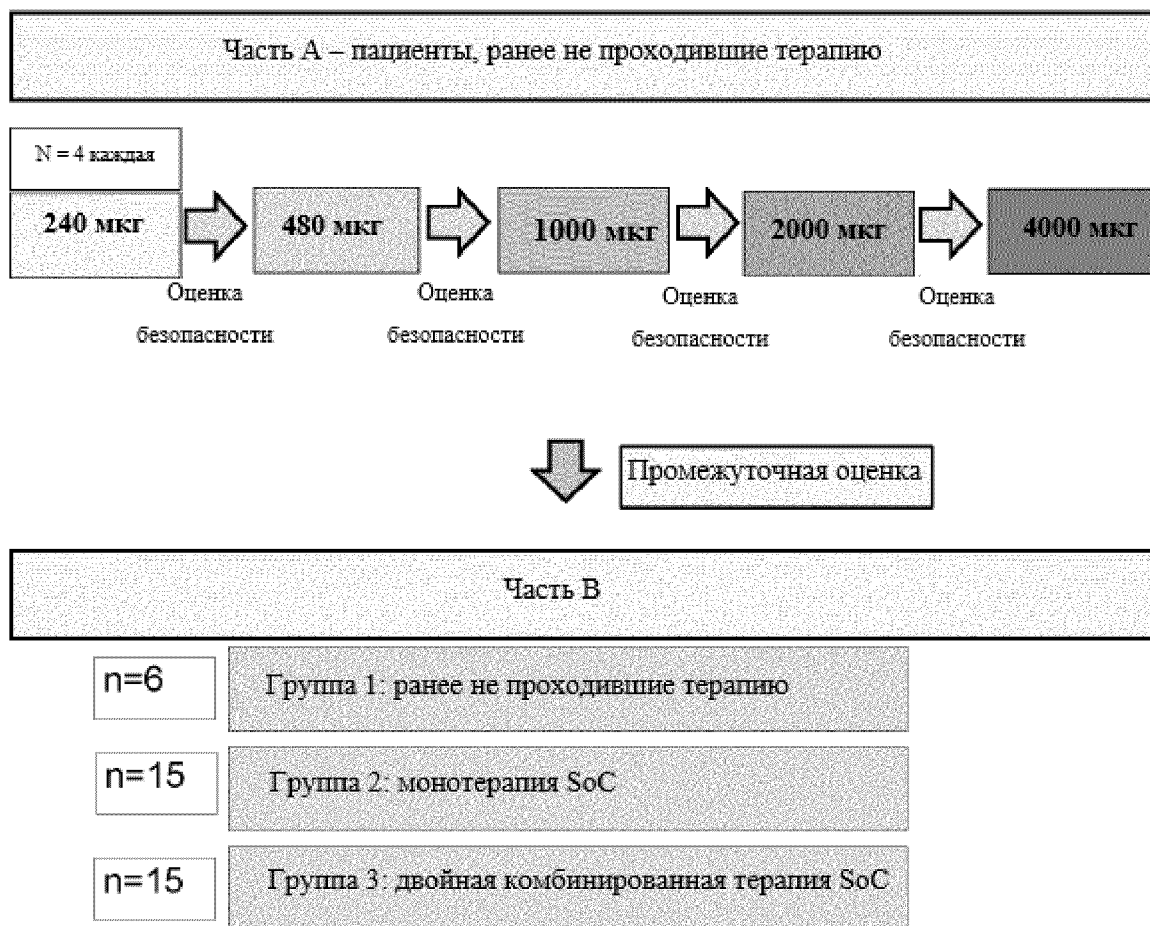
■ 100 мкг примера 4 внутривенно, n = 15, ○ 1000 мкг ингаляции примера 4, n = 16

▲ 1000 мкг ингаляции примера 4 + активированный уголь, n = 16, ● 1000 мкг пероральная доза примера 4, n = 16

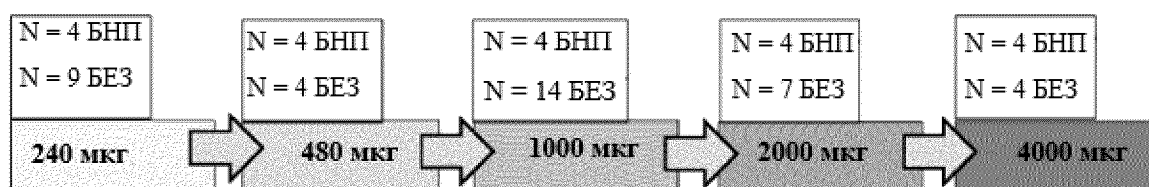
Фиг. 60: Средние геометрические значения и стандартные отклонения для концентраций примера 4 (мкг/л) в плазме в полулогарифмической шкале.



Фиг. 61: Часть дозы достигла мундштука (выделяемая доза), а часть дозы осталась в капсуле в устройстве, часть дозы осела в легких и часть дозы достигла ЖКТ



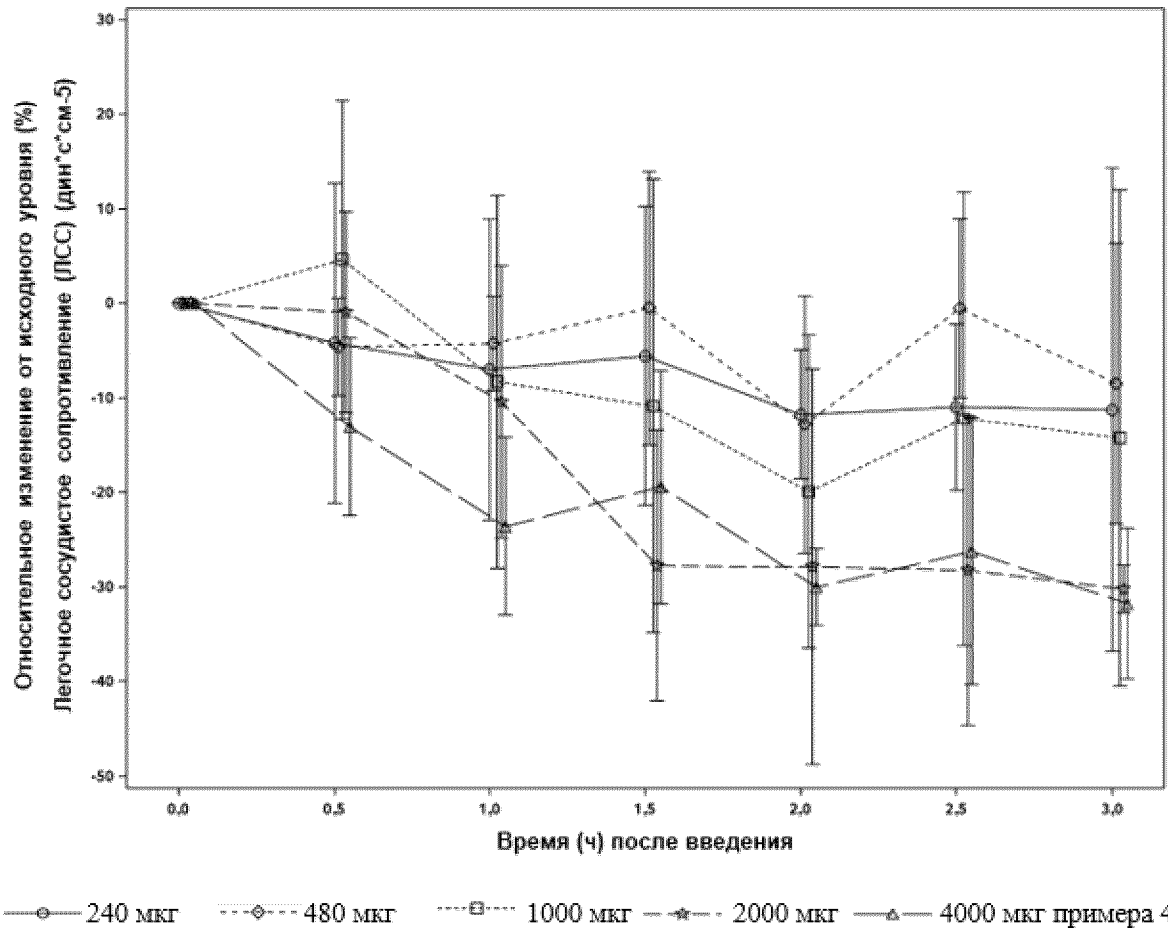
Фиг. 62: дизайн клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ



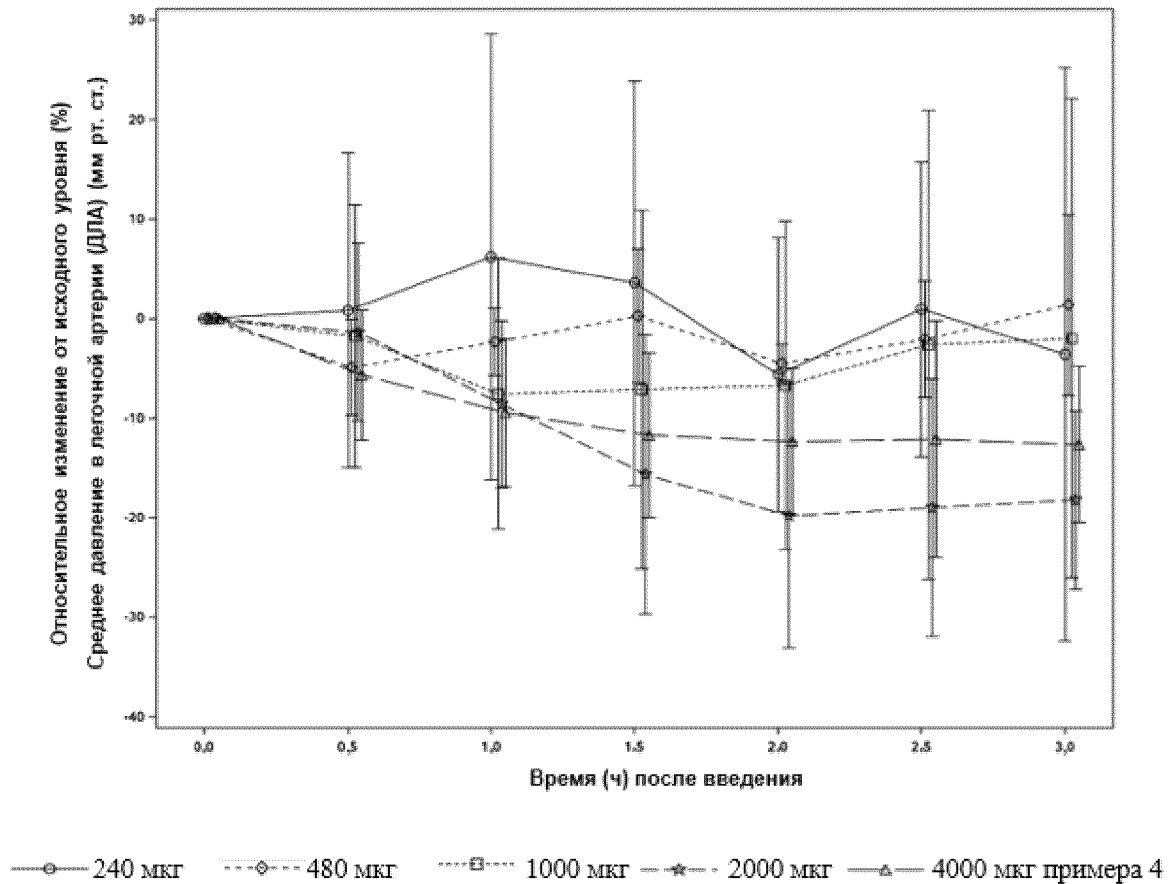
*БЕЗ: группа анализа безопасности: все пациенты, соответствующие критериям включения и исключения (IC/EC)

*БНП: группа без нарушения протокола: IC/EC met + ЛСС > 400 dyn + снижение ДЛА во время ингаляции стимуляции оксидом азота (NO) < 10 мм.рт. ст. (исключение вазореактивности)

Фиг. 63: сводные данные про проведенной части А клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ



Фиг. 64: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0Д00Ч00М) легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с течением времени после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N = 4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола)



Фиг. 65: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0Д00Ч00М) среднего давления в легочной артерии (сДЛА) с течением времени после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N = 4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола).