



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2008136316/04, 12.03.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**12.03.2007**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**13.03.2006 US 60/781,861**(43) Дата публикации заявки: **20.04.2010** Бюл. № 11(45) Опубликовано: **27.02.2011** Бюл. № 6(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **US 5783705 A, 21.07.1998. WO 2006026395**  
**A1, 09.03.2006. RU 2005114487 A, 10.02.2006.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **13.10.2008**(86) Заявка РСТ:  
**US 2007/006277 (12.03.2007)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2007/106467 (20.09.2007)**Адрес для переписки:  
**191036, Санкт-Петербург, а/я 24,**  
**"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову**

(72) Автор(ы):

**РЕЙХВЕЙН Джон Ф. (US),**  
**ХАНСЕН Тим (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**Инсайсив Фармасьютикалз, Инк. (US)****(54) ПОЛИМОРФЫ НАТРИЕВОЙ СОЛИ N-(4-ХЛОР-3-МЕТИЛ-5-ИЗОКСАЗОЛИЛ)-2[2-МЕТИЛ-4,5-(МЕТИЛЕНДИОКСИ)ФЕНИЛАЦЕТИЛ]ТИОФЕН-3-СУЛЬФОНАМИДА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в форме полиморфа, характеризуемого пиками в картине дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) при приблизительно 22,38 и 23,38 градусах 2-тета.

Изобретение также относится к способам получения указанного полиморфа и к фармацевтической композиции на его основе, имеющей активность антагониста эндотелина. Указанная полиморфная форма является наиболее стабильной и может найти свое применение в медицине для лечения легочной гипертензии. 6 н. и 11 з.п. ф-лы, 9 табл., 31 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**C07D 413/14** (2006.01)**A61K 31/42** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008136316/04, 12.03.2007**(24) Effective date for property rights:  
**12.03.2007**

Priority:

(30) Priority:  
**13.03.2006 US 60/781,861**(43) Application published: **20.04.2010 Bull. 11**(45) Date of publication: **27.02.2011 Bull. 6**(85) Commencement of national phase: **13.10.2008**(86) PCT application:  
**US 2007/006277 (12.03.2007)**(87) PCT publication:  
**WO 2007/106467 (20.09.2007)**

Mail address:

**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",  
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**REJKhVEJN Dzhon F. (US),  
KhANSEN Tim (US)**

(73) Proprietor(s):

**Insajsiv Farmas'jutikalz, Ink. (US)****(54) POLYMORPHS OF SODIUM SALT N-(4-CHLORO-3-METHYL-5-ISOXAZOLYL)-2{2-METHYL-4, 5-(METHYLENEDIOXY)PHENYLACETYL}THIOPHENE-3-SULFONAMIDE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a sodium salt N-(4-chloro-3-methyl-5-isoxazolyl)-2-[2-methyl-4,5-(methylenedioxy)phenylacetyl]thiophene-3-sulfonamide in form of a polymorph, characterised by peaks on an x-ray powder diffraction (XRD) pattern at approximately 22.38 and 23.38 degrees 2-theta. The

invention also relates to methods of producing said polymorph and to a pharmaceutical composition based on said polymorph, having endothelin antagonist activity.

EFFECT: polymorphous form is more stable and can be used in medicine to treat pulmonary hypertension.

17 cl, 9 tbl, 31 dwg, 8 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

В отношении данной заявки испрашивается приоритет предварительной заявки США серийный № 60/781861, поданной 13 марта 2006, имеющей название "ПОЛИМОРФЫ НАТРИЕВОЙ СОЛИ N-(4-ХЛОР-3-МЕТИЛ-5-ИЗОКСАЗОЛИЛ)-2-[2-МЕТИЛ-4,5-МЕТИЛЕНДИОКСИ)ФЕНИЛАЦЕТИЛ]ТИОФЕН-3-СУЛЬФОНАМИДА", Reichwein *et al.* Описание вышеуказанной предварительной заявки включено в данное описание посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложены полиморфы натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида и способы их получения.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Натриевая соль N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенил-ацетил]-тиофен-3-сульфонамида модулирует активность эндотелинового семейства пептидов и используется для лечения расстройств, опосредованных эндотелином. Из-за характера этих расстройств применение этого соединения в качестве фармацевтического продукта может требовать хранения в течение продолжительного периода времени. Поэтому стабильность этого соединения (фармацевтическое химическое вещество в массе) в отношении тепла и влажности во время хранения является очень важной. Таким образом, желательна более стабильная форма этого соединения.

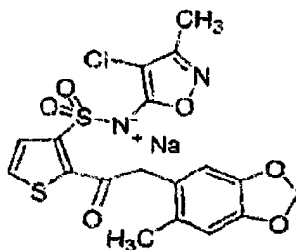
### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что полиморфы натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида, Формы А и В; сольват с метил-*трет*-бутиловым эфиром, Форму С; и аморфную форму можно селективно получать в промышленных масштабах кристаллизацией из подходящих растворителей в подходящих

условиях. Кроме того, в подходящих условиях Форма В и смеси Форм А и В могут быть превращены в более стабильную Форму А.

Аморфная форма ситакссентана натрия высоко гигроскопична, а кристаллическая форма не гигроскопична (при относительной влажности (ОВ) 95% прирост массы аморфной формы составляет 22% от ее общей массы; при 95% ОВ прирост массы кристаллических форм составляет менее 1,5% от их общей массы). Исследования взаимопревращений показали, что полиморф А является более термодинамически стабильной формой. Вне связи с какой-либо теорией считается, что со временем происходит переход аморфного состояния в смесь полиморфов.

В частности, полиморфы натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилendioкси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида, Формы А и В, имеющие химическую структуру:



могут быть селективно получены и идентифицированы по их характеристическим пикам в их картинах дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП), спектрах поглощения в инфракрасном диапазоне, спектрах комбинационного рассеяния и по точкам плавления.

### Способы и условия измерений для получения картин ДРЛП

#### Способ измерения

ДРЛП-анализ проводили на рентгеновском порошковом дифрактометре Shimadzu XRD-6000 на образцах, указанных ниже.

#### Условия измерения

Мишень	Cu K $\alpha$
Фильтр	монокромный
Напряжение	40 кВ
Ток	40 мА
Щель IDS	RS (приемная щель) 0,15 мм; SS (рассеивающая

	щель) 1°
Скорость сканирования	3°/мин
Диапазон	от 2,5 до 40

### **Способ и условия измерения поглощения в инфракрасном диапазоне**

Термогравиметрические спектры поглощения в инфракрасном диапазоне (ТГ/ИК) получали на приборе TGA 2050 (TA Instrument), сопряженном с инфракрасным спектрофотометром с Фурье-преобразованием (ФП/ИК) Nicolet, модель 560.

### **Способ и условия измерения поглощения в спектрах комбинационного рассеяния**

Спектры комбинационного рассеяния получали на установке комбинационного рассеяния, сопряженной с ФП/ИК-спектрофотометром Nicolet Magna 860.

#### **Полиморф А (Форма А)**

Основные пики в картине ДРЛП Формы А, выраженные в градусах 2-тета, находятся при приблизительно 6,72, 15,96, 22,38, 23,38 и 26,22.

На Фиг. 1-8 представлена картина ДРЛП Формы А.

Основные пики ( $\text{см}^{-1}$ ) в спектрах комбинационного рассеяния Формы А находятся при приблизительно 1697,4, 1602,1, 1489,8 и 1402,2  $\text{см}^{-1}$ .

На Фиг. 9 представлен спектр комбинационного рассеяния Формы А.

Полученные характеристические данные показывают, что Форма А является кристаллическим негигроскопическим твердым веществом, которое разлагается при приблизительно 200°C.

#### **Полиморф В (Форма В)**

Основные пики в картине ДРЛП Формы В, выраженные в градусах 2-тета, находятся при приблизительно 6,6, 15,52, 18,38, 18,94 и 22,72.

На Фиг. 1 представлена картина ДРЛП Формы В.

Основные пики ( $\text{см}^{-1}$ ) в спектре комбинационного рассеяния Формы В находятся при приблизительно 696,9, 1594,7, 1490,2 и 1397,8  $\text{см}^{-1}$ .

На Фиг. 22 представлен спектр комбинационного рассеяния Формы В.

Полученные характеристические данные показывают, что Форма В является несольватированным кристаллическим веществом, которое разлагается при температуре около 203°C.

#### **Полиморф С (Форма С)**

Основные пики в картине ДРЛП Формы С, выраженные в градусах 2-тета, находятся при приблизительно 5,14, 23,48 и 26,78.

На Фиг. 1 представлена картина ДРЛП Формы С.

На Фиг. 23 представлены спектры поглощения в инфракрасном диапазоне Формы С.

Полученные характеристические данные показывают, что Форма С является сольватом соединения с метил-трет-бутиловым эфиром.

#### **Краткое описание графических материалов**

На Фиг. 1 представлены картины ДРЛП полиморфов А, В, С и аморфной формы.

На Фиг. 2 представлена картина ДРЛП полиморфа А, образец партии I.

На Фиг. 3 представлена картина ДРЛП полиморфа А, образец партии II.

На Фиг. 4 представлена картина ДРЛП полиморфа А, образец партии III.

На Фиг. 5 представлена картина ДРЛП полиморфа А, образец партии IV.

На Фиг. 6 представлена картина ДРЛП полиморфа А, образец партии V.

На Фиг. 7 представлена картина ДРЛП полиморфа А, образец партии VI.

На Фиг. 8 представлена картина ДРЛП полиморфа А, образец партии VII.

На Фиг. 9 представлен спектр комбинационного рассеяния полиморфа А.

На Фиг. 10 представлена ДСК полиморфа А, образец партии I.

На Фиг. 11 представлена ДСК полиморфа А, образец партии IV.

На Фиг. 12 представлена ДСК полиморфа А, образец партии III.

На Фиг. 13 представлена ТГ полиморфа А, образец партии I.

На Фиг. 14 представлена ТГ полиморфа А, образец партии IV.

На Фиг. 15 представлена ТГ полиморфа А, образец партии III.

На Фиг. 16 представлена сорбция/десорбция влаги полиморфом А, образец партии I.

На Фиг. 17 представлена сорбция/десорбция влаги полиморфом А, образец партии IV.

На Фиг. 18 представлена сорбция/десорбция влаги полиморфом А, образец партии III.

На Фиг. 19 представлена ДСК полиморфа В.

На Фиг. 20 представлена ТГ полиморфа В.

На Фиг. 21 представлена сорбция/десорбция влаги полиморфом В.

На Фиг. 22 представлен спектр комбинационного рассеяния полиморфа В.

На Фиг. 23 представлен спектр ТГ/ИК-поглощения полиморфа С.

На Фиг. 24 представлена ТГ полиморфа С.

На Фиг. 25 представлены спектры ТГ/ИК-поглощения полиморфа А.

На Фиг. 26 представлены спектры ТГ/ИК-поглощения полиморфа В.

На Фиг. 27 представлена картина ДРЛП полиморфа В, образец партии I.

На Фиг. 28 представлена картина ДРЛП полиморфа В, образец партии II.

На Фиг. 29 представлена картина ДРЛП полиморфа В, образец партии III.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### А. Определения

Если не указано иное, все использованные в данном описании технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное специалисту в данной области. Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании, включены ссылкой.

Используемый здесь термин "ситакссентан натрий" относится к натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]-тиофен-3-сульфонамида. Другие химические названия ситакссентана натрия включают натриевую соль 4-хлор-3-метил-5-(2-(2-(6-метилбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)ацетил)-3-тиенилсульфонамидо)изоксазола и натриевую соль N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[3,4-(метилендиокси)-6-метилфенилацетил]-тиофен-3-сульфонамида. Химическая структура натриевой соли ситакссентана приведена в данном описании в другом месте.

В данном описании эндотелиновые (ЕТ) пептиды включают пептиды, имеющие по существу аминокислотную последовательность эндотелина-1, эндотелина-2 или эндотелина-3, и которые действуют как мощные эндогенные вазоконстрикторные пептиды.

В данном описании состояние, опосредованное эндотелином, представляет собой состояние, которое вызвано аномальной активностью эндотелина, или состояние, при котором имеют терапевтическое применение соединения, которые ингибируют активность эндотелина. Такие заболевания

включают, но не ограничиваются ими, гипертензию, сердечно-сосудистое заболевание, астму, воспалительные заболевания, офтальмологическое заболевание, нарушения менструального цикла, акушерские состояния, желудочно-кишечное заболевание, почечную недостаточность, легочную гипертензию, интерстициальное легочное заболевание, диастолическую сердечную недостаточность, эндотоксиновый шок, анафилактический шок или геморрагический шок. Состояния, опосредованные эндотелином, также включают состояния, которые возникают в результате лечения такими агентами, как эритропоэтин и иммунодепрессанты, которые повышают уровни эндотелина.

В данном описании эффективное количество соединения для лечения конкретного заболевания представляет собой количество, достаточное для улучшения состояния или ослабления до некоторой степени симптомов, ассоциированных с этим заболеванием. Такое количество можно вводить в виде однократной дозы или можно вводить по схеме, в соответствии с которой оно является эффективным. Это количество может излечивать заболевание. В еще одном воплощении, это количество вводят для ослабления одного или более симптомов заболевания. В других воплощениях для достижения желаемого ослабления симптомов требуется неоднократное введение.

В данном описании агонист эндотелина представляет собой соединение, которое усиливает действие или проявляет биологическую активность, ассоциированную с эндотелиновым пептидом, или биологическую активность эндотелинового пептида.

В данном описании антагонист эндотелина представляет собой соединение, например лекарственное средство или антитело, которое ингибирует стимулированную эндотелином вазоконстрикцию и контракцию и другие физиологические реакции, опосредованные эндотелином. Антагонист может действовать, препятствуя взаимодействию эндотелина с эндотелин-специфичным рецептором или препятствуя физиологической реакции на эндотелиновый изопептид или биологическую активность эндотелинового изопептида, такую как вазоконстрикция. Таким образом, в данном описании антагонист эндотелина препятствует эндотелин-стимулированной вазоконстрикции или другой реакции или препятствует взаимодействию эндотелина с эндотелин-специфичным рецептором, таким как ET<sub>A</sub>-рецептор, как определено анализами, известными специалистами в данной области.



Эффективность потенциальных эндотелиновых агонистов и антагонистов может быть оценена с использованием методов, известных специалистам в данной области. Например, активность эндотелинового агониста может быть идентифицирована по его способности стимулировать вазоконстрикцию изолированных кольцевых сегментов грудной аорты или воротной вены крысы (Borges *et al.* (1989) "Tissue selectivity of endothelin" *Eur. J. Pharmacol.* 165: 223-230).

В данном описании сульфонамид, который является селективным в отношении  $ET_A$ , относится к сульфонамидам, демонстрирующим ингибирующую концентрацию  $IC_{50}$ , которая по меньшей мере приблизительно в 10 раз ниже в отношении  $ET_A$ -рецепторов, чем в отношении  $ET_B$ -рецепторов.

В данном описании сульфонамид, который является селективным в отношении  $ET_B$ , относится к сульфонамидам, демонстрирующим  $IC_{50}$ , которая по меньшей мере приблизительно в 10 раз ниже в отношении  $ET_B$ -рецепторов, чем в отношении  $ET_A$ -рецепторов.

В данном описании лечение означает любой способ, в результате осуществления которого симптомы состояния, расстройства или заболевания ослабляются или иным благоприятным образом изменяются. Лечение также охватывает любое фармацевтическое применение описанных здесь композиций, например применение в качестве контрацептивных агентов.

В данном описании ослабление симптомов конкретного расстройства путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому снижению, постоянному или временному, длительному или преходящему, которое может быть отнесено на счет введения композиции или связано с введением композиции.

В данном описании по существу чистое означает достаточно однородное, чтобы рассматривать его как не содержащее легко детектируемых примесей, которые определяют стандартными методами анализа, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ), гель-электрофорез и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), используемыми специалистами в данной области для оценки такой чистоты, или настолько чистое, что дополнительная очистка не сможет изменить детектируемые физические и химические свойства этого вещества, такие как ферментативная активность и биологическая активность. Способы очистки соединений для получения по существу

химически чистых соединений известны специалистам в данной области. Однако по существу химически чистое соединение может представлять собой смесь стереоизомеров. В таких случаях дополнительная очистка может  
5 увеличить специфическую активность соединения.

В данном описании биологическая активность относится к активности соединения или физиологическим реакциям *in vivo*, которые являются  
10 результатом введения соединения, композиции или иной смеси *in vivo*. Таким образом, биологическая активность охватывает терапевтические эффекты и фармацевтическую активность таких соединений, композиций и смесей.

В данном описании увеличенная стабильность препарата означает, что процентное содержание активного компонента, присутствующего в препарате по результатам анализов, известных специалистам в данной области, таких как  
20 высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография и т.п., в данный период времени после получения препарата значительно выше, чем процентное содержание активного компонента, присутствующего в другом препарате, в тот же период времени после получения препарата. В этом случае  
25 говорят, что первый препарат обладает увеличенной стабильностью относительно последнего препарата.

## **Б. Методы анализа**

Кристаллизованные образцы натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида анализировали их ДРЛП, спектрами поглощения в  
30 инфракрасном диапазоне, спектрами комбинационного рассеяния, точками плавления, дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), термогравиметрией (ТГ), микроскопией с нагревательным столиком и автоматизированной сорбцией/десорбцией влаги для определения их  
35 полиморфных форм (Формы А или В), гидратов и сольватов (Форма С).

### **1. ДРЛП**

ДРЛП-анализ проводили на рентгеновском порошковом дифрактометре Shimadzu XRD-6000 с использованием Cu K $\alpha$  излучения. Прибор был оснащен  
45 тонкофокусной рентгеновской трубкой. Мощность и ампераж трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Расходящиеся и рассеивающие щели были установлены на 1°, и приемная щель была установлена на 0,15 мм.  
50 Дифрагированное излучение детектировали сцинтилляционным детектором NaI.

Выполняли тета-два тета непрерывное сканирование при  $3^\circ/\text{мин}$  ( $0,4$  с/шаг  $0,02^\circ$ ) от  $2,5^\circ$  2-тета до  $40^\circ$  2-тета. Для проверки настройки прибора каждый день анализировали кремниевый стандарт. Каждый образец подготавливали для анализа помещением его в кварцевый держатель образцов. Три образца анализировали с вращением ( $25$  об/мин) для снижения эффектов предпочтительной ориентации. Для введения поправки на скорость вращения сканирование доводили до  $0,5^\circ/\text{мин}$ .

## 2. ТГ/ИК

ТГ/ИК-поглощение регистрировали на приборе TA Instruments TGA 2050, сопряженном с ИК-Фурье спектрофотометром Nicolet, модель 560. Этот прибор был оснащен глобаром, Ge/KBr лучерасщипителем, детектором на основе дейтерированного триглицеринсульфата (DTGS). Длину волны ИК-спектрофотометра калибровали по полистиролу в день каждого использования, а ТГ калибровали еженедельно, используя никель и алюмель в качестве стандартов. Приблизительно  $5$  мг образца отвешивали в платиновую чашку и поднимали температуру от  $20^\circ\text{C}$  до  $150^\circ\text{C}$  при скорости  $20^\circ\text{C}/\text{мин}$  с продувкой гелием. ИК-спектры получали последовательно, при этом каждый спектр представлял собой  $8$  совмещенных сканирований с разрешением  $4\text{ см}^{-1}$ . Летучие вещества идентифицировали поиском в спектральной библиотеке паровых фаз HR Nicolet TGA.

## 3. Спектры комбинационного рассеяния

Спектры комбинационного рассеяния регистрировали на установке комбинационного рассеяния, сопряженной с ИК-Фурье спектрофотометром Nicolet Magna 860. В этом приборе использовалась длина волны возбуждения  $1064\text{ нм}$  и мощность лазера Nd:YAG приблизительно  $0,5\text{ Вт}$ . Спектры представляют собой  $32$  или  $64$  совмещенных сканирования, полученных с разрешением  $4\text{ см}^{-1}$ . Образцы подготавливали для анализа помещением вещества в стеклянную пробирку и установкой этой пробирки в спектрофотометре. Спектрофотометр калибровали (длина волны) с использованием серы и циклогексана в момент использования.

## 4. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные дифференциальной сканирующей калориметрии получали на дифференциальном сканирующем калориметре модели TA Instruments TA 2920. Индий использовали в качестве калибровочного стандарта. Приблизительно от

2 до 5 мг образца помещали в чашку для ДСК, и массу точно измеряли и записывали. Чашку герметично запечатывали и для сброса давления делали точечный прокол. Образец нагревали в атмосфере азота при скорости 10°С/мин до конечной температуры 300°С. Для исследований температуры стеклования ( $T_g$ ) аморфного вещества образец нагревали в атмосфере азота при скорости 10°/мин до 125°С. Образец выдерживали при этой температуре в течение 15 минут и затем оставляли стоять до охлаждения и уравнивания при 25°С. Образец снова нагревали со скоростью 10°С/мин до 125°С, выдерживали при этой температуре в течение 15 минут и затем охлаждали и уравнивали при 25°С в течение 15 минут. Образец затем нагревали при 10°С/мин до конечной температуры 200°С.

#### 5. Термогравиметрический (ТГ) анализ

Термогравиметрический (ТГ) анализ образцов проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments модели 2050 или 2950. В качестве калибровочных стандартов использовали никель и Alumel™. Приблизительно от 2 до 5 мг образца помещали в чашку, точно взвешивали и устанавливали в ТГ-печь. Образец затем нагревали в азоте при скорости 10°С/мин до конечной температуры 300°С.

#### 6. Микроскопия с нагревательным столиком

Микроскопию с использованием нагревательного столика выполняли на нагревательном столике Kofler, смонтированном на микроскопе Leica Microscope. Температуру нагревательного столика измеряли, используя термопару Testo 6000-903 и устройство цифровой индикации Testo 720. Температуры калибровали с использованием стандартов USP (Фармакопея США).

#### 7. Сорбция/десорбция влаги

Данные по сорбции/десорбции влаги собирали на системе VT SGA-100 с рычажными весами со шкалой, проградуированной в процентах влажности. Для определения изотерм сорбции в анализе использовали диапазон сорбции от 5 до 95% относительной влажности (ОВ) и диапазон десорбции от 95 до 5% ОВ с шагом 10% ОВ. Перед анализом образец не сушили. Критерием равновесия, который использовали для анализа, было изменение массы менее чем на 0,0100 масс. % за 5 минут при максимальном времени уравнивания 3 часа,

даже если не было соответствия этому массовому критерию. Поправку на исходное содержание влаги в образцах в данные не делали.

## 8. Скрининг полиморфов

В попытке получить как можно больше твердых форм натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]-тиофен-3-сульфонамида был предпринят скрининг полиморфов. Эта методика включала в себя получение твердых веществ в различных условиях и последующую характеристику методом ДРЛП. При скрининге были выявлены три отдельные картины ДРЛП, характеризующие различающиеся формы, а также аморфную форму. Кристаллические структуры обозначены как Формы А, В и С. Форма А была получена в результате медленного охлаждения горячих растворов, суспендирования или в результате осаждения с использованием антирастворителя. Форма В была получена в результате медленного охлаждения горячих растворов и кристаллизаций в присутствии антирастворителя. Форма С была получена в результате кристаллизаций в присутствии антирастворителя из метил-*трет*-бутилового эфира и оказалась сольватом натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида с метил-*трет*-бутиловым эфиром. Аморфное вещество было получено в результате медленного и быстрого испарений растворов.

## 9. Методики кристаллизаций

Навески образцов натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида (обычно 30 мг) обрабатывали аликвотами тест-растворителя (сорта "чистый" или чистый для ВЭЖХ-анализа) с получением 20-200 мкл растворов. Эти растворы обрабатывали ультразвуком, и когда все твердое вещество растворялось (визуальная проверка), растворы фильтровали и оставляли стоять в открытом сосуде в условиях окружающей среды (быстрое испарение) или накрывали алюминиевой фольгой с булавочными отверстиями (медленное испарение). Твердое вещество удаляли фильтрованием, сушили на воздухе и анализировали методом ДРЛП. Твердые образцы этого соединения получали также быстрым охлаждением вышеуказанных фильтрованных при комнатной температуре растворов до -78°C (ускоренное охлаждение). Твердое вещество удаляли фильтрованием, сушили на воздухе и анализировали методом ДРЛП.

Навески образцов натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида также обрабатывали аликвотами тест-растворителя при повышенных температурах. Эти образцы и растворители нагревали на нагревательной плитке при 45°C или 80°C, и полученный раствор быстро фильтровали в сосуд, стоящий на той же нагревательной плитке. Источник тепла отключали, и нагревательной плитке и сосуду давали возможность охладиться до температуры окружающей среды (медленное охлаждение) и оставляли стоять в течение ночи. Отмечали присутствие или отсутствие нерастворенных твердых частиц, и если твердые частицы отсутствовали, или количество твердого вещества оценивали как слишком малое для ДРЛП-анализа, то сосуд помещали в холодильник на ночь. Снова отмечали присутствие или отсутствие нерастворенных твердых частиц, и если их не было, то сосуд помещали в морозильную камеру на ночь. Твердое вещество удаляли фильтрованием, сушили на воздухе и анализировали методом ДРЛП.

Растворимость натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида оценивали по результатам экспериментов в расчете на суммарное количество растворителя, использованного для получения раствора. Фактическая растворимость может быть больше вычисленной из-за использования слишком больших аликвот растворителя или медленной скорости растворения. Если во время эксперимента растворение не происходило, растворимость выражали как "менее". Если твердое вещество растворялось до добавления всей аликвоты растворителя, растворимость относили к категории "более".

Эксперименты с использованием антирастворителя проводили путем растворения твердых образцов натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в тест-растворителе и фильтрования полученного раствора в антирастворитель. Если образовывалось твердое вещество, то это называется "ускоренной кристаллизацией", а если твердые вещества образовывались после того, как раствора охладили или накрыли и оставили стоять, то это называется "осаждением". Если твердое вещество не сразу образовывалось, то образцы оставляли стоять в условиях окружающей среды до тех пор, пока не

появится твердое вещество. Все твердое вещество удаляли фильтрованием, сушили на воздухе и анализировали методом ДРЛП.

5 Эксперименты с суспензией проводили путем приготовления насыщенных растворов натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида, которые содержали избыток твердого вещества. Эти суспензии перемешивали при 10 температуре окружающей среды в течение 3 суток. Нерастворимое твердое вещество удаляли фильтрованием, сушили на воздухе и анализировали методом ДРЛП.

15 Эксперименты с паровой диффузией проводили путем помещения насыщенного раствора натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в сосуд, который затем помещали в сосуд большего размера, содержащий 20 антирастворитель. Сосуд большего размера затем запечатывали и держали при температуре окружающей среды. Твердое вещество удаляли фильтрованием, сушили на воздухе и анализировали методом ДРЛП.

25 Эксперименты с жидкостной диффузией проводили путем помещения насыщенного раствора натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в сосуд и добавления несмешиваемого антирастворителя. Отмечали присутствие или 30 отсутствие осажденного твердого вещества. Если твердое вещество образовывалось, то растворители декантировали, и твердое вещество собирали. Если твердое вещество не образовывалось, то сосуд закрывали 35 крышкой и оставляли стоять при температуре окружающей среды. Все образовавшееся твердое вещество удаляли фильтрованием, сушили на воздухе и анализировали методом ДРЛП.

40 Твердый образец натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида получали также быстрым охлаждением (до -78°C) расплава этого соединения.

#### 45 **В. Полиморфы А, В, С и аморфное вещество**

45 Твердые формы, полученные при скрининге полиморфов натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида, суммированы в 50 Таблицах 1-3. Были выявлены три разные картины ДРЛП, характеризующие три

разные формы, обозначенные как Формы А, В и С. Форма А была получена в результате медленного охлаждения, суспендирования или кристаллизаций в присутствии антирастворителя. Форма В была получена в результате медленного охлаждения горячих растворов и кристаллизаций в присутствии антирастворителя. Форма С была получена в результате кристаллизаций из метил-трет-бутилового эфира в присутствии антирастворителя. Аморфное вещество было получено в результате медленного и быстрого испарения растворов.

ТАБЛИЦА 1

РАСТВОРИТЕЛЬ	СПОСОБ <sup>а</sup>	ДРЛП <sup>б</sup>
ацетон	FE	LC
ацетон	SE	LC
ацетон	SC (45°C)	IS
ацетонитрил	FE	аморфный, SS
ацетонитрил	SE	аморфный, SS
ацетонитрил	FE (60°C)	A
хлороформ	суспензия	A
дихлорметан	FE	NS
дихлорметан	SE	A
N,N-диметилформамид	FE	IS
N,N-диметилформамид	SE	IS
этанол	FE	аморфный, SS
этанол	SE	аморфный
этанол	SC (60°C)	A
этилацетат	SE	аморфный, SS
этилацетат	SE	IS
этилацетат	SC(60°C)	A
гексаны	суспензия	A
изопропанол	SE	аморфный
изопропанол	суспензия	A
изопропил ацетат	суспензия	A
метанол	FE	аморфный
метанол	FE	аморфный, SS



РАСТВОРИТЕЛЬ	СПОСОБ <sup>а</sup>	ДРЛП <sup>б</sup>
метанол	SC(60°C)	аморфный + пик ~32° 2-тета
метил-трет-бутиловый эфир	суспензия	A
метилэтилкетон	FE	LC, SS
метилэтилкетон	SE	IS
метилэтилкетон	FE(60°C)	A
толуол	суспензия	A
тетрагидрофуран	FE	IS
тетрагидрофуран	SE	A, SS
тетрагидрофуран	SC(60°C)	аморфный
вода	FE	аморфный
вода <sup>в</sup>	SE	аморфный
вода	SC (60°C)	аморфный
вода	SC (40°C)	аморфный

<sup>а</sup> FE = быстрое испарение;

SE = медленное испарение;

SC = медленное охлаждение;

<sup>б</sup> SS = небольшое количество образца;

IS = недостаточное количество образца;

NS = отсутствие твердого вещества;

LC = низкая кристалличность;

<sup>в</sup> Вещество растворяли в воде, охлаждали в холодильнике и затем нагревали до комнатной температуры.

В Таблице 2 представлены результаты перекристаллизаций в присутствии антирастворителя.

ТАБЛИЦА 2

РАСТВОРИТЕЛЬ	АНТИРАСТВОРИТЕЛЬ	СПОСОБ <sup>а</sup>	ДРЛП <sup>б</sup>
ацетон	хлороформ	PR	IS
ацетон	дихлорметан	PR	B
ацетон	изопропанол	PR	NS
ацетон	метил-трет-бутиловый эфир	AC	B
ацетон	толуол	AC	B

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

РАСТВОРИТЕЛЬ	АНТИРАСТВОРИТЕЛЬ	СПОСОБ <sup>а</sup>	ДРЛП <sup>б</sup>
этанол	хлороформ	PR	NS
этанол	дихлорметан	PR	NS
этанол	гексаны	PR	IS
этанол	изопропанол	PR	NS
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	C
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	B
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	C (PO) + min B
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	C (PO)
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	B
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	B
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	B, SS
этанол	метил-трет-бутиловый эфир	PR	C
этанол	толуол	PR	NS
этилацетат	хлороформ	PR	NS
этилацетат	дихлороформ	PR	NS
этилацетат	гексаны	AC	B, SS
этилацетат	метил-трет-бутиловый эфир	PR	B, SS
этилацетат	толуол	PR	B (PO)
метанол	хлороформ	PR	NS
метанол	дихлорметан	PR	NS
метанол	изопропанол	PR	NS
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	B
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	C (LC)
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	C + B
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	IS
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	IS
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	B, SS
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	B + min C
метанол	метил-трет-бутиловый эфир	AC	B, SS
метанол	толуол	PR	A
тетрагидрофуран	хлороформ	AC	NS

РАСТВОРИТЕЛЬ	АНТИРАСТВОРИТЕЛЬ	СПОСОБ <sup>а</sup>	ДРЛП <sup>б</sup>
тетрагидрофуран	дихлорметан	АС	NS
тетрагидрофуран	гексаны	АС	A
тетрагидрофуран	изопропанол	АС	NS
тетрагидрофуран	метил-трет-бутиловый эфир	АС	B
тетрагидрофуран	метил-трет-бутиловый эфир	АС	B
тетрагидрофуран	толуол	АС	IS

<sup>а</sup> PR = осаждение;

АС = кристаллизация в присутствии антирастворителя;

<sup>б</sup> PO = предпочтительная ориентация;

IS = недостаточное количество образца;

SS = небольшое количество образца;

NS = отсутствие твердого вещества;

LC = низкая кристалличность;

A = полиморф A;

B = полиморф B;

C = полиморф C;

min = минорный полиморф

В Таблице 3 представлены результаты для экспериментов с паровой диффузией.

ТАБЛИЦА 3

РАСТВОРИТЕЛЬ	АНТИРАСТВОРИТЕЛЬ	ГАБИТУС <sup>а</sup>
ацетонитрил	изопропанол	NS
ацетонитрил	дихлорметан	NS
Этанол	дихлорметан	NS
Этанол	изопропанол	NS
Этанол	гексаны	NS
этилацетат	хлороформ	NS
этилацетат	изопропанол	стержни
этилацетат	изопропанол	NS
этилацетат	изопропанол	стержни
этилацетат	изопропилацетат	NS

этилацетат	гексаны	иглы
этилацетат	гексаны	иглы
этилацетат	гексаны	неизвестный
метилэтилкетон	гексаны	неизвестный
метилэтилкетон	изопропанол	неизвестный
метилэтилкетон	изопропанол	неизвестный

<sup>a</sup> NS = отсутствие твердого вещества

#### а. Форма А

Форму А натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида характеризовали методами ДРЛП, ДСК, ТГ, микроскопии с нагревательным столиком и сорбции/десорбции влаги, и эти данные показаны на Фиг. 1-18, в Таблице 4 (исследования с нагревательным столиком), в Таблице 5 (данные по сорбции/десорбции влаги), в Таблице 6 (пики ДРЛП), в Таблице 7 (пики в спектрах комбинационного рассеяния) и в Таблице 8 (пики в ИК-спектрах). Экзотермическое разложение наблюдалось при температуре около 200°C и было подтверждено данными микроскопии с нагревательным столиком. ТГ-кривые показывают минимальное изменение массы при 175°C. Данные по сорбции/десорбции влаги показывают, что образцы натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида теряют минимальную массу при относительной влажности 5%, что свидетельствует о том, что только небольшое количество исходных летучих веществ удаляется в условиях низкой относительной влажности. Прирост массы образцов составил менее 1,5% от их массы при относительной влажности 95%, что меньше, чем вычисленный прирост массы (1,87%) для образования полугидрата. Большая часть массы теряется при относительной влажности 75% на кривой десорбции, и вещество возвращается в несольватированное состояние при равновесии ниже 35% относительной влажности. Картины ДРЛП образцов после завершения эксперимента показывают, что вещество представляет собой Форму А. На основе данных по сорбции/десорбции влаги вещество в Форме А представляется негигроскопичным до 75% относительной влажности.

**Таблица 4. Исследования с нагревательным столиком на партиях  
ТВС11251Na**

Форма	Партия №	Наблюдения (°C) <sup>a</sup>
А	Партия образцов I	175 - начало разложения; 199 - небольшое количество непрозрачного твердого вещества становится двоякопреломляющим; 204 - твердое вещество разлагается, теряет двойное лучепреломление; 243 - становится коричневым
А	Партия образцов IV	193 - увеличение двойного лучепреломления; 196-199 – начинает разлагаться, становится коричневым; 206 – двойное лучепреломление отсутствует
А	Партия образцов III	202-207 - снижение двойного лучепреломления; 210-211 - разлагается, теряет двойное лучепреломление и становится коричневым
В	-	188-191 - увеличение двойного лучепреломления; 194 - видимое расплавление; 200-203 – разлагается, теряет двойное лучепреломление и становится коричневым

**Таблица 5. Обобщение данных по сорбции/десорбции влаги для партий  
ТВС11251Na**

Партия №/Форма <sup>a</sup>	Результаты по балансу влаги
Партия образцов I Форма А	Потеря массы 0,18% при ОВ 5%, суммарный прирост массы 1,48% при ОВ 95%
Партия образцов IV Форма А	Потеря массы 0,05% при ОВ 5%, %, суммарный прирост массы 1,10% при ОВ 95%
Партия образцов III Форма А	Потеря массы 0,04% при ОВ 5%, %, суммарный прирост массы 1,08% при ОВ 95%
Форма В	Потеря массы 0,13% при ОВ 5%, %, суммарный прирост массы 0,98% при ОВ 95%
Аморфная	Потеря массы 1,4% при ОВ 5%, %, суммарный прирост массы 22,0% при ОВ 95%

<sup>a</sup> Результаты ДРЛП на твердом веществе после эксперимента по сорбции влаги

Таблица 6. Пики в картинах ДРЛП Форм А, В и С (градусы 2-тета)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Форма А	Форма В	Форма С
6,72	6,6	5,14
7,8	8,2	13,9
9,38	12,28	15,36
13,46	13,22	18,52
14,32	15,12	20
14,86	15,52	20,76
15,96	16,58	22,8
16,66	18,38	23,48
17,2	18,94	24,1
18,42	20,52	24,4
18,82	21,5	26,78
19,94	22,72	27,06
20,32	24,44	32,98
21,56	25,14	35,08
22,38	26,66	
23,38	27,46	
25,2	28,26	
25,68	28,86	
26,22	29,88	
27,2	31,28	
28,78	33,16	
30,82	33,9	
31,48	35,76	
32,88	37,38	
34,18	38,42	
35,14	39,52	
36,18		
38,28		
39,9		

Таблица 7. Пики в спектрах комбинационного рассеяния Форм А и В (см<sup>-1</sup>)

	Форма А	Форма В
5	3105,9	3105,6
	3090,3	3082
	3082,1	3046,2
10	3046	2970
	2970,3	2929,1
	2927,6	2874,1
	2909,9	2831
15	2871,5	2735,2
	2833,2	1696,9
	2733,6	1594,7
20	1697,4	1490,2
	1602,1	1449,5
	1503,5	1403,4
25	1489,8	1397,8
	1449,7	1374,5
	1423,3	1350,6
30	1402,2	1374,5
	1375,3	1350,6
	1350,8	1320,5
	1318,2	1297,9
35	1257,2	1257,3
	1188	1187,8
	1149,3	1133,8
40	1137,1	1082,1
	1090	998,3
	1082,6	928,9
45	1036,2	866,1
	997,8	835,4
	930,3	802,9
50	882,1	763,4
	864,4	755,5

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Форма А	Форма В
835,5	744
803,5	714,8
763,8	686,4
755,8	662,2
743,2	632,5
716,6	600
685,7	576,6
674,3	563,4
661,5	540,7
632,3	499,6
619,8	455,6
602	427,7
576,1	356,6
562,7	292,4
540,3	260,6
499,8	152,8
478,1	
455	
428	
383,4	
354,5	
337,3	
292,1	
257,4	
237,2	
194,6	
146,8	
121	



Таблица 8. Пики в ИК-спектрах Форм А и В (см<sup>-1</sup>)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Форма А	Форма В
3132,8	3135
3106,2	3105,4
3090,1	3081,5
3016,1	3047,2
2967,7	2970,2
2909,4	2947,5
2870,7	2915,5
2832	2885,1
1696,9	2827,5
1596,5	2777,4
1502,8	1696,7
1480,3	1594,9
1449,2	1505,2
1418,7	1482,9
1399,2	1450,4
1372,2	1404,6
1351,9	1397,1
1318,9	1371,5
1294,4	1351,1
1264,7	1321,1
1186,6	1297,4
1168,6	1260,5
1152,1	1186,9
1128,3	1151,8
1098,4	1125,7
1090	1100,3
1037,4	1089,8
996,2	1033,4
928,8	998
919,2	928
901,5	918,4

5

10

15

20

Форма А	Форма В
888,3	899,2
863,4	889,2
856,1	865,3
835,7	856,4
804,1	836,1
763,8	802,8
750,2	763,6
740	750,7
707	742
693,5	714,2
686,1	697,2
	686,4

25

На основе данных характеристики Форма А представляет собой несольватированное, негигроскопичное кристаллическое вещество, которое разлагается при температуре выше 200°C.

#### 6. Форма В

30

35

40

Форму В натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида обычно получали в результате кристаллизаций в присутствии антирастворителя и характеризовали методами ДРЛП, ДСК, ТГ, микроскопии с нагревательным столиком и сорбции/десорбции влаги, и эти данные показаны на Фиг. 1 и 19-22 и в Таблице 4 (исследования с нагревательным столиком), в Таблице 5 (данные по сорбции/десорбции влаги), в Таблице 6 (пики ДРЛП), в Таблице 7 (пики в спектрах комбинационного рассеяния) и в Таблице 8 (пики в ИК-спектрах).

45

50

Термические данные для Формы В показаны на Фиг. 19 и 20. ДСК демонстрирует широкую экзотерму при 205°C, которая на основе данных микроскопии с нагревательным столиком является характерным признаком разложения. Кривая ТГ показывает минимальную потерю массы при 175°C. Форма В теряет и прирачивает минимальную массу во время эксперимента по сорбции/десорбции влаги. Картина ДРЛП, полученная на образце после завершения эксперимента, указывает на то, что вещество представляет собой

Форму В. Образец Формы В анализировали на содержание натрия (4,85%), которое соответствует теоретическому значению (4,82%) для натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида, что свидетельствует о том, что соль сохранилась.

На основе данных характеристики Форма В представляет собой несольватированное кристаллическое вещество, которое разлагается при температуре около 203°C.

#### **в. Форма С**

Форма С натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида была получена сама по себе или в смесях с Формой В в результате кристаллизаций в присутствии антирастворителя с использованием метанола или этанола в качестве растворителя и метил-*трет*-бутилового эфира в качестве антирастворителя. Неоднократные кристаллизации в одних и тех же условиях чаще всего давали Форму В или смеси Форм В и С. Форму С характеризовали методами ДРЛП, ТГ/ИК и ТГ, и данные представлены на Фиг. 1 и 23-24 и в Таблице 4.

Данные ТГ с образцом, который содержит Форму С и небольшое количество Формы В, демонстрируют потерю массы 22,4% при 175°C, близкую к вычисленному значению для октагидрата (приблизительно 23,2%) или метил-*трет*-бутилэфирата (21,7%, 3 молекулы растворителя на 2 молекулы лекарственного средства) натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)-фенил-ацетил]тиофен-3-сульфонамида.

Элементный анализ аналогичного образца дал содержание натрия 4,19%, которое слегка выше, чем содержание натрия, рассчитанное для октагидрата (3,7%) или метил-*трет*-бутилэфирата (3,8%), упомянутых выше. Образец Формы С анализировали методом ТГ/ИК, и было установлено, что он содержит метил-*трет*-бутилэфират в подтверждение тому, что Форма С представляет собой сольват натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида с метил-*трет*-бутиловым эфиром. Вещество, собранное после эксперимента, анализировали методом ДРЛП, и было установлено, что оно остается в Форме С.

## **2. Исследования кристаллизации**

Исследования кристаллизации и подробные способы получения полиморфов натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в Формах А и В описаны ниже. Эти исследования демонстрируют, что эти полиморфы могут быть селективно получены в соответствующих условиях. Кроме того, Форма В и смеси Форм А и В могут превращаться в Форму А, из чего следует, что Форма А представляет собой более стабильную разновидность.

Картины ДРЛП твердой кристаллической формы натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида, Форм А и В, представлены соответственно на Фиг. 1 и Фиг. 4. Эти картины ДРЛП были использованы для идентификации твердых форм, полученных в результате кристаллизации, и исследования этого процесса описаны ниже.

### 3. Приближённые значения растворимости

Растворимость оценивали по результатам экспериментов в расчете на суммарный растворитель, использованный для получения раствора. Фактическая растворимость может быть больше, чем рассчитанная, из-за использования слишком больших аликвот растворителя или медленной скорости растворения. Если во время эксперимента растворение не происходило, то растворимость выражают как "менее". Если твердое вещество растворялось до добавления всей аликвоты растворителя, то растворимость относят к категории "более".

Приближённые значения растворимости натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в Форме А в разных растворителях при температуре окружающей среды суммированы в Таблице 9. Было установлено, что Форма А наиболее растворима в N,N-диметилформамиде (228 мг/мл), за ним следуют метанол (160 мг/мл), ацетон (96 мг/мл), тетрагидрофуран (86 мг/мл), этанол (60 мг/мл), вода (48 мг/мл) и метилэтилкетон (34 мг/мл). Форма А плохо растворима в хлороформе, дихлорметане и метил-*трет*-бутиловом эфире (менее 3 мг/мл).

ТАБЛИЦА 9

РАСТВОРИТЕЛЬ <sup>а, б</sup>	РАСТВОРИМОСТЬ (мг/мл) <sup>в</sup>
ацетон	96
ацетонитрил (ACN)	25
хлороформ	менее 3
дихлорметан (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	менее 3
N,N-диметилформамид (DMF)	более 228
этанол (EtOH)	60
этилацетат (EtOAc)	6
гексаны	менее 8
изопропанол (IPA)	менее 4
метанол (MeOH)	160
метил-трет-бутиловый эфир (MTBE)	менее 3
метилэтилкетон (МЕК)	34
тетрагидрофуран (THF)	86
толуол	менее 7
вода	48

<sup>а</sup> Методика, использованная для определения растворимости натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в разных растворителях, включала добавление тест-растворителя отмеренными порциями (обычно 100 мкл) к точно взвешенному образцу при встряхивании, перемешивание или обработку ультразвуком при температуре окружающей среды до получения прозрачного раствора.

<sup>б</sup> Растворители перечислены в алфавитном (английский алфавит) порядке.

<sup>в</sup> Растворимости рассчитаны на общее количество растворителя, использованного для получения раствора. Фактические растворимости могут быть больше из-за объема порций использованного растворителя или медленной скорости растворения. Значения округлены до ближайшего мг/мл.

#### 4. Исследования взаимопревращений

Взаимопревращение Форм А и В осуществляли с использованием этилацетата и смеси 95% изопропанола:вода. Оказывается, Форма А является более термодинамически стабильной формой в смеси 95% изопропанола:вода.

Взаимопревращения в этилацетате дали смесь Формы А и В, что по всей вероятности является следствием низкой растворимости этих веществ. Эти результаты подтверждаются тем, что Форма В была образована в результате кристаллизаций в присутствии антирастворителя, что обычно способствует образованию менее термодинамически стабильных форм.

#### **Г. Способ получения полиморфов**

По данным исследований взаимопревращений в этилацетате Форма А представляет собой наиболее стабильную форму натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилendioкси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида. Форма А была получена в результате медленного охлаждения, суспендирования или кристаллизаций в присутствии антирастворителя. Форма В была получена в результате кристаллизаций в присутствии антирастворителя, что обычно способствует образованию менее термодинамически стабильной формы. Форма С была получена в результате кристаллизаций из метил-трет-бутилового эфира в присутствии антирастворителя, и аморфное вещество было получено в результате медленного и быстрого испарений растворов.

В некоторых воплощениях предложенный здесь способ кристаллизации ситакссентана натрия обеспечивает получение смеси полиморфов А и В. В некоторых воплощениях смесь содержит полиморфы А и В в соотношении приблизительно 60:40. В другом воплощении соотношение полиморфа А к полиморфу В около или больше или равно приблизительно 65:35, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15, 90:10, 92:8, 93:7, 94:6, 95:5, 98:2, 96:4, 97:3 или 99:1. В одном из воплощений предложенный здесь способ обеспечивает получение приблизительно 100% полиморфа А. В одном из воплощений предложенный здесь способ обеспечивает получение приблизительно 100% полиморфа В.

#### **Д. Приготовление и введение композиций**

В данном описании предложены препараты полиморфов. Эти препараты представляют собой композиции, предназначенные для введения предложенных полиморфов. Эти композиции пригодны для перорального и парентерального способов введения. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, препараты с замедленным высвобождением и любые другие подходящие препараты. В одном из воплощений композиции принимают форму пилюли или таблетки. Способы изготовления таблеток, капсул и других таких препаратов

известны специалистам в данной области (смотри, например, Ansel, H.C. (1885) *Forms, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th Edition, pp. 126-163).

В предложенных здесь препаратах эффективные концентрации полиморфа или смеси полиморфов смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или наполнителем. Концентрации полиморфов в препаратах являются эффективными для доставки при введении количества, которое ослабляет симптомы заболевания, опосредованного эндотелином. В некоторых воплощениях композиции готовят в виде препарата для введения одной дозы. Для приготовления композиции массовую часть соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или иным образом смешивают в выбранном носителе в такой эффективной концентрации, при которой состояние, которое лечат, облегчается или улучшается. Фармацевтические носители или наполнители, подходящие для введения предложенных здесь соединений, включают любые носители, известные специалистам в данной области как подходящие для конкретного способа введения.

Кроме того, соединения могут быть приготовлены в виде препарата, содержащего в композиции один фармацевтически активный ингредиент, или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомальные суспензии, включая липосомы с направленной доставкой в ткань, также могут быть пригодными в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть изготовлены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Например, липосомные препараты могут быть получены как описано в патенте США № 4522811.

Активное соединение в виде полиморфа или смеси полиморфов вводят в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта без нежелательных побочных эффектов у пациента, которого лечат. Терапевтически эффективную концентрацию можно определить эмпирически тестированием соединений в известных *in vitro* и *in vivo* системах (смотри, например, патент США № 5114918, Ishikawa *et al.*; EP A1 0436189, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (7 октября 1991); Borges, *et al.* (1989) *Eur. J. Pharm.* 165: 223-230; Filep *et al.* (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177: 171-176) и последующей экстраполяцией на дозировки для людей.

Концентрация активного соединения, представляющего собой полиморф или смесь полиморфов, в лекарственной композиции будет зависеть от скорости всасывания, инактивации и экскреции активного соединения, физико-химических характеристик этого соединения, режима дозирования и вводимого количества, а также от других факторов, известных специалистам в данной области. Например, количество, которое доставляется, является достаточным для лечения симптомов гипертензии. Ожидается, что эффективные количества для лечения расстройств, опосредованных эндотелином, более высокие, чем количество сульфонамидного соединения, которое будут вводить для лечения бактериальных инфекций.

В одном из воплощений терапевтически эффективная дозировка должна продуцировать концентрацию активного ингредиента в сыворотке от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 50-100 мкг/мл. Фармацевтические стандартные лекарственные формы изготавливают из расчета от приблизительно 20 мг до приблизительно 300 мг и от приблизительно 25 до приблизительно 200 мг или от приблизительно 25 до приблизительно 100 мг необходимого активного ингредиента или комбинации необходимых ингредиентов в стандартной лекарственной форме.

Активный ингредиент можно вводить однократно или можно разделять на множество меньших доз для введения через определенные интервалы времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения зависят от заболевания, которое лечат, и может быть определена эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или экстраполяцией из данных тестирования *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что концентрации и дозировки могут также варьировать в зависимости от тяжести состояния, которое нужно облегчить. Следует также иметь в виду, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования нужно корректировать по прошествии времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, выполняющего введение или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, указанные здесь, представляют собой только примеры и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленных композиций.

Фармацевтически приемлемые производные включают кислоты, соли, сложные эфиры, гидраты, сольваты и пролекарственные формы. Выбирают



производное, которое является более стабильной формой, чем соответствующее нейтральное соединение.

Таким образом, эффективные концентрации или количества полиморфа или смеси полиморфов, предложенных здесь, или их фармацевтически приемлемых производных смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или наполнителем для системного, наружного или местного введения с образованием фармацевтических композиций.

Композиции предназначены для введения подходящим путем, включая пероральный, парентеральный, ректальный и наружный и местный, в зависимости от расстройства, которое лечат. Например, для лечения офтальмологического расстройства, такого как глаукома, предусмотрен препарат для введения в глаз или стекловидное тело. В одном из воплощений для перорального введения используют капсулы и таблетки. Для парентерального введения можно использовать разведенный лиофилизированный порошок, полученный как описано здесь. Препарат соединения в жидкой, полужидкой или твердой форме изготавливают подходящим для каждого пути введения способом. Способы введения включают в себя парентеральный и пероральный способы введения.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, интрадермального, подкожного или наружного применения, включают любые указанные ниже компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучее масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль или другой синтетический растворитель; антимикробные агенты, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, одноразовые шприцы или однодозовые или многодозовые флаконы, сделанные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

В случаях, когда соединения имеют недостаточную растворимость, можно использовать способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в этой области и включают, но не ограничиваются ими,

использование сорастворителей, таких как диметилсульфоксид (DMSO), использование поверхностно-активных веществ, такие как твин, или растворение в водном бикарбонате натрия. В составе эффективных фармацевтических композиций могут быть использованы также производные соединений, такие как пролекарства соединений.

После смешивания или добавления натриевой соли сульфонамидного(ых) соединения(й) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или тому подобное. Форма полученной смеси зависит от множества факторов, в том числе от намеченного способа введения и от растворимости соединения в выбранном носителе или наполнителе. Эффективная концентрация достаточна для ослабления симптомов заболевания, расстройства или состояния, которое лечат, и может быть определена эмпирически.

Предложены композиции для введения людям и животным в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, и пероральные растворы или суспензии, и эмульсии масло в воде, содержащие подходящие количества соединений, в частности их фармацевтически приемлемых солей, например натриевых солей. Фармацевтически и терапевтически активные соединения и их производные в некоторых воплощениях готовят и вводят в однократных лекарственных формах или в многократных лекарственных формах. В данном описании однократные формы относятся к физически дискретным единицам, подходящим для субъекта-человека и субъекта-животного и упакованным по отдельности как известно в данной области. Каждая стандартная доза содержит predetermined количество терапевтически активного соединения, достаточное для того, чтобы вызвать желаемый терапевтический эффект, совместно с требуемым фармацевтическим носителем, наполнителем или разбавителем. Примерами однократных форм являются ампулы и шприцы, отдельно упакованную таблетку или капсулу. Однократные формы можно вводить их частями или совокупностями. Многократная форма представляет собой множество идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения в виде отдельной стандартной лекарственной формы. Примерами многократных форм являются флаконы, бутылки с таблетками или

капсулами или бутылки с пинтами или галлонами. Следовательно, многодозовая форма представляет собой множество стандартных доз, которые не обособлены при упаковке.

Наряду с активным ингредиентом композиция может содержать разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальцийфосфат или карбоксиметилцеллюлоза; смазывающее вещество, такое как стеарат магния, стеарат кальция и тальк; и связывающее вещество, такое как крахмал, природные камеди, такие как аравийская камедь, желатин, глюкоза, меласса, поливинилпирролидон, целлюлозы и их производные, повидон, кросповидоны и другие такие связывающие вещества, известные специалистам в данной области. Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут быть приготовлены, например, путем растворения, диспергирования или иного смешивания активного соединения, как оно определено выше, и возможных фармацевтических адъювантов в носителе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли, этанол и тому подобное, до образования раствора или суспензии. Если желательно, фармацевтическая композиция, предназначенная для введения, может также содержать минорные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты или солюбилизующие агенты, pH буферные агенты и тому подобное, например ацетат, цитрат натрия, производные циклодекстрина, монолаурат сорбитана, триэтаноламинацетат натрия, олеат триэтаноламина и другие такие агенты. Реальные способы изготовления таких лекарственных форм известны или очевидны специалистам в данной области (смотри Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. 15th Edition, 1975). Композиция или препарат, предназначенный для введения, в любом случае будет содержать активное соединение в количестве, достаточном для ослабления симптомов у субъекта, которого лечат.

Могут быть изготовлены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в количестве в пределах 0,005% до 100%, остальное — нетоксичный носитель. Фармацевтически приемлемые нетоксичные композиции для перорального введения готовят путем включения в состав любого из обычно используемых эксципиентов, таких как, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, талька,

производных целлюлозы, натрий-кроскармеллозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния или натрий-сахарина. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и препараты с замедленным высвобождением, такие как, без ограничения ими, имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки и биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфиры, полимолочная кислота и другие. Способы изготовления этих препаратов известны специалистам в данной области. В одном воплощении предусмотренные композиции могут содержать 0,001%-100% активного ингредиента, в другом воплощении 0,1-85%, в еще одном воплощении 75-95%.

Композиции могут быть приготовлены с использованием носителей, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, таких как препараты, обеспечивающие высвобождение во времени, или оболочки.

Препараты могут содержать другие активные соединения для получения желаемых комбинаций свойств. Полиморфы можно также предпочтительно вводить в терапевтических или профилактических целях вместе с другим фармакологическим агентом, который общеизвестен как имеющий значение в лечении одного или более заболеваний или медицинских состояний, упомянутых здесь выше, таким как бета-адренергический блокатор (например атенолол), блокатор кальциевых каналов (например нифедипин), ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) (например лизиноприл), диуретическое средство (например фуросемид или гидрохлортиазид), ингибитор эндотелин-конвертирующего фермента (ECE) (например фосфорамидон), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEP), ингибитор редуктазы гидроксиметилгутарил-КоА (HMGCoA), донор оксида азота, антиоксидант, сосудорасширяющее средство, агонист дофамина, нейропротекторный агент, стероид, бета-агонист, антикоагулянт или тромболитический агент. Должно быть понятно, что такая комбинированная терапия составляет дополнительный аспект предложенных здесь композиций и способов лечения.

Предложенные здесь композиции, не содержащие лактозу, могут содержать эксципиенты, которые общеизвестны в данной области и перечислены, например, в Фармакопее США (*U.S. Pharmacopeia*, USP 25-NF20,

2002). В общем, не содержащие лактозу композиции содержат активные ингредиенты, связывающее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. Конкретные не содержащие лактозу лекарственные формы содержат активные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал и стеарат магния.

Предложены также содержащие активные ингредиенты безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, в фармацевтической области общепринятым является добавление воды (например 5%) в качестве средства имитации длительного хранения с целью определения таких характеристик, как срок хранения или стабильность препаратов по прошествии длительного времени (смотри, например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80). В действительности, вода и тепло ускоряют разложение некоторых соединений. Поэтому влияние воды на препарат может иметь большое значение, поскольку влага и/или влажность обычно присутствуют во время изготовления, обработки, упаковки, хранения, транспортировки и применения препаратов.

Предложенные безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть изготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким влагосодержанием и условий с низким влагосодержанием или с низкой влажностью.

Безводную фармацевтическую композицию следует готовить и хранить так, чтобы ее безводная природа сохранялась. Соответственно, безводные композиции обычно упаковывают с использованием материалов, о которых известно, что они препятствуют воздействию воды, чтобы их можно было включать в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметичную фольгу, пластики, контейнеры на одну дозу (например ампулы), блистерные упаковки и контурные упаковки.

### **1. Препараты для перорального введения**

Пероральные фармацевтические лекарственные формы являются либо твердыми веществами, либо гелями, либо жидкостями. Твердые лекарственные

формы представляют собой таблетки, капсулы, гранулы и сыпучие порошки. Типы пероральных таблеток включают прессованные жевательные лепешки и таблетки, которые могут быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой, сахаром или пленкой. Капсулы могут представлять собой твердые или мягкие желатиновые капсулы, а гранулы и порошки могут быть предоставлены в нешипучей или шипучей форме с использованием комбинации других ингредиентов, известных специалистам в данной области. Такие лекарственные формы содержат predetermined количества активных ингредиентов и могут быть изготовлены фармацевтическими способами, известными специалистам в данной области (смотри Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000)).

В некоторых воплощениях препараты представляют собой твердые лекарственные формы, такие как капсулы или таблетки. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и тому подобное могут содержать любой из нижеследующих ингредиентов или конъюгатов сходной природы: связывающее вещество; наполнитель, разбавитель; разрыхлитель; смазывающее вещество; глйдант; подсластитель; и корригент. Примеры эксципиентов, которые можно использовать в пероральных лекарственных формах, предложенных здесь, включают, но не ограничиваются ими, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители и смазывающие вещества. Связывающие вещества, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлозу и ее производные (например этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (например №№ 2208, 2906, 2910), микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но не ограничиваются ими, вещества, продаваемые как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (имеются в продаже от FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) и их смеси. Конкретное

связывающее вещество представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, продаваемой как AVICEL RC-581. Подходящие безводные или имеющие низкую влажность эксципиенты или добавки включают AVICEL-PH-103 и Starch 1500 LM.

Примеры наполнителей, подходящих для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, раскрытых здесь, включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. Связывающее вещество или наполнитель в фармацевтических композициях в данном случае обычно присутствует в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 99 массовых процентов от массы фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Разрыхлители используют в предложенных композициях для обеспечения получения таблеток, которые распадаются под действием водной среды. Таблетки, которые содержат слишком много разрыхлителя, могут распадаться при хранении, а таблетки, которые содержат слишком мало разрыхлителя, могут не распадаться с желаемой скоростью или в желаемых условиях. Поэтому для образования твердых пероральных лекарственных форм, предложенных здесь, следует использовать достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком большим, ни слишком малым, чтобы с нанесением ущерба изменять высвобождение активных ингредиентов. Количество используемого разрыхлителя варьирует в зависимости от типа препарата и без труда может быть определено специалистом в данной области. Типичные фармацевтические композиции содержат от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 массовых процентов разрыхлителя или от приблизительно 1 до приблизительно 5 массовых процентов разрыхлителя.

Разрыхлители, которые можно использовать в предложенных фармацевтических композициях и лекарственных формах включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрий-кроскармеллозу, кросповидон, калий-полакрилин, крахмальный гликолят натрия, картофельный или тапиоковый

крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

5 Смазывающие вещества, которые можно использовать в предложенных фармацевтических композициях и лекарственных формах включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, вазелиновое масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, 10 другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизованное растительное масло (например арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этилаурат, агар и 15 их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель (AEROSIL®200, который производится компанией W.R. Grace Co., Baltimore, MD), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (продаваемого компанией Degussa Co., Piano, TX), CAB-O-SIL (продукт, представляющий собой пирогенный диоксид кремния, продаваемый компанией Cabot Co., Boston, MA) и их смеси. Смазывающие вещества, если их 20 используют, обычно используют в количестве менее чем приблизительно 1 массового процента от массы фармацевтических композиций или лекарственных форм, в состав которых они введены.

30 Если желательно пероральное введение, то полиморфы или смесь полиморфов могут быть включены в состав композиции, которую готовят в виде таблеток с энтеросолюбильной оболочкой, сахарным покрытием или пленочным покрытием или в виде многократно прессованных таблеток. 35 Таблетки с энтеросолюбильной оболочкой защищают активный ингредиент от кислой среды желудка. Таблетки с сахарным покрытием представляют собой прессованные таблетки, на которые наносят разные слои фармацевтически приемлемых веществ. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой 40 прессованные таблетки, которые покрыты полимерной или другой подходящей оболочкой. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, изготовленные путем более чем одного цикла 45 прессования с использованием фармацевтически приемлемых веществ, упомянутых выше. В вышеуказанных лекарственных формах могут быть использованы также красители. В прессованных таблетках, таблетках с 50 сахарным покрытием, многократно прессованных таблетках и жевательных



таблетках используют корригенты и подсластители. Корригенты и подсластители особенно полезны в составе жевательных таблеток и лепешек. Композиция может быть приготовлена также в комбинации с антацидом или другим таким ингредиентом.

Когда стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, тогда помимо вещества вышеуказанного типа она может содержать жидкий носитель, например жирное масло. В желатиновой капсуле раствор или суспензия, содержащий(ая) ситакссентан натрий в, например, пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах, инкапсулирован(а) в капсуле. Такие растворы и их приготовление и инкапсулирование раскрыты в патентах США №№ 4328245, 4409239 и 4410545.

Активный ингредиент может быть также смешан с другими активными веществами, которые не ухудшают желаемое действие, или с веществами, которые дополняют желаемое действие, такими как антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы и диуретические средства. Активный ингредиент может присутствовать в более высокой концентрации, вплоть до приблизительно 98 масс. % активного ингредиента.

Жидкие пероральные лекарственные формы включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, получаемые разведением нешипучих гранул, и шипучие препараты, получаемые разведением шипучих гранул. Водные растворы включают, например, эликсиры и сиропы. Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные, водно-спиртовые препараты. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эликсирах, включают растворители. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например сахарозы, и могут содержать консервант.

Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в форме мелких глобул по всему объему другой жидкости. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эмульсиях, представляют собой неводные жидкости, эмульгаторы и консерванты. В суспензиях используют фармацевтически приемлемые суспендирующие агенты и консерванты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в нешипучих гранулах, которые разводят с получением жидкой пероральной лекарственной формы, включают разбавители, подсластители и смачивающие агенты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в шипучих

гранулах, которые разводят с получением жидкой пероральной лекарственной формы, включают органические кислоты и источник диоксида углерода. Красители и корригенты используют во всех вышеуказанных лекарственных формах.

Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры консервантов включают глицерин, метил- и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Примеры эмульгаторов включают желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Суспендирующие агенты включают натрий-карбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, вигум и аравийскую камедь.

Разбавители включают лактозу и сахарозу. Подсластители включают сахарозу, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин. Смачивающие агенты включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и лауриловый эфир полиоксиэтилена. Органические добавки включают лимонную и винную кислоту. Источники диоксида углерода включают бикарбонат натрия и карбонат натрия. Красители включают в себя любые одобренные, сертифицированные водорастворимые красители FD и C и их смеси. Корригенты включают натуральные корригенты, экстрагированные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятное вкусовое ощущение.

Фармацевтические композиции, содержащие активные ингредиенты в мицеллярной форме, могут быть получены как описано в патенте США № 6350458. Такие фармацевтические композиции особенно эффективны при пероральном, интраназальном и трансбуккальном применении.

В некоторых воплощениях препараты включают, но не ограничиваются ими, препараты, содержащие полиморф или смесь полиморфов, предложенные здесь, диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая, без ограничения ими, 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, полиэтиленгликоль-350-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-550-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-750-диметиловый эфир, где 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе

полиэтиленгликоля, и один или более антиоксидантов, таких как  
бутилированный гидрокситолуол (БНТ), бутилированный гидроксианизол (БНА),  
пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин,  
кефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота,  
тиодипропионовая кислота и ее эфиры и дитиокарбаматы.

Другие препараты включают, но не ограничиваются ими, водные  
спиртовые растворы, включающие фармацевтически приемлемый ацеталь.  
Спирты, используемые в этих препаратах, представляют собой любые  
фармацевтически приемлемые смешиваемые с водой растворители с одной  
или более гидроксильными группами, включая, без ограничения ими,  
пропиленгликоль и этанол. Ацетали включают, но не ограничиваются ими,  
ди(низший алкил)ацетали низших алкилальдегидов, такие как диэтилацеталь  
ацетальдегида.

В некоторых воплощениях полиморф или смесь полиморфов готовят в  
виде пероральной таблетки, содержащей приблизительно 50 мг,  
приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг,  
приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг,  
приблизительно 350 мг активного ингредиента. Капсула может содержать  
неактивные ингредиенты, такие как полиэтиленгликоль 400, полисорбат 20,  
повидон и бутилированный гидроксианизол. Оболочка капсулы может  
содержать желатин, сорбит, специальную глицериновую смесь и диоксид  
титана.

#### **Примеры композиций в форме пероральной таблетки**

В некоторых воплощениях предложенные здесь способы включают  
введение пероральной таблетки, содержащей полиморф или смесь  
полиморфов, предложенных здесь. В одном из воплощений пероральная  
таблетка дополнительно содержит буфер. В одном из воплощений  
пероральная таблетка дополнительно содержит антиоксидант. В одном из  
воплощений пероральная таблетка дополнительно содержит  
гидроизолирующую оболочку.

В некоторых воплощениях таблетки содержат эксципиенты, включая, без  
ограничения ими, антиоксидант, такой как аскорбат натрия, глицин,  
метабисульфит натрия, аскорбилпальмитат, динарий-эдетат (EDTA) или их  
комбинацию; связывающее вещество, такое как

гидроксипропилметилцеллюлоза; разбавитель, такой как моногидрат лактозы, включая моногидрат лактозы fast flo (интрагранулярный) и моногидрат лактозы fast flo (экстрагранулярный) и микрокристаллическую целлюлозу, и буфер, такой как фосфатный буфер. Таблетка может дополнительно содержать один или более эксципиентов, выбранных из смазывающего вещества, разрыхлителя и наполнителя.

В некоторых воплощениях количество ситакссентана натрия в пероральной таблетке составляет от приблизительно 5% до приблизительно 40% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество ситакссентана натрия составляет от приблизительно 7% до приблизительно 35%, от 10% до приблизительно 30%, от 12% до приблизительно 32%, от 15% до приблизительно 30%, от 17% до приблизительно 27%, от 15% до приблизительно 25% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество ситакссентана натрия составляет приблизительно 5%, 7%, 9%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 22%, 25%, 27%, 30%, 35% или 40% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество ситакссентана натрия составляет приблизительно 20%.

В некоторых воплощениях пероральная таблетка содержит приблизительно 10 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 280 мг, 300 мг или 350 мг ситакссентана натрия.

В некоторых воплощениях таблетки содержат комбинацию двух антиоксидантов, таких как аскорбилпальмитат и динатрий-EDTA. В некоторых воплощениях количество аскорбилпальмитата в композиции находится в пределах от приблизительно 0,05% до приблизительно 3% от общей массы таблетки. В других воплощениях количество аскорбилпальмитата находится в пределах от приблизительно 0,07% до приблизительно 1,5%, от 0,1% до приблизительно 1%, от 0,15% до приблизительно 0,5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество аскорбилпальмитата в композиции составляет приблизительно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,12%, 0,15%, 0,17%, 0,18%, 0,2%, 0,23%, 0,25%, 0,27%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,7% или 1%. В некоторых воплощениях количество аскорбилпальмитата в композиции составляет приблизительно 0,2% от общей массы таблетки.

В некоторых воплощениях количество аскорбилпальмитата в пероральной таблетке составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,7 мг до приблизительно 3 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг. В некоторых воплощениях количество аскорбилпальмитата в пероральной таблетке составляет приблизительно 0,1 мг, 0,5 мг, 0,7 мг, 1 мг, 1,3 мг, 1,5 мг, 1,7 мг, 2 мг, 2,5 мг или приблизительно 3 мг. В некоторых воплощениях количество аскорбилпальмитата в композиции составляет приблизительно 1 мг.

В некоторых воплощениях количество динатрий-EDTA в композиции находится в пределах от приблизительно 0,05% до приблизительно 3 масс. % от общей массы таблетки. В других воплощениях количество динатрий-EDTA находится в пределах от приблизительно 0,07% до приблизительно 1,5%, от 0,1% до приблизительно 1%, от 0,15% до приблизительно 0,5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество динатрий-EDTA в композиции составляет приблизительно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,12%, 0,15%, 0,17%, 0,18%, 0,2%, 0,23%, 0,25%, 0,27%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,7% или 1%. В некоторых воплощениях количество динатрий-EDTA в композиции составляет приблизительно 0,2% от общей массы таблетки.

В некоторых воплощениях количество динатрий-EDTA в пероральной таблетке составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,7 мг до приблизительно 3 мг или от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 мг. В некоторых воплощениях количество динатрий-EDTA в пероральной таблетке составляет приблизительно 0,1 мг, 0,5 мг, 0,7 мг, 1 мг, 1,3 мг, 1,5 мг, 1,7 мг, 2 мг, 2,5 мг или приблизительно 3 мг. В некоторых воплощениях количество динатрий-EDTA в пероральной таблетке составляет приблизительно 1 мг.

В некоторых воплощениях таблетки содержат комбинацию разбавителей, таких как микрокристаллическая целлюлоза (AVICEL PH 102), моногидрат лактозы fast flo (интрагранулярный) и моногидрат лактозы fast flo (экстрагранулярный). В некоторых воплощениях количество моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного) в пероральной таблетке составляет от приблизительно 5% до приблизительно 30% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного) составляет от приблизительно 7% до приблизительно 25%,

от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 13% до  
 приблизительно 20% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях  
 количество моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного) составляет  
 приблизительно 5%, 7%, 10%, 13%, 14%, 15%, 15,5%, 16%, 16,1%, 16,2%, 16,3%,  
 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17%, 17,5%, 18%, 18,5%, 19%, 20%,  
 25% или 30% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество  
 моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного) составляет приблизительно  
 16,9% от общей массы таблетки.

В некоторых воплощениях количество моногидрата лактозы fast flo  
 (интрагранулярного) составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно  
 100 мг, от приблизительно 45 мг до приблизительно 95 мг, от приблизительно  
 50 мг до приблизительно 90 мг. В некоторых воплощениях количество  
 моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного) составляет приблизительно  
 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг,  
 83,5 мг, 84 мг, 84,1 мг, 84,2 мг, 84,3 мг, 84,4 мг, 84,5 мг, 84,6 мг, 84,7 мг, 85 мг,  
 85,5 мг, 90 мг, 90,5 мг или 100 мг. В некоторых воплощениях количество  
 моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного) составляет приблизительно  
 84,3 мг.

В некоторых воплощениях количество моногидрата лактозы fast flo  
 (экстрагранулярного) составляет от приблизительно 7% до приблизительно  
 25%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 13%  
 до приблизительно 20% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях  
 количество моногидрата лактозы fast flo (экстрагранулярного) составляет  
 приблизительно 5%, 7%, 10%, 13%, 14%, 15%, 15,5%, 16%, 16,1%, 16,2%, 16,3%,  
 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17%, 17,5%, 18%, 18,5%, 19%, 20%,  
 25% или 30% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество  
 моногидрата лактозы fast flo (экстрагранулярного) составляет приблизительно  
 16,4% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество  
 моногидрата лактозы fast flo (экстрагранулярного) в пероральной таблетке  
 составляет от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг, от  
 приблизительно 45 мг до приблизительно 95 мг, от приблизительно 50 мг до  
 приблизительно 90 мг. В некоторых воплощениях количество моногидрата  
 лактозы fast flo (экстрагранулярного) составляет приблизительно 40 мг, 45 мг,  
 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 81 мг, 81,3 мг, 81,5 мг, 81,8 мг, 82

мг, 82,3 мг, 82,5 мг, 82,7 мг, 83 мг, 83,5 мг, 84 мг, 85 мг, 85,5 мг, 90 мг, 90,5 мг или 100 мг. В некоторых воплощениях количество моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного) составляет приблизительно 82 мг.

В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) в пероральной таблетке составляет от приблизительно 10% до приблизительно 50% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) составляет от приблизительно 15% до приблизительно 45%, от приблизительно 20% до приблизительно 43%, от приблизительно 25% до приблизительно 40% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) составляет приблизительно 15%, 17%, 20%, 23%, 25%, 27%, 30%, 32%, 34%, 35%, 37%, 40%, 42%, 45% или 50% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) составляет приблизительно 35% от общей массы таблетки.

В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) в пероральной таблетке составляет от приблизительно 130 мг до приблизительно 300 мг. В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) составляет от приблизительно 140 мг до приблизительно 275 мг или от приблизительно 150 мг до приблизительно 250 мг. В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) составляет приблизительно 150 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг или 200 мг. В некоторых воплощениях количество микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 102) в пероральной таблетке составляет приблизительно 175 мг.

В некоторых воплощениях связывающее вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (Е-5Р). В некоторых воплощениях количество гидроксипропилметилцеллюлозы (Е-5Р) в таблетке составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество гидроксипропилметилцеллюлозы (Е-5Р) составляет от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 2% до приблизительно 10%, от приблизительно 3% до приблизительно 8% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество гидроксипропилметилцеллюлозы (Е-5Р) составляет приблизительно 1%, 2%,

3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество гидроксипропилметилцеллюлозы (Е-5Р) составляет приблизительно 5% от общей массы таблетки.

В некоторых воплощениях количество гидроксипропилметилцеллюлозы (Е-5Р) в таблетке составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг или от приблизительно 15 мг до приблизительно 30 мг. В некоторых воплощениях количество гидроксипропилметилцеллюлозы (Е-5Р) в таблетке составляет приблизительно 10 мг, 15 мг, 20 мг, 22 мг, 25 мг, 27 мг, 30 мг, 35 мг или приблизительно 40 мг. В некоторых воплощениях количество гидроксипропилметилцеллюлозы (Е-5Р) в таблетке составляет приблизительно 25 мг.

Препараты ситакссентана натрия, предложенные здесь, стабильны при нейтральных рН. В некоторых воплощениях для улучшения стабильности лекарственного средства в таблетках используют смесь буферных агентов, таких как моногидрат одноосновного фосфата натрия и безводный двухосновный фосфат натрия. В некоторых воплощениях количество моногидрата одноосновного фосфата натрия находится в пределах от приблизительно 0,05% до приблизительно 3 масс. % от общей массы таблетки. В других воплощениях количество моногидрата одноосновного фосфата натрия находится в пределах от приблизительно 0,07% до приблизительно 1,5%, от 0,1% до приблизительно 1%, от 0,15% до приблизительно 0,5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество моногидрата одноосновного фосфата натрия в композиции препарата составляет приблизительно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1%, 0,12%, 0,15%, 0,17%, 0,18%, 0,2%, 0,23%, 0,25%, 0,27%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,7% или 1%. В некоторых воплощениях количество моногидрата одноосновного фосфата натрия в композиции препарата составляет приблизительно 0,1% от общей массы таблетки.

В некоторых воплощениях количество моногидрата одноосновного фосфата натрия в пероральной таблетке составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 2,5 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2 мг или от приблизительно 0,6 мг до приблизительно 1 мг. В некоторых воплощениях количество моногидрата одноосновного фосфата натрия в пероральной таблетке составляет приблизительно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг



или приблизительно 1 мг. В некоторых воплощениях количество моногидрата одноосновного фосфата натрия в пероральной таблетке составляет приблизительно 0,6 мг.

В некоторых воплощениях количество безводного двухосновного фосфата натрия находится в пределах от приблизительно 0,05% до приблизительно 3 масс. % от общей массы таблетки. В других воплощениях количество двухосновного фосфата натрия находится в пределах от приблизительно 0,07% до приблизительно 1,5%, от 0,1% до приблизительно 1%, от 0,15% до приблизительно 0,5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество двухосновного фосфата натрия в композиции препарата составляет приблизительно 0,05%, 0,07%, 0,09%, 0,1 %, 0,12%, 0,15%, 0,17%, 0,18%, 0,2%, 0,23%, 0,25%, 0,27%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,7% или 1%. В некоторых воплощениях количество двухосновного фосфата натрия в композиции препарата составляет приблизительно 0,2% от общей массы таблетки.

В некоторых воплощениях количество безводного двухосновного фосфата натрия в пероральной таблетке составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3,5 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2,5 мг или от приблизительно 0,7 мг до приблизительно 2 мг. В некоторых воплощениях количество безводного двухосновного фосфата натрия в пероральной таблетке составляет приблизительно 0,1 мг, 0,3 мг, 0,5 мг, 0,7 мг, 0,9 мг, 1 мг, 1,1 мг, 1,3 мг, 1,5 мг, 1,7 мг или 2 мг. В некоторых воплощениях количество безводного двухосновного фосфата натрия в пероральной таблетке составляет приблизительно 1,1 мг.

В некоторых воплощениях таблетка содержит разрыхлители, такие как крахмальный гликолят натрия (интрагранулярный) и крахмальный гликолят натрия (экстрагранулярный). В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) в таблетке составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 8%, от приблизительно 1% до приблизительно 5%, от приблизительно 2% до приблизительно 4% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) составляет

приблизительно 0,5%, 1%, 1,5%, 1,7%, 2%, 2,3%, 2,5%, 2,7%, 3%, 3,5%, 4% или 5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) составляет

5 приблизительно 2,5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) составляет от

10 приблизительно 30 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 15 до приблизительно 10 мг. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) составляет приблизительно 5 мг, 7 мг, 10 мг, 11 мг, 11,5 мг,

15 12 мг, 12,5 мг, 13 мг, 15 мг или 20 мг. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) составляет приблизительно 12,5 мг.

В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного) в таблетке составляет от приблизительно 0,1% до

20 приблизительно 10% от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного) составляет от

25 приблизительно 0,5% до приблизительно 8%, от приблизительно 1% до приблизительно 5%, от приблизительно 2% до приблизительно 4% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного) составляет приблизительно 0,5%, 1%, 1,5%, 1,7%,

30 2%, 2,3%, 2,5%, 2,7%, 3%, 3,5%, 4% или 5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного) составляет приблизительно 2,5% от общей массы

35 таблетки. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного) составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 10 мг, от

40 приблизительно 15 до приблизительно 10 мг. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного) составляет приблизительно 5 мг, 7 мг, 10 мг, 11 мг, 11,5 мг, 12 мг, 12,5 мг, 13 мг, 15 мг или

45 20 мг. В некоторых воплощениях количество крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного) составляет приблизительно 12,5 мг.

В некоторых воплощениях таблетка содержит смазывающее вещество, такое как стеарат магния. В некоторых воплощениях количество стеарата

50 магния в таблетке составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 8%

от общей массы композиции. В некоторых воплощениях количество стеарата магния составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 6%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 5%, от приблизительно 1% до приблизительно 4% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество стеарата магния составляет приблизительно 0,5%, 0,7%, 1%, 1,2%, 1,5%, 1,7%, 2%, 2,5% или 3% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество стеарата магния составляет приблизительно 2,5% от общей массы таблетки. В некоторых воплощениях количество стеарата магния в таблетке составляет от приблизительно 15 мг до приблизительно 1 мг. В некоторых воплощениях количество стеарата магния составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 3 мг или от приблизительно 7 мг до приблизительно 5 мг. В некоторых воплощениях количество стеарата магния составляет приблизительно 3 мг, 4 мг, 4,5 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг. В некоторых воплощениях количество стеарата магния составляет приблизительно 5 мг.

В одном из воплощений предложенные здесь препараты в форме таблетки содержат влагостойкую оболочку. Подходящие вещества для покрытия оболочкой известны в данной области и включают, но не ограничиваются ими, вещества для покрытия оболочкой, которые представляют собой производные целлюлозы, такие как фталат целлюлозы (Sepifilm, Pharmacoat), либо производные поливинила типа Sepifilm ECL, либо производные сахарозы, такие как сахар для сахарного покрытия типа Sepisperse DR, AS, AP, ORK (цветной), например Sepisperse Dry 3202 Yellow, Blue Opadry, Eudragit EPO и Opadry AMB. Оболочка служит в качестве гидроизоляции, чтобы препятствовать окислению ситакссентана натрия. В некоторых воплощениях вещества для покрытия оболочкой представляют собой Sepifilm LP014/Sepisperse Dry 3202 Yellow (Sepifilm/Sepisperse) (3/2 масс./масс.) при приросте массы таблетки от приблизительно 1 до приблизительно 7% или приблизительно 4%. В некоторых воплощениях вещество для покрытия оболочкой представляет собой Sepifilm LP014/Sepisperse Dry 3202 Yellow (Sepifilm/Sepisperse). В некоторых воплощениях соотношение Sepifilm/Sepisperse составляет 1:2, 1:1 или 3:2 масс./масс. В некоторых воплощениях оболочка Sepifilm/Sepisperse дает прирост массы таблетки приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6% или 7%. В

некоторых воплощениях оболочка Sepifilm/Sepisperse дает прирост массы таблетки приблизительно 1,6%. В некоторых воплощениях Sepisperse Dry 3202 (Yellow) дает прирост массы таблетки приблизительно 0,5%, 0,8%, 1%, 1,3%, 1,6%, 2%, 2,4%, 2,5%, 3% или 4%. В некоторых воплощениях Sepisperse Dry 3202 (yellow) дает прирост массы таблетки приблизительно 2,4%. В некоторых воплощениях Sepisperse Dry 3202 (yellow) присутствует в количестве приблизительно 1 мг, 3 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 13 мг 15 мг или 20 мг на таблетку. В некоторых воплощениях Sepisperse Dry 3202 (yellow) присутствует в количестве приблизительно 8 мг на таблетку. В некоторых воплощениях Sepifilm LP 014 дает прирост массы таблетки приблизительно 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 3%, 3,5% или 4%. В некоторых воплощениях Sepifilm LP 014 дает прирост массы таблетки приблизительно 2,4%. В некоторых воплощениях Sepifilm LP 014 присутствует в количестве приблизительно 5 мг, 7 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 15 мг, 17 мг или 20 мг на таблетку. В некоторых воплощениях оболочка Sepifilm LP 014 присутствует в количестве приблизительно 12 мг на таблетку.

В некоторых воплощениях таблетка содержит ситакссентан натрия, микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы fast flo (интрагранулярный), моногидрат лактозы fast flo (экстрагранулярный), гидроксипропилметилцеллюлозу Е-5Р, аскорбилпальмитат, динатрий-EDTA, моногидрат одноосновного фосфата натрия, безводный двухосновный фосфат натрия, крахмальный гликолят натрия (интрагранулярный), крахмальный гликолят натрия (экстрагранулярный), стеарат магния и оболочку из Sepifilm LPOH/Sepisperse Dry 3202 Yellow.

В некоторых воплощениях таблетка содержит приблизительно 20% ситакссентана натрия, приблизительно 35% микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 16,9% моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного), приблизительно 16,4% моногидрата лактозы fast flo (экстрагранулярного), приблизительно 5,0% гидроксипропилметилцеллюлозы Е-5Р, приблизительно 0,2% аскорбилпальмитата, приблизительно 0,2% динатрий-EDTA, приблизительно 0,1% моногидрата одноосновного фосфата натрия, приблизительно 0,2% безводного двухосновного фосфата натрия, приблизительно 2,5% крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного), приблизительно 2,5% крахмального гликолята натрия (интрагранулярного) и

приблизительно 1% стеарата магния. Таблетка дополнительно содержит оболочку из Sepifilm LP014, дающего прирост массы приблизительно 2,4%, и Sepisperse Dry 3202 Yellow, дающего прирост массы 1,6%.

В некоторых воплощениях предложенная здесь пероральная таблетка представляет собой таблетку 500 мг, которая содержит приблизительно 100 мг ситакссентана натрия, приблизительно 1,0 мг аскорбилпальмитата, приблизительно 1,0 мг динатрий-эдетата (EDTA), приблизительно 25 мг гидроксипропилметилцеллюлозы Е-5Р, приблизительно 84,3 мг моногидрата лактозы fast flo (интрагранулярного), приблизительно 82 мг моногидрата лактозы fast flo (экстрагранулярного), приблизительно 175 мг микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 0,6 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия, приблизительно 1,1 мг безводного двухосновного фосфата натрия, приблизительно 12,5 мг крахмального гликолята натрия (экстрагранулярного), приблизительно 12,5 мг крахмального гликолята натрия (интрагранулярного), приблизительно 5 мг стеарата магния, не бычьего, и приблизительно 192,5 мг очищенной воды. Таблетка дополнительно содержит оболочку из Sepifilm LP014 в количестве приблизительно 12 мг и Sepisperse Dry 3202 Yellow в количестве приблизительно 8 мг.

#### **б. Лекарственная форма с замедленным высвобождением**

Предложенные полиморфы можно вводить с помощью средств для контролируемого высвобождения или устройств для доставки, которые известны специалистам в данной области. Примеры включают, но не ограничиваются ими, средства и устройства, которые описаны в патентах США №№ 3845770, 3916899, 3536809, 3598123 и 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, 5639480, 5733566, 5739108, 5891474, 5922356, 5972891, 5980945, 5993855, 6045830, 6087324, 6113943, 6197350, 6248363, 6264970, 6267981, 6376461, 6419961, 6589548, 6613358, 6699500 и 6740634, каждый из которых включен в данное описание ссылкой. Такие лекарственные формы можно использовать для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или более активных ингредиентов с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных оболочек, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации

для обеспечения желаемого профиля высвобождения в переменных количественных соотношениях. Подходящие препараты с контролируемым высвобождением, известные специалистам в данной области, в том числе описанные здесь, можно легко выбрать для использования с предложенными активными ингредиентами.

Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель улучшения лекарственной терапии по сравнению с их аналогами с неконтролируемым высвобождением. В идеале, применение оптимально сконструированного препарата с контролируемым высвобождением в медицинском лечении характеризуется минимумом лекарственного вещества, которое используется для лечения или контроля состояния за минимальное количество времени. Преимущества препаратов с контролируемым высвобождением включают пролонгированную активность лекарственного средства, сниженную частоту дозировки и улучшенное соблюдение режима лечения пациентом. К тому же, препараты с контролируемым высвобождением можно использовать для того, чтобы влиять на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного средства в крови, и таким образом можно влиять на возможность побочных (например нежелательных) эффектов.

Большинство препаратов с контролируемым высвобождением предназначены для начального высвобождения такого количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро вызывает желаемый терапевтический эффект, и постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического или профилактического эффекта на протяжении длительного периода времени. Для того чтобы поддерживать этот постоянный уровень лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, при которой будет происходить замещение метаболизированного и выведенного из организма количества лекарственного средства. Контролируемое высвобождение активного ингредиента можно стимулировать различными условиями, включая, но не ограничивая ими, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

В некоторых воплощениях полиморф или смесь полиморфов можно вводить, используя внутривенную инфузию, имплантируемый осмотический насос, трансдермальный пластырь, липосомы или другие способы введения. В одном из воплощений может быть использован насос (смотри Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом воплощении могут быть использованы полимерные вещества. В еще одном воплощении система контролируемого высвобождения может быть помещена в непосредственной близости от терапевтической мишени, когда требуется только часть системной дозы (смотри, например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). В некоторых воплощениях устройство контролируемого высвобождения вводят субъекту в область участка несоответствующей иммунной активации или опухоли. Другие системы контролируемого высвобождения рассмотрены в обзоре Langer (Science 249:1527-1533 (1990)).

Активный ингредиент может быть диспергирован в твердой внутренней матрице, например из полиметилметакрилата, полибутилметакрилата, пластифицированного или непластифицированного поливинилхлорида, пластифицированного нейлона, пластифицированного полиэтилентерефталата, натурального каучука, полиизопрена, полиизобутилена, полибутадиена, полиэтилена, этиленвинилацетатных сополимеров, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, силиконкарбонатных сополимеров, гидрофильных полимеров, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно-сшитый поливиниловый спирт и поперечно-сшитый частично гидролизированный поливинилацетат, которая окружена внешней полимерной мембраной, например из полиэтилена, полипропилена, сополимеров этилена/пропилена, сополимеров этилена/этилакрилата, сополимеров этилена/винилацетата, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, неопренового каучука, хлорированного полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорида, этилена и пропилена, иономерного полиэтилентерефталата, бутилового каучука, эпихлоргидриновых каучуков, сополимера этилена/винилового спирта, терполимера этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимера этилена/винилоксиэтанола, которая нерастворима в жидкостях организма.

Затем на стадии контролирования скорости высвобождения активный ингредиент диффундирует через внешнюю полимерную мембрану. Процент активного ингредиента, содержащегося в такой парентеральной композиции, в большой степени зависит от его конкретной природы, а также от потребностей субъекта.

#### **в. Парентеральное введение**

Предусмотрено также парентеральное введение, обычно характеризующееся инъекцией, либо подкожной, либо внутримышечной, либо внутривенной. Могут быть приготовлены инъеклируемые препараты в традиционных формах либо в виде жидких растворов или суспензий, в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией, либо в виде эмульсий. Подходящими эксципиентами являются, например, вода, физиологический раствор, декстроза, глицерин или этанол. Кроме того, если желательно, фармацевтические композиции, предназначенные для введения, могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, регулирующие pH буферные агенты, стабилизаторы, агенты, улучшающие растворимость, и другие агенты, такие как, например, ацетат натрия, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина и циклодекстрины.

Парентеральное введение композиций включает внутривенное, подкожное и внутримышечное введение. Препараты для парентерального введения включают готовые стерильные растворы для инъекции, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, приготовленные для объединения с растворителем непосредственно перед использованием, в том числе таблетки для подкожного введения, готовые стерильные суспензии для инъекции, готовые стерильные сухие нерастворимые продукты для объединения с носителем непосредственно перед применением, и стерильные эмульсии. Растворы могут быть либо водными, либо неводными.

В случае внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор или забуференный фосфатами физиологический раствор (PBS) и растворы, содержащие загустители и солюбилизаторы, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль и их смеси.



Фармацевтически приемлемые носители, используемые в парентеральных препаратах, включают водные носители, неводные носители, противомикробные агенты, изотонические агенты, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, эмульгаторы, комплексообразующие или хелатирующие агенты и другие фармацевтически приемлемые вещества.

Примеры водных носителей включают хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотоническую декстрозу для инъекций, стерильную воду для инъекций, декстрозу и раствор Рингера с лактатом для инъекций. Неводные парентеральные носители включают нелетучие масла растительного происхождения, хлопковое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и арахисовое масло. К парентеральным препаратам, упакованным в многодозовых контейнерах, необходимо добавлять противомикробные агенты в бактериостатических или фунгистатических концентрациях, например фенолы или крезолы, соединения, содержащие ртуть, бензиловый спирт, хлорбутанол, метиловый и пропиловый эфиры пара-гидроксибензойной кислоты, тимеросал, хлорид бензалкония и хлорид бензетония. Изотонические агенты включают хлорид натрия и декстрозу. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают бисульфат натрия. Местные анестетики включают прокаина гидрохлорид. Суспендирующие и диспергирующие агенты включают натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Эмульгаторы включают полисорбат 80 (TWEEN® 80). Комплексообразующие или хелатирующие агенты включают EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота). Фармацевтические носители также включают этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль для смешиваемых с водой носителей и гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту или молочную кислоту для регулирования pH.

Выбирают такую концентрацию ситакссентана натрия, при которой инъекция обеспечивает эффективное количество, вызывающее желаемый фармакологический эффект. Как известно в данной области, точная доза зависит от возраста, массы и состояния пациента или животного.

Парентеральные препараты стандартной дозы упакованы в ампуле, флаконе или шприце с иглой. Все препараты для парентерального введения должен быть стерильными, как известно и практикуется в данной области.

В качестве иллюстрации, эффективным способом введения является внутривенная или внутриаrтериальная инфузия стерильного водного раствора, содержащего активный ингредиент. Другим воплощением является содержащий(ая) активное вещество стерильный(ая) водный(ая) или масляный(ая) раствор или суспензия, инъектируемый(ая), когда необходимо, с получением желаемого фармакологического эффекта.

Инъектируемые препараты предназначены для местного и системного введения. Обычно терапевтически эффективную дозировку составляют так, чтобы она содержала ситакссентан в концентрации по меньшей мере от приблизительно 0,1 масс. % до приблизительно 90 масс. % или более или более 1 масс. % для ткани(ей), которую(ые) лечат. Активный ингредиент можно вводить однократно или может быть разделен на несколько меньших доз для введения через определенные интервалы времени. Должно быть понятно, что точная дозировка и длительность лечения зависят от ткани, которую лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или экстраполяцией данных тестирования *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что концентрации и дозировки также могут варьировать в зависимости от возраста лица, которого лечат. Понятно также, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозировки следует корректировать со временем в соответствии с индивидуальной необходимостью и профессиональным суждением лица, который вводит или контролирует введение препаратов, и что диапазоны концентраций, указанные здесь, представляют собой только примеры и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных препаратов.

Полиморфы или смесь полиморфов могут быть суспендированы в микронизированной или другой подходящей форме или могут быть дериватизированы с получением лучше растворимого активного продукта или с получением пролекарства. Форма полученной смеси зависит от целого ряда факторов, включая намеченный способ введения и растворимость ситакссентана натрия в выбранном носителе или разбавителе. Эффективная концентрация представляет собой концентрацию, достаточную для ослабления симптомов состояния, и может быть определена эмпирически.

#### г. Лيوфилизированные порошки

Предложены также лиофилизированные порошки, которые для введения могут быть приготовлены в виде растворов, эмульсий и других смесей. Они также могут быть разведены и приготовлены в виде твердых веществ или гелей.

Стерильный лиофилизированный порошок получают растворением активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли в подходящем растворителе. Растворитель может содержать эксципиент, который улучшает стабильность, или другой фармакологический компонент порошка или разведенного раствора, полученного из порошка. Эксципиенты, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, декстрозу, сорбит, фруктозу, кукурузный сироп, ксилит, глицерин, глюкозу, сахарозу или другой подходящий агент. Растворитель может также содержать буфер, такой как цитрат, фосфат натрия или калия или другой такой буфер, известный специалистам в данной области, в типичных случаях при приблизительно нейтральном pH. Последующее стерильное фильтрование раствора и затем лиофилизация в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, дает желаемый препарат. Обычно полученный раствор дозируют во флаконы для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать однократную дозу (10-350 мг или 100-300 мг) или многократные дозы ситакссентана натрия. Лيوфилизированный порошок можно хранить в подходящих условиях, например при температуре от приблизительно 4°C до комнатной температуры.

Разведение этого лиофилизированного порошка водой для инъекций дает препарат для использования при парентеральном введении. Для разведения добавляют приблизительно 1-50 мг, 5-35 мг или приблизительно 9-30 мг лиофилизированного порошка на 1 мл стерильной воды или другого подходящего носителя. Точное количество зависит от выбранного конъюгата. Такое количество может быть определено эмпирически.

#### **Примеры лиофилизированных препаратов**

В некоторых воплощениях предложены стабильные лиофилизированные порошки ситакссентана натрия. Лيوфилизированный порошок содержит антиоксидант, буфер и наполнитель. В предложенных лиофилизированных порошках количество присутствующего ситакссентана натрия находится в пределах от приблизительно 25% до приблизительно 60% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество

ситакссентана натрия составляет от приблизительно 30% до приблизительно 50% или от приблизительно 35% до приблизительно 45% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество ситакссентана натрия составляет приблизительно 30%, 33%, 35%, 37%, 40%, 41%, 43%, 45%, 47%, 50%, 53%, 55% или 60% от общей массы лиофилизированного порошка. В одном из воплощений количество ситакссентана натрия в лиофилизированном порошке составляет приблизительно 41% от общей массы лиофилизированного порошка.

В некоторых воплощениях лиофилизированный порошок содержит антиоксидант, такой как сульфит натрия, бисульфит натрия, метасульфит натрия, монотиоглицерин, аскорбиновую кислоту или их комбинацию. В одном из воплощений антиоксидант представляет собой монотиоглицерин. В одном из воплощений антиоксидант представляет собой комбинацию аскорбиновой кислоты, сульфита натрия и бисульфита натрия. В некоторых воплощениях предложенные лиофилизированные препараты имеют улучшенную стабильность после разведения по сравнению с известными лиофилизированными препаратами ситакссентана натрия (смотри WO 98/49162).

В некоторых воплощениях антиоксидант представляет собой монотиоглицерин. В некоторых воплощениях монотиоглицерин присутствует в количестве в пределах от приблизительно 10% до приблизительно 30% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях монотиоглицерин присутствует в количестве в пределах от приблизительно 12% до приблизительно 25% или от приблизительно 15% до приблизительно 20% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество монотиоглицерина в лиофилизированном порошке составляет приблизительно 10%, 12%, 14%, 15%, 15,5%, 16%, 16,2%, 16,4%, 16,8%, 17%, 17,5%, 19%, 22%, 25% или 30% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество монотиоглицерина составляет приблизительно 16,4% от общей массы лиофилизированного порошка.

В некоторых воплощениях сульфит натрия присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 6% от общей массы лиофилизированного порошка. В других воплощениях сульфит натрия присутствует в количестве от приблизительно 1,5% до приблизительно 5% или

от приблизительно 2% до приблизительно 4%. В некоторых воплощениях количество сульфита натрия составляет приблизительно 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,3%, 3,5%, 3,8%, 4%, 4,5% или 5% от общей массы лиофилизированного порошка. В одном из воплощений количество натрия сульфит составляет приблизительно 3,3% от общей массы лиофилизированного порошка.

В некоторых воплощениях аскорбиновая кислота присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 6% от общей массы лиофилизированного порошка. В других воплощениях аскорбиновая кислота присутствует в количестве от приблизительно 1,5% до приблизительно 5% или от приблизительно 2% до приблизительно 4%. В некоторых воплощениях количество аскорбиновой кислоты составляет приблизительно 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,3%, 3,5%, 3,8%, 4%, 4,5% или 5% от общей массы лиофилизированного порошка. В одном из воплощений количество аскорбиновой кислоты составляет приблизительно 3,3% от общей массы лиофилизированного порошка.

В некоторых воплощениях бисульфит натрия присутствует в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% или от приблизительно 8% до приблизительно 12% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях бисульфит натрия присутствует в количестве приблизительно 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 10,3%, 10,5%, 10,8%, 11%, 11,5%, 12% или 15% от общей массы лиофилизированного порошка. В одном из воплощений количество бисульфита натрия составляет приблизительно 10,8% от общей массы лиофилизированного порошка.

В одном из воплощений антиоксидант представляет собой комбинацию аскорбиновой кислоты, сульфита натрия и бисульфита натрия. В одном из воплощений количество аскорбиновой кислоты в лиофилизированном порошке составляет приблизительно 3,3%, количество сульфита натрия составляет приблизительно 3,3%, и количество бисульфита натрия составляет приблизительно 10,8% от общей массы лиофилизированного порошка

В одном из воплощений лиофилизированный порошок также содержит один или более из следующих эксципиентов: буфер, такой как фосфат или цитрат натрия или калия, и наполнитель, такой как глюкоза, декстроза, мальтоза, сахароза, лактоза, сорбит, маннит, глицин, поливинилпирролидон,

декстран. В одном из воплощений наполнитель выбран из декстрозы, D-маннита или сорбита.

В некоторых воплощениях предложенные лиофилизированные порошки содержат фосфатный буфер. В некоторых воплощениях фосфатный буфер присутствует в концентрации приблизительно 10 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 20 мМ, приблизительно 25 мМ или приблизительно 30 мМ. В некоторых воплощениях фосфатный буфер присутствует в концентрации 20 мМ. В некоторых воплощениях фосфатный буфер присутствует в концентрации 20 мМ, и приготовленный препарат имеет рН приблизительно 7.

В некоторых воплощениях предложенные лиофилизированные порошки содержат цитратный буфер. В одном из воплощений цитратный буфер представляет собой дигидрат цитрата натрия. В некоторых воплощениях количество дигидрата цитрата натрия составляет от приблизительно 5% до приблизительно 15%, от приблизительно 6% до приблизительно 12% или от приблизительно 7% до приблизительно 10% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество дигидрата цитрата натрия в лиофилизированном порошке составляет приблизительно 5%, 6%, 7%, 7,5%, 8%, 8,3%, 8,5%, 8,8%, 9%, 9,5%, 10%, 12% или приблизительно 15% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях приготовленный препарат имеет рН приблизительно от 5 до 10 или приблизительно 6.

В некоторых воплощениях предложенный лиофилизированный порошок содержит декстрозу в количестве в пределах от приблизительно 30% до приблизительно 60% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество декстрозы составляет приблизительно 30%, 35%, 40%, 45%, 50% или 60% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество декстрозы составляет приблизительно 40% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях предложенный лиофилизированный порошок содержит маннит в количестве в пределах от приблизительно 20% до приблизительно 50% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях количество маннита составляет приблизительно 20%, 25%, 30%, 32%, 32,5%, 32,8%, 33%, 34%, 37%, 40%, 45% или 50% от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых

воплощениях количество маннита составляет приблизительно 32,8% от общей массы лиофилизированного порошка.

В некоторых воплощениях предложенный лиофилизированный порошок содержит приблизительно 41% ситакссентана натрия, приблизительно 3,3% аскорбиновой кислоты, приблизительно 3,3% сульфита натрия и приблизительно 10,8% мг бисульфита натрия, приблизительно 8,8% дигидрата цитрата натрия и приблизительно 32,8% маннита от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях лиофилизированный порошок имеет следующий состав:

**Лиофилизированный препарат ситакссентана натрия**

Компонент	Количество во флаконе на 10 мл (мг/флакон)
Ситакссентан натрий	250,0
Дигидрат цитрата натрия	53,5
L-Аскорбиновая кислота	20,0
D-Маннит	200,0
Бисульфит натрия	66,0
Сульфит натрия	20,0
Гидроксид натрия или соляная кислота	Сколько требуется до pH 6

В некоторых воплощениях предложенный лиофилизированный порошок содержит от приблизительно 40 до приблизительно 30% ситакссентана натрия, от приблизительно 4 до приблизительно 6% аскорбиновой кислоты, от приблизительно 6 до приблизительно 8% дигидрата цитрата натрия, от приблизительно 50 до приблизительно 60% D-маннита и от приблизительно 1 до приблизительно 2% моногидрата лимонной кислоты от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях предложенный лиофилизированный порошок содержит приблизительно 33% ситакссентана натрия, приблизительно 5,3% аскорбиновой кислоты, приблизительно 7,6% дигидрата цитрата натрия, приблизительно 53% D-маннита и 0,13% моногидрата лимонной кислоты от общей массы лиофилизированного порошка. В одном из воплощений лиофилизированный порошок имеет следующий состав:

**Лиофилизированный препарат ситакссентана натрия**

Компонент	Количество во флаконе на 10 мл (мг/флакон)
Ситакссентан натрий	250,0
Дигидрат цитрата натрия	57,1
L-Аскорбиновая кислота	40,0
D-Маннит	400,0
Моногидрат лимонной кислоты	1,3
Гидроксид натрия или соляная кислота	Сколько требуется до pH 6,8

В некоторых воплощениях предложенный лиофилизированный порошок содержит от приблизительно 40 до приблизительно 30% ситакссентана натрия, от приблизительно 4 до приблизительно 6% аскорбиновой кислоты, от приблизительно 3 до приблизительно 4% гептагидрата двухосновного фосфата натрия, от приблизительно 50 до приблизительно 60% D-маннита и от приблизительно 1,5 до приблизительно 2,5% моногидрата одноосновного фосфата натрия от общей массы лиофилизированного порошка. В некоторых воплощениях предложенный лиофилизированный порошок содержит приблизительно 34% ситакссентана натрия, приблизительно 5,5% аскорбиновой кислоты, приблизительно 3,7% гептагидрата двухосновного фосфата натрия, приблизительно 55% D-маннита и 1,9% моногидрата одноосновного фосфата натрия от общей массы лиофилизированного порошка. В одном из воплощений лиофилизированный порошок имеет следующий состав:

**Лиофилизированный препарат ситакссентана натрия**

Компонент	Количество во флаконе на 10 мл (мг/флакон)
Ситакссентан натрий	250,0
Гептагидрат двухосновного фосфата натрия	26,8
L-Аскорбиновая Кислота	40,0
D-Маннит	400,0
Моногидрат одноосновного фосфата натрия	13,9
Гидроксид натрия или соляная кислота	Сколько требуется до pH 6,8



Предложенные лиофилизированные препараты ситакссентана натрия можно вводить нуждающемуся в этом пациенту, используя стандартные терапевтические способы доставки ситакссентана натрия, в том числе, но не ограничивая ими, способы, описанные здесь. В одном из воплощений лиофилизированный ситакссентан натрия вводят путем растворения терапевтически эффективного количества предложенного лиофилизированного ситакссентана натрия в фармацевтически приемлемом растворителе с получением фармацевтически приемлемого раствора и введением этого раствора (например внутривенной инъекцией) пациенту.

Предложенный препарат лиофилизированного ситакссентана натрия может быть разведен для парентерального введения пациенту с использованием любого фармацевтически приемлемого разбавителя. Такие разбавители включают, но не ограничиваются ими, стерильную воду для инъекций, Фармакопея США, стерильную бактериостатическую воду для инъекций, физиологический раствор, Фармакопея США (с бензиловым спиртом или парабенами в качестве консерванта). Для разведения лиофилизированного препарата ситакссентана натрия может быть использовано любое количество разбавителя, достаточное для получения подходящего раствора для инъекций. Соответственно, количество разбавителя должно быть достаточным для растворения лиофилизированного ситакссентана натрия. В типичных случаях для разведения используют 10-50 мл или от 10 до 20 мл разбавителя в лиофилизированном препарате ситакссентана натрия с получением конечной концентрации приблизительно 1-50 мг/мл, приблизительно 5-40 мг/мл, приблизительно 10-30 мг/мл или 10-25 мг/мл. В некоторых воплощениях конечная концентрация ситакссентана натрия в разведенном растворе составляет приблизительно 25 мг/мл или приблизительно 12,5 мг/мл. Точное количество зависит от состояния, которое лечат. Такое количество может быть определено эмпирически. В некоторых воплощениях pH разведенного раствора составляет от приблизительно 5 до приблизительно 10 или от приблизительно 6 до приблизительно 8. В некоторых воплощениях pH разведенного раствора составляет приблизительно 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Восстановленные растворы лиофилизированного ситакссентана натрия можно вводить пациенту сразу после разведения. Альтернативно,

восстановленные растворы можно хранить и использовать в пределах приблизительно 1-72 часов, приблизительно 1-48 часов или приблизительно 1-24 часов. В некоторых воплощениях полученный раствор используют в пределах 1 часа.

#### **д. Наружное введение**

Наружные смеси готовят как описано для местного и системного введения. Полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или тому подобное и может быть приготовлена в виде кремов, гелей, мазей, эмульсий, растворов, эликсиров, лосьонов, суспензий, настоек, паст, пенек, аэрозолей, примочек, спреев, суппозиториев, повязок, кожных пластырей или любых других препаратов, подходящих для наружного введения.

Ситакссентан натрия может быть приготовлен в виде препарата для местного или наружного применения, такого как наружная аппликация на кожу и слизистые оболочки, в форме гелей, кремов и лосьонов. Наружное введение предусмотрено для трансдермальной доставки, а также для введения через слизистую оболочку или для ингаляционной терапии.

#### **е. Композиции для других путей введения**

Предусмотрены также другие пути введения, такие как наружная аппликация, трансдермальные пластыри и ректальное введение. Например, фармацевтические лекарственные формы для ректального введения представляют собой ректальные суппозитории, капсулы и таблетки для системного эффекта. Здесь ректальные суппозитории означают твердые тела для введения в прямую кишку, которые плавятся или размягчаются при температуре тела, высвобождая один или более фармакологически или терапевтически активных ингредиентов. Фармацевтически приемлемыми веществами, используемыми в ректальных суппозиториях, являются основы или носители и агенты для повышения точки плавления. Примеры основ включают масло какао (масло теоброма), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль) и подходящие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот. Могут быть использованы комбинации разных основ. Агенты для повышения точки плавления суппозиториев включают спермацет и воск. Ректальные суппозитории могут быть изготовлены либо прессованием, либо литьем. Типичная масса ректального суппозитория составляет приблизительно от 2 до 3 г.

Таблетки и капсулы для ректального введения изготавливают с использованием такого же фармацевтически приемлемого вещества и таким же способами, как для перорального введения.

#### ж. Изделия

Полиморф или смесь полиморфов может быть упакована в виде изделий, содержащих упаковочный материал и маркировку, которая указывает на то, что ситакссентан натрий используется для лечения диастолической сердечной недостаточности. Предложенные изделия содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования при упаковке фармацевтических продуктов хорошо известны специалистам в данной области (смотри, например, патенты США №№ 5323907, 5052558 и 5033352). Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, нагнетатели, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного препарата и намеченного способа введения и лечения. Предусмотрен широкий диапазон предложенных препаратов ситакссентана.

#### Дозировки

При лечении человека режим дозировки, который является наиболее подходящим в соответствии с превентивным или куративным лечением и в соответствии с возрастом, массой, стадией заболевания и другими факторами, специфическими для субъекта, которого лечат, будет определять врач. В некоторых воплощениях дозировки ситакссентана натрия составляют от приблизительно 1 до приблизительно 350 мг в сутки для взрослых, от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг в сутки, от приблизительно 5 до приблизительно 250 мг в сутки, от приблизительно 5 до приблизительно 250 мг в сутки или от приблизительно 10 до 50 мг в сутки для взрослых. Предусмотрены также дозировки от приблизительно 50 до приблизительно 300 мг в сутки. В некоторых воплощениях уровни доз составляют приблизительно 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг в сутки для взрослого пациента.

Количество ситакссентана натрия в предложенных препаратах, эффективное в предупреждении или лечении диастолической сердечной недостаточности или одного или более ее симптомов, будет варьировать в зависимости от природы и тяжести заболевания или состояния и пути введения

активного ингредиента. Частота и дозировка будет также варьировать в соответствии с факторами, специфическими для каждого субъекта, в зависимости от конкретных вводимых терапевтических средств (например, терапевтических или профилактических средств), введения, тяжести расстройства, заболевания или состояния, пути введения, а также возраста, организма, массы, реакции и анамнеза заболевания субъекта.

Примерами доз препарата являются миллиграммовые или микрограммовые количества активного соединения на килограмм массы субъекта или образца (например, от приблизительно 1 микрограмм на килограмм до приблизительно 3 миллиграмм на килограмм, от приблизительно 10 микрограмм на килограмм до приблизительно 3 миллиграмм на килограмм, от приблизительно 100 микрограмм на килограмм до приблизительно 3 миллиграмм на килограмм или от приблизительно 100 микрограмм на килограмм до приблизительно 2 миллиграмм на килограмм). В некоторых воплощениях количество вводимого ситакссентана натрия составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 3 мг/кг для нуждающегося в этом субъекта. В некоторых воплощениях количество вводимого ситакссентана натрия составляет приблизительно 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1,5, 2, 3 мг/кг субъекта. В некоторых воплощениях введение ситакссентана натрия представляет собой внутривенную инъекцию.

В некоторых случаях может быть необходимо использовать дозировки активного ингредиента за пределами раскрытых здесь диапазонов, что должно быть очевидно специалистам в данной области. Следует также отметить, что клиницист или лечащий врач знает, как и когда прерывать, корректировать или завершать лечение в соответствии с реакцией субъекта.

Количества, достаточные для предотвращения, контроля, лечения или ослабления симптомов диастолической сердечной недостаточности, но недостаточные для того, чтобы вызывать, или достаточные для того, чтобы снижать нежелательные эффекты, ассоциированные с предложенной композицией, также охвачены вышеуказанными дозовыми количествами и схемами частоты дозирования. Кроме того, когда субъекту вводят многократные дозы предложенной композиции, не все дозы должны быть одними и теми же. Например, дозу, вводимую субъекту, можно повышать для улучшения профилактического или терапевтического эффекта композиции, или

ее можно снижать для снижения одного или более побочных эффектов, которые испытывает конкретный субъект.

В другом воплощении для предупреждения, лечения, контроля или ослабления симптомов диастолической сердечной недостаточности у субъекта предложенный препарат вводят в стандартной дозе от приблизительно 1 мг до 300 мг, от 50 мг до 250 мг или от 75 мг до 200 мг.

В некоторых воплощениях введение одного и того же препарата, предложенного здесь, можно повторять, и эти введения могут быть разделены по меньшей мере 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами.

#### **Е. Оценка активности**

Специалисту в данной области доступны и известны стандартные физиологические, фармакологические и биохимические методики тестирования эффективности ситакссентана натрия в предложенных способах (смотри, например, патент США № 5114918, EP 0436189 A1, Borges, *et al.* (1989) *Eur. J. Pharm.* 165: 223-230; Filip *et al.* (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177: 171-176). Например, оценка эффективности ситакссентана натрия в лечении диастолической сердечной недостаточности (DHF) может быть проведена рутинными тестами, включая, но не ограничивая ими, тест на испытательном стенде с беговым барабаном, который периодически проводят через определенные интервалы времени в процессе лечения; определение влияния на желудочковую структуру и функцию (то есть массу левого желудочка) по данным эхокардиографии (ЕЧО); определение отношения скорости трансмитрального притока (Е) к ранней диастолической скорости митрального кольца (Е') по данным доплеровской ЕЧО и доплеровской визуализации ткани (TDI); определение изменения качества жизни (QOL) с использованием Миннесотского вопросника о жизни с сердечной недостаточностью (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHF) и Оценок функционального класса (NYHA). Смотри, например, Zile *et al.* Heart failure with a normal ejection function: is measurement of diastolic heart failure necessary to make diagnosis of diastolic heart failure?, *Circulation* 2001; 104:779-782 и Miguel *et al.*, Recommendations for quantitation of Doppler echocardiography: a report from the Doppler quantification task force of the nomenclature и standards

committee of the American society of echocardiography, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, **2002**; 15: 167-84.

#### **Ж. Комбинированная терапия**

В предложенных способах полиморф или смесь полиморфов можно, например, использовать один (одну), в комбинации с одним или более другими антагонистами эндотелина или с другим соединением или терапевтическими средствами, полезными для лечения диастолической сердечной недостаточности. Например, препараты можно вводить в комбинации с другими соединениями, которые, как известно, модулируют активность рецептора эндотелина, такими как соединения, описанные в патентах США №№ 6432994, 6683103, 6686382, 6248767, 6852745, 5783705, 5962490, 5594021, 5571821, 5591761, 5514691. Несколько других антагонистов эндотелина раскрыты в литературе, как описано выше.

В некоторых воплощениях способы включают введение ситакссентана натрия в комбинации с другими соединениями, используемыми в лечении диастолической сердечной недостаточности. Такие агенты включают, но не ограничиваются ими, петлевые диуретики, такие как Bumex® (буметанид), Lasix® (фуросемид), Demadex® (торсемид); тиазидные диуретики, такие как Hygroton® (хлорталидон), Hydrodiuril®, Esidrix® (HCTZ, гидрохлортиазид), Amiloride, Aldactone® (спиронолактон); нитраты длительного действия, такие как Isordil®, Sorbitrate® (изосорбида динитрат), Imdur® (изосорбида мононитрат); β-блокаторы, такие как бисопролола фумарат, пропранолол, атенолол, лабеталол, соталол, карведиол; блокаторы каналов для кальция, такие как Norvasc® (амлодипин), Cardizem® (дилтиазем), Isoptin® (верапамил), Procardia® (нифедипин); ингибиторы стеноза почечной артерии (RAS) и ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), такие как каптоприл, фосинопроил, беназеприл, эналаприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл; блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), такие как лосартан, валсартан, ирбесартан, телмесартан и антагонисты альдостерона.

В некоторых воплощениях способы включают введение ситакссентана натрия в комбинации с другими соединениями, используемыми в лечении интерстициального заболевания, такими как кортикостероиды, например преднизолон или метилпреднизон, которые используются для подавления

активного протекающего в данный момент альвеолярного и интерстициального воспаления и повреждения и в лечении пациентов с интерстициальным заболеванием легких.

Предложенные полиморфы можно также использовать в комбинации с антагонистами эндотелина, известными в данной области, в том числе, не ограничиваясь ими, продуктом ферментации *Streptomyces misakiensis*, имеющими обозначение BE-18257B, который представляет собой циклический пентапептид цикло(D-Glu-L-Ala-allo-D-Ile-L-Leu-D-Trp); циклическими пентапептидами, родственными BE-18257B, такими как цикло(D-Asp-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) (BQ-123) (смотри патент США № 5114918, Ishikawa et al.; смотри также EP A10436189, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (7 октября 1991)); и другими пептидными и непептидными антагонистами ETA, которые были идентифицированы, например, в патентах США №№ 6432994, 6683103, 6686382, 6248767, 6852745, 5783705, 5962490, 5594021, 5571821, 5591761, 5514691, 5352800, 5334598, 5352659, 5248807, 5240910, 5198548, 5187195, 5082838, 6953780, 6946481, 6852745, 6835741, 6673824, 6670367 и 6670362. Они охватывают другие циклические пентапептиды, ацилтрипептиды, гексапептидные аналоги, некоторые производные антрахинона, инданкарбоновые кислоты, некоторые N-пириминилбензолсульфонамиды, некоторые бензолсульфонамиды и некоторые нафталинсульфонамиды (Nakajima et al. (1991) J. Antibiot. 44:1348-1356; Miyata et al. (1992) J. Antibiot. 45:74-8; Ishikawa et al. (1992) J. Med. Chem. 35:2139-2142; патент США № 5114918, Ishikawa et al.; EP A1 0569193; EP A10558258; EP A10436189, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (Oct. 7, 1991); заявка на патент Канады 2067288; заявка на патент Канады 2071193; патент США № 5208243; патент США № 5270313; патент США № 5612359; патент США № 5514696; патент США № 5378715; Cody et al. (1993) Med. Chem. Res. 3:154-162; Miyata et al. (1992) J. Antibiot 45:1041-1046; Miyata et al. (1992) J. Antibiot 45:1029-1040; Fujimoto et al. (1992) FEBS Lett. 305:41-44; Oshashi et al. (1002) J. Antibiot 45:1684-1685; EP A1 0496452; Clozel et al. (1993) Nature 365:759-761; международная патентная заявка WO 93/08799; Nishikibe et al. (1993) Life Sci. 52:717-724; и Benigni et al. (1993) Kidney Int. 44:440-444). Многочисленные сульфонамиды, которые являются пептидными антагонистами эндотелина описаны также в патентах США №№ 5464853, 5594021, 5591761, 5571821, 5514691, 5464853,

международной заявке РСТ 96/31492 и международной патентной заявке WO 97/27979.

Дополнительные антагонисты эндотелина, описанные в перечисленных ниже документах, которые во всей их полноте включены в данное описание ссылкой, являются примерами антагонистов, предусмотренных для применения в комбинации с предложенными здесь полиморфами: патент США № 5420123, патент США № 5965732, патент США № 6080774, патент США № 5780473, патент США № 5543521, WO 96/06095, WO 95/08550, WO 95/26716, WO 96/11914, WO 95/26360, EP 601386, EP 633259, патент США № 5292740, EP 510526, EP 526708, WO 93/25580, WO 93/23404, WO 96/04905, WO 94/21259, GB 2276383, WO 95/03044, EP 617001, WO 95/03295, GB 2275926, WO 95/08989, GB 2266890, EP 496452, WO 94/21590, WO 94/21259, GB 2277446, WO 95/13262, WO 96/12706, WO 94/24084, WO 94/25013, патент США № 5571821, WO 95/04534, WO 95/04530, WO 94/02474, WO 94/14434, WO 96/07653, WO 93/08799, WO 95/05376, WO 95/12611, DE 4341663, WO 95/15963, WO 95/15944, EP 658548, EP 555537, WO 95/05374, WO 95/05372, патент США № 5389620, EP 628569, JP 6256261, WO 94/03483, EP 552417, WO 93/21219, EP 436189, WO 96/11927, JP 6122625, JP 7330622, WO 96/23773, WO 96/33170, WO 96/15109, WO 96/33190, патент США № 5541186, WO 96/19459, WO 96/19455, EP 713875, WO 95/26360, WO 96/20177, JP 7133254, WO 96/08486, WO 96/09818, WO 96/08487, WO 96/04905, EP 733626, WO 96/22978, WO 96/08483, JP 8059635, JP 7316188, WO 95/33748, WO 96/30358, патент США № 5559105, WO 95/35107, JP 7258098, патент США № 5482960, EP 682016, GB 2295616, WO 95/26957, WO 95/33752, EP 743307 и WO 96/31492, такие как следующие соединения, описанные в перечисленных документах: BQ-123 (Ihara, M., et al., "Biological Profiles of Highly Potent Novel Endothelin Antagonists Selective for the ETA Receptor", Life Sciences, Vol. 50(4), pp. 247-255 (1992)); PD 156707 (Reynolds, E., et al., "Pharmacological Characterization of PD 156707, an Orally Active ETA Receptor Antagonist", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 273(3), pp. 1410-1417 (1995)); L-754,142 (Williams, D. L., et al., "Pharmacology of L-754,142, a Highly Potent, Orally Active, Nonpeptidyl Endothelin Antagonist", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 275(3), pp. 1518-1526 (1995)); SB 209670 (Ohlstein, E. H., et al., "SB 209670, rationally designed potent endothelin receptor antagonist", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, pp. 8052-8056



(1994)); SB 217242 (Ohlstein, E. H., et al., "Nonpeptide Endothelin Receptor Antagonists. VI Pharmacological Characterization of SB 217242, Potent and Highly Bioavailable Endothelin Receptor Antagonist", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 276(2), pp. 609-615 (1996)); A-127722 (Opgenorth, T. J., et al., "Pharmacological Characterization of A-127722: An Orally Active and Highly Potent E.sub.TA -Selective Receptor Antagonist", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 276(2), pp.473-481 (1996)); TAK-044 (Masuda, Y., et al., "Receptor Binding and Antagonist Properties of a Novel Endothelin Receptor Antagonist, TAK-044 {Cyclo[D- $\alpha$ -Aspartyl-3-[(4-Phenyl)piperazin-1-ил)Carbonyl]-L-Alanyl-L- $\alpha$ -Aspartyl-D-2-(2-Thienyl)Glycyl-L-Leucyl-D-Tryptophyl] Disodium salt}, in Human Endothelin A and Endothelin B Receptors", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279(2), pp. 675-685 (1996)); босентан (Ro 47-0203, Clozel, M., et al., "Pharmacological Characterization of Bosentan, A New Potent Orally Active Nonpeptide Endothelin Receptor Antagonist", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 270(1), pp. 228-235 (1994)).

Предложенных полиморфы можно также вводить в комбинации с другими классами соединений. Примеры классов соединений для комбинаций включают ингибиторы эндотелин-конвертирующего фермента (ECE), такие как фосфорамидон; антагонисты рецепторов тромбосана, такие как ифетробан; открыватели калиевых каналов; ингибиторы тромбина (например гирудин и тому подобные); ингибиторы ростовых факторов, такие как модуляторы активности тромбоцитарного фактора роста (PDGF); антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF); антитромбоцитарные агенты, такие как блокаторы GPIIb/III (например, абдксимаб, эптифибатид и тирофибан), антагонисты P2Y(AC) (например, клопидогрел, тиклопидин и CS-747) и аспирин; антикоагулянты, такие как варфарин, низкомолекулярные гепарины, такие как эноксапарин, ингибиторы Фактора VIIa и ингибиторы Фактора Ха, ингибиторы ренина; ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), такие как каптоприл, зофеноприл, фосиноприл, церанаприл, алацеприл, эналаприл, делаприл, пентоприл, хинаприл, рамиприл, лизиноприл и соли таких соединений; ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторы вазопептидаз (двойные ингибиторы NEP-ACE), такие как омапатрилат и гемопатрилат; ингибиторы гидроксиметилглутарил-KoA-редуктазы (HMG CoA),

такие как правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, NK-104 (известный также как итавастатин, или нисвастатин, или нисбастатин) и ZD-4522 (известный также как розувастатин, или атавастатин, или висастатин); ингибиторы скваленсинтетазы; фибраты; секвестранты желчных кислот, такие как квестран; ниацин; антиатеросклеротические агенты, такие как ингибиторы ацил-КоА:холестерин-ацилтрансферазы (ACAT); ингибиторы микросомального ацил-переносящего белка (MTP); блокаторы кальциевых каналов, такие как безилат амлодипина; активаторы калиевых каналов; альфа-адренергические агенты, бета-адренергические агенты, такие как карведиол и метопролол; антиаритмические агенты; диуретики, такие как хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид или бензотиазид, а также этакриновая кислота, трикринафен, хлорталидон, фуросемид, мусолимин, буметанид, триамтерен, амилорид и спиронолактон и соли таких соединений; тромболитические агенты, такие как активатор тканевого плазминогена (tPA), рекомбинантный tPA, стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа и анизолированный комплекс активаторов плазминогена и стрептокиназы (APSAC); антидиабетические агенты, такие как бигуаниды (например метформин), ингибиторы глюкозидазы (например акарбоза), инсулины, меглитиниды (например репаглинид), сульфонилмочевины (например глимепирин, глибурид и глипизид), тиозолидиндионы (например троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон) и агонисты активируемого пероксисомным пролифератором рецептора-гамма (PPAR-gamma); антагонисты рецепторов минералокортикоидов, такие как спиронолактон и эплеренон; секретогоги гормона роста; ингибиторы  $\alpha P2$ ; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), такие как аспирин и ибупрофен; ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как ингибиторы PDE III (например цилостазол) и ингибиторы PDE V (например силденафил, тадалафил, варденафил); ингибиторы протеинтирозинкиназы; противовоспалительные средства; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, FK506 (такролим, програф), микофенолят и мофетил; химиотерапевтические агенты; иммунодепрессанты; противораковые агенты и цитотоксические агенты (например алкилирующие агенты, такие как азотистые аналоги иприта, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, этиленимины и триазины); антиметаболиты, такие как антагонисты фолата, аналоги пуринов и

аналоги пиридинов; антибиотики, такие как антрациклин, блеомицин, митомицин, дактиномицин и пликамицин; ферменты, такие как L-аспарагиназа; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы; гормональные агенты, такие как глюкокортикоиды (например кортизон), эстрогены/антиэстрогены, андрогены/антиандрогены, прогестины и антагонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона, ацетат октреотида; агенты, разрушающие микротрубочки, такие как эктеинасцидины или их аналоги и производные; агенты, стабилизирующие микротрубочки, такие как паклитаксел (Taxol®), доцетаксел (Taxotere®) и эпотилоны A-F или их аналоги или производные; продукты растительного происхождения, такие как алкалоиды барвинка, эпиподофиллотоксины, таксаны; и ингибиторы топоизомеразы; ингибиторы пренилпротеинтрансферазы; и разные агенты, такие как гидроксимочевина, прокарбазин, митотан, гексаметилмеламин, координационные комплексы платины, такие как цисплатин, сатраплатин и карбоплатин); циклоспорины; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; соединения золота; цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF-alpha), такие как тенидап; антитела против TNF или растворимый рецептор TNF, такой как этанерцепт (Enbrel), рапамицин (сиролим или Rapamune), лефлунимид (Arava); и ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex) и рофекоксиб (Vioxx).

Указанные выше другие терапевтические агенты можно использовать, например, в тех количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference (PDR) или которые иначе определены специалистом в данной области.

### **3. Способы применения полиморфов натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенил-ацетил]тиофен-3-сульфонамида**

Натриевая соль N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенил-ацетил]тиофен-3-сульфонамида в полиморфных формах А, В и С полезна для лечения заболеваний, опосредованных эндотелином. Такое лечение охватывают введение субъекту эффективного количества Формы А, В или С, причем эффективное количество является достаточным для ослабления одного или более симптомов заболевания.

Полиморфы А, В и С эффективны для лечения гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний сердца, включая инфаркт миокарда, легочной гипертензии, неонатальной легочной гипертензии, гипертензии, опосредованной эритропоэтином, респираторных заболеваний и воспалительных заболеваний, включая астму, бронхоконстрикции, офтальмологических заболеваний, включая глаукому и неадекватную перфузию сетчатки, желудочно-кишечных заболеваний, почечной недостаточности, эндотоксического шока, нарушений менструального цикла, акушерских состояний, ран, ламинита, эректильных дисфункций, менопаузы, остеопороза и метаболических костных расстройств, климактерических расстройств, включая приливы, аномальных профилей свертывания крови, урогенитального дискомфорта и повышения заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и других нарушений, ассоциированных со снижением овариальной функции у женщин среднего возраста, преэклампсии, для контроля и ведения родов, для лечения расстройств вследствие дефицита оксида азота, анафилактического шока, геморрагического шока, интерстициального легочного заболевания, диастолической сердечной недостаточности и почечной вазоконстрикции, опосредованной иммунодепрессантами. В одном из воплощений заболевание представляет собой легочную гипертензию.

Полиморфы А, В и С также полезны для ингибирования связывания эндотелинового пептида с рецептором эндотелина<sub>А</sub> (ЕТ<sub>А</sub>) или эндотелина<sub>В</sub> (ЕТ<sub>В</sub>). Это ингибирование охватывает контактирование рецептора с любым из полиморфов А, В или С или его фармацевтически приемлемым производным, причем контактирование осуществляют перед контактированием, одновременно с контактированием или после контактирования рецептора с эндотелиновым пептидом.

Полиморфы А, В и С также полезны для изменения активности, опосредованной рецептором эндотелина. Это изменение охватывает контактирование рецептора эндотелина с любым из полиморфов А, В или С.

Приведенные ниже примеры предназначены только для иллюстрации и не ограничивают объем заявленного объекта. Натриевая соль N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазол-2-ил)-2-[2-метил-4,5-(метилendioкси)фенилацетил]тиофен-3-

сульфонамида (ситакссентана натрия) может быть получена способом, описанным в публикации международной патентной заявки WO 98/49162.

### ПРИМЕР 1

#### Способ получения с использованием MeOH:

10 г ситакссентана натрия суспендировали в 40 мл iPrOAc, 30 мл EtOH и 30 мл MeOH и нагревали при 75°C до образования прозрачного раствора. Раствору давали возможность охладиться до комнатной температуры (к.т.), и раствор оставался прозрачным в течение 1 часа. Добавляли 50 мл МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир), и со временем образовывалось светло-желтое твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали МТВЕ и сушили под вакуумом с получением 6,4 г ситакссентана натрия в виде в основном полиморфа А.

### ПРИМЕР 2

#### Способ получения без MeOH:

10 г ситакссентана натрия суспендировали в 100 мл iPrOAc и 80 мл EtOH и нагревали до 90°C (дефлегмация) до образования прозрачного раствора (количество растворителей было необходимым для получения прозрачного раствора при температуре дефлегмации). Раствору давали возможность охладиться до к.т., и этот раствор оставался прозрачным в течение 1 часа. Добавляли 140 мл МТВЕ, и со временем образовывалось небольшое количество светло-желтого твердого вещества (добавление меньшего количества МТВЕ не приводило к образованию твердого вещества). Добавляли 100 мл МТВЕ, и со временем образовывалось больше светло-желтого твердого вещества. Это твердое вещество выделяли декантированием раствора (это твердое вещество фильтруется не очень хорошо), промывали МТВЕ и сушили под вакуумом с получением 5,4 г ситакссентана натрия в виде в основном полиморфа В.

### ПРИМЕР 3

#### Перекристаллизация из влажного iPrOH:

10 г ситакссентана натрия суспендировали в 100 мл iPrOH и 5 мл воды и нагревали до 100°C (дефлегмация) до образования прозрачного раствора. Этому раствору давали возможность охладиться до к.т., при которой образовывалось светло-желтое твердое вещество. Это твердое вещество

собирали фильтрованием, промывали iPrOH и сушили под вакуумом с получением партии 6,4 г ситакссентана натрия в виде в основном полиморфа А.

#### ПРИМЕР 4

##### Перекристаллизация полиморфа В ситакссентана натрия:

1,0 г ситакссентана натрия из Примера 5 суспендировали в 1,6 мл iPrOAc, 1,6 мл MeOH и 1,6 мл EtOH и помещали на масляную баню, предварительно нагретую до 65°C. Полное растворение достигалось через 5 минут. Раствору давали возможность охладиться до комнатной температуры, и раствор оставался прозрачным. При стоянии в течение нескольких суток образовывалось светло-желтое твердое вещество, которое собирали фильтрованием, промывали MTBE и сушили под вакуумом с получением ситакссентана натрия в виде ~94% полиморфа А.

#### ПРИМЕР 5

##### Перекристаллизация полиморфа А ситакссентана натрия:

688 г ситакссентана натрия нагревали в течение 30 мин при 60°C в 7,8 л EtOH, затем охлаждали до 10°C. Добавляли MTBE (35 л), и эту смесь фильтровали при 10°C. Твердое вещество сушили в вакууме с получением смеси полиморф А:полиморф В приблизительно 86:14.

#### ПРИМЕР 6

387 г ситакссентана натрия суспендировали в 3,0 л изопропанола в течение 2 ч, затем охлаждали в течение 2 дней при 5°C. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 344 г ситакссентана натрия. Это вещество суспендировали в 1,72 л изопропанола при к.т. в течение 30 мин, затем охлаждали до 5°C в течение 45 мин. Продукт фильтровали и сушили в вакууме с получением в основном полиморфа В.

#### ПРИМЕР 7

Ситакссентан натрий (23,4 кг) суспендировали в изопропилацетате (32,8 кг), этаноле (30 кг) и метаноле (30 кг) и нагревали до 65°C. После растворения твердого вещества раствор фильтровали горячим через 0,45-микронный фильтр. Фильтрат перемешивали и охлаждали до 45°C. Добавляли затравочные кристаллы ситакссентана натрия и продолжали перемешивание содержимого при температуре 45°C в течение 3 часов. Медленно добавляли MTBE (164,3 кг) при  $45 \pm 5^\circ\text{C}$  со скоростью больше 1 кг в минуту. Содержимое

медленно охлаждали до 0°C в течение 4,5 часов. Перемешивание продолжали при 0°C в течение еще 4,5 часов. Полученные кристаллы отфильтровывали, и влажный осадок на фильтре промывали MTBE (93,6 кг). Влажный осадок на фильтре держали под азотом до удаления жидкости. Влажный осадок сушили, осторожно перемешивая, при 40°C на фильтре/осушителе до тех пор, пока уровень остаточного MTBE не становился меньше 500 миллионных долей (м.д.). Полученное вещество представляло собой в основном полиморф А (полиморф А:полиморф В 95:5 ± 3).

## ПРИМЕР 8

### Сравнительный пример

#### Образование ситакссентана натрия:

К хорошо перемешиваемой суспензии 10 г ситакссентана натрия в 50 мл DCM (дихлорметан) добавляли 50 мл 2 н. HCl и затем MeOH до образования прозрачного раствора. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали до полной сухости в вакууме с получением ситакссентана (~ 9 г) в виде сухой желтой пены.

#### А. Первая кристаллизация:

Ситакссентан снова растворяли в 100 мл EtOAc и промывали 3×50 мл насыщенного NaHCO<sub>3</sub>, рассола, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха в вакууме. Это вещество ресуспендировали в DCM с образованием мутного раствора и перемешивали в течение 5 минут, после чего образовалось желтое твердое вещество. Добавляли 150 мл Et<sub>2</sub>O. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали от 1 до 2 DCM до Et<sub>2</sub>O и сушили под вакуумом с получением ситакссентана натрия в виде в основном аморфного вещества.

#### Б. Вторая кристаллизация:

Ситакссентан натрия снова растворяли в 200 мл воды и подкисляли до pH ~2 конц. HCl, в результате образовывалось светло-желтое твердое вещество. Это твердое вещество собирали фильтрованием. Это вещество снова растворяли в 100 мл EtOAc и промывали 50 мл рассола, 2 x 50 мл насыщенного NaHCO<sub>3</sub>, рассола, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали досуха в вакууме. Это вещество снова суспендировали в DCM с образованием мутного раствора и перемешивали в течение 5 минут, после чего образовывалось светло-желтое твердое вещество. Добавляли 150 мл Et<sub>2</sub>O. Твердое вещество

собирали фильтрованием, промывали от 1 до 2 DCM до Et<sub>2</sub>O и сушили под вакуумом с получением 6,1 г ситакссентана натрия в виде в основном аморфного вещества.

**В. Третья кристаллизация:**

1,0 ситакссентана натрия суспендировали в 10 мл EtOH и нагревали до температуры дефлегмации до образования прозрачного раствора (количество растворителя было необходимым для получения прозрачного раствора). Этому раствору давали возможность охладиться до к.т., и он оставался прозрачным в течение 1 часа. В этот момент добавляли 15 мл МТВЕ, и раствор становился мутным (добавление 10 мл МТВЕ не приводило к образованию твердого вещества в пределах 30 минут). Это раствор нагревали до температуры дефлегмации, но это не предотвращало выпадения твердого вещества. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали МТВЕ и сушили под вакуумом с получением 0,64 г ситакссентана натрия в виде смеси аморфного и кристаллического вещества.

Поскольку модификации будут очевидны для специалистов в данной области, предполагается, что заявленный объект ограничен только объемом прилагаемой формулы изобретения.



## Повторение примера 2 из US 5783705 и характеристика полученных продуктов

Ситакссентан в виде свободной кислоты (4-хлор-3-метил-5-(2-(2-(6-метилбензо[d][1,3]диоксоло-5-ил)ацетил)-3-тиенилсульфонамидо)изоксазол, 4 г) и этилацетат (40 мл) смешивали в снабженном рубашкой сосуде, продуваемом азотом. Смесь промывали 5 раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 x 20 мл). Образец органической фазы сушили с использованием потока азота, и посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) обнаружили, что он представляет собой натриевую соль без примесей свободной кислоты. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли этилацетат (10 мл) и смесь концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество (**P1**) анализировали посредством дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП).

Оставшееся твердое вещество смешивали с дихлорметаном (24 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение примерно 10 минут. Добавляли диэтиловый эфир (36 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение дополнительных 10 минут. Твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью дихлорметана и диэтилового эфира (1:2 по объему, 12 мл). Полученное твердое вещество (**P2**) анализировали посредством ДРЛП. Несколько миллиграмм этого продукта сушили в сушильной печи при 45°C в течение 1 часа и полученное твердое вещество (**P3**) также анализировали посредством ДРЛП.

Продукт **P2** (2,99 г) растворяли в этаноле. Для получения раствора потребовалось в общем 42 мл этанола и нагревание. Раствор быстро охлаждали до 20°C и одной порцией добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (40 мл). Немедленно образовывался осадок и смесь охлаждали до -5°C и перемешивали при этой температуре в течение 20 минут. Твердое вещество отфильтровывали, один раз промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (20 мл) и сушили в сушильной печи при 45°C под вакуумом в течение 1 часа. Продукт (**P4**) анализировали посредством ДРЛП.

Данные ДРЛП для продуктов Р1-Р3 сравнивали с эталонными спектрами для форм А и В, раскрытыми в настоящей заявке (WO 2007/106467). Обнаружили, что продукты Р1-Р3 представляют собой полиморф формы В. На Фиг. 30 представлены (сверху вниз): (1) наблюдаемая ДРЛП формы А; (2) ДРЛП формы А, имитированная с использованием данных на монокристалле; (3) продукт Р1; (4) продукт Р2; (5) продукт Р3; (6) наблюдаемая ДРЛП формы В; (7) ДРЛП формы В, имитированная с использованием данных на монокристалле.

Обнаружили, что продукт Р4 представляет собой форму С, сольват с метил-*трет*-бутиловым эфиром. На Фиг. 31 представлены (сверху вниз): (1) наблюдаемая ДРЛП формы А; (2) ДРЛП формы А, имитированная с использованием данных на монокристалле; (3) продукт Р4; (4) наблюдаемая ДРЛП формы В; (5) ДРЛП формы В, имитированная с использованием данных на монокристалле.

#### **Сравнительная стабильность формы А и формы В ситакссентана натрия**

Выполняли программу оценки ускоренной стабильности (ASAP) для оценки сравнительной стабильности формы А и формы В ситакссентана натрия в условиях повышенной температуры влажности.

Контрольные образцы полиморфов А и В (50 мг) хранили в условиях окружающей среды во флаконах на 4 драхмы (15,6 г) и тестировали через 14 дней. Экспериментальные образцы полиморфов А и В (50 мг) хранили при 80°C/40% относительной влажности (RH), 70°C/75% RH, 60°C/40% RH и 50°C/75% RH во флаконах на 4 драхмы (15,6 г) с крышкой из муслина и тестировали через 7, 14 или 28 дней.

Образцы анализировали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) для оценки оставшегося количества ситакссентана натрия и количества присутствующих примесей. Результаты представлены в таблице ниже.

5

10

15

	Процент оставшегося полиморфа формы А	Процент оставшегося полиморфа В
Контрольные условия, 14 дней	100 (нет примесей)	99,74 (3 примеси)
70°C/75% RH, 7 дней	98,39 (7 примесей)	84,33 (28 примесей)
60°C/40% RH, 14 дней	99,95 (1 примесь)	99,28 (6 примесей)
50°C/75% RH, 14 дней	99,61 (2 примеси)	99,21 (5 примесей)
80°C/40% RH, 28 дней	99,76 (2 примеси)	98,66 (8 примесей)
60°C/40% RH, 28 дней	99,91 (3 примеси)	99,31 (4 примеси)
50°C/75% RH, 28 дней	99,77 (2 примеси)	98,92 (7 примесей)

20

25

Во всех оценивающих условиях деградация образца формы В ситакссентана натрия была увеличена по сравнению с деградацией образца формы А ситакссентана натрия. Наибольшую деградацию тестируемых образцов наблюдали после хранения в течение 7 дней в условиях 70°C/75% RH, при которых наблюдали значительное различие стабильности образцов формы А и формы В ситакссентана натрия.

#### Формула изобретения

30

35

40

45

50

1. Соединение натриевая соль N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилendiокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в форме полиморфа, характеризуемого пиками в картине дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) при приблизительно 22,38 и 23,38 градусах 2-тета.

2. Соединение по п.1, где количество указанного полиморфа составляет более приблизительно 80%.

3. Соединение по п.2, где количество указанного полиморфа составляет более приблизительно 95%.

4. Соединение по п.3, где количество указанного полиморфа составляет более приблизительно 99%.

5. Соединение по п.1, где указанный полиморф характеризуется пиками в картине ДРЛП при приблизительно 6,72, 15,96, 22,38, 23,38 и 26,22 градусах 2-тета.

6. Соединение по п.1, где указанный полиморф характеризуется пиком в спектрах комбинационного рассеяния при приблизительно 1602,1 см<sup>-1</sup>.

7. Соединение по п.6, где указанный полиморф характеризуется пиками в спектрах комбинационного рассеяния при приблизительно 1697,4, 1602,1, 1489,8 и 1402,2 см<sup>-1</sup>.

8. Способ получения полиморфа по любому из пп.1-7, включающий стадии растворения натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилendiокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в теплом растворителе с получением насыщенного раствора и

охлаждения этого насыщенного раствора с получением твердого осадка.

9. Способ по п.8, где растворитель представляет собой ацетонитрил, хлороформ, дихлорметан, этанол, этилацетат, гексаны, изопропанол, изопропилацетат, метил-

трет-бутиловый эфир, метилэтилкетон, толуол или тетрагидрофуран.

10. Способ получения полиморфа по любому из пп.1-7, включающий стадии растворения натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в растворителе с получением насыщенного раствора и добавления антирастворителя, где растворитель представляет собой тетрагидрофуран и антирастворитель представляет собой гексаны.

11. Способ получения полиморфа по любому из пп.1-7, включающий стадии растворения натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в растворителе с получением насыщенного раствора и добавления антирастворителя, где растворитель представляет собой метанол и антирастворитель представляет собой толуол.

12. Способ получения полиморфа по любому из пп.1-7, включающий стадии растворения натриевой соли N-(4-хлор-3-метил-5-изоксазолил)-2-[2-метил-4,5-(метилендиокси)фенилацетил]тиофен-3-сульфонамида в растворителе с получением насыщенного раствора и добавления антирастворителя, где растворитель содержит изопропилацетат, этанол и метанол.

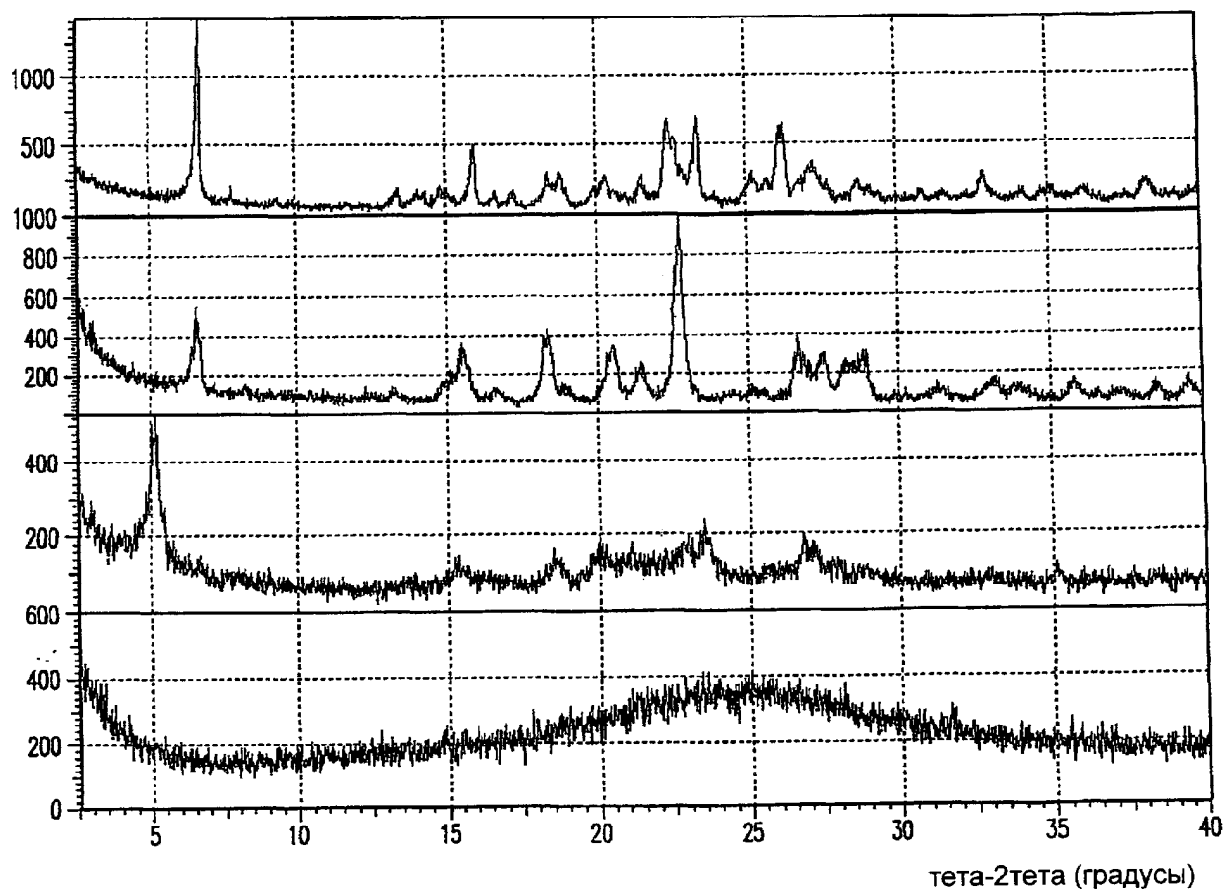
13. Способ по п.12, где антирастворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир.

14. Способ по п.13, где метил-трет-бутиловый эфир добавляют при температуре приблизительно  $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ .

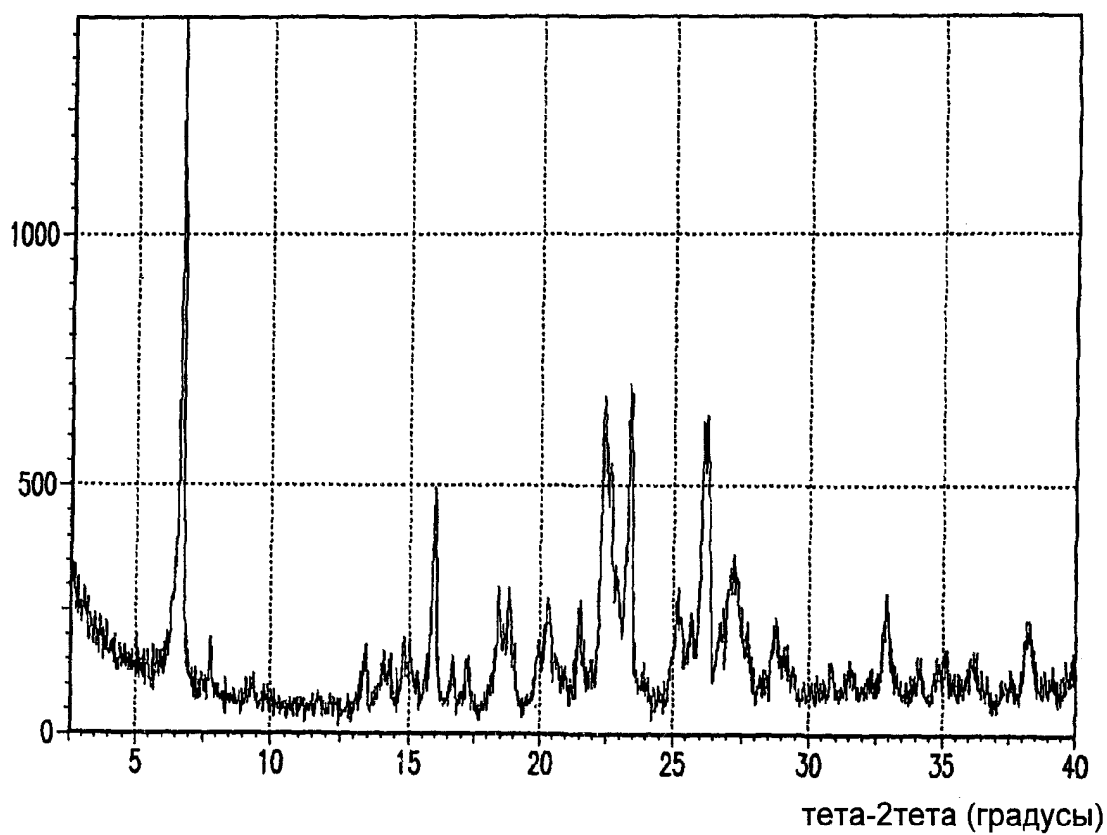
15. Полиморф по любому из пп.1-7 для применения в лечении заболевания, опосредованного эндотелином.

16. Полиморф по п.15, где заболевание представляет собой легочную гипертензию.

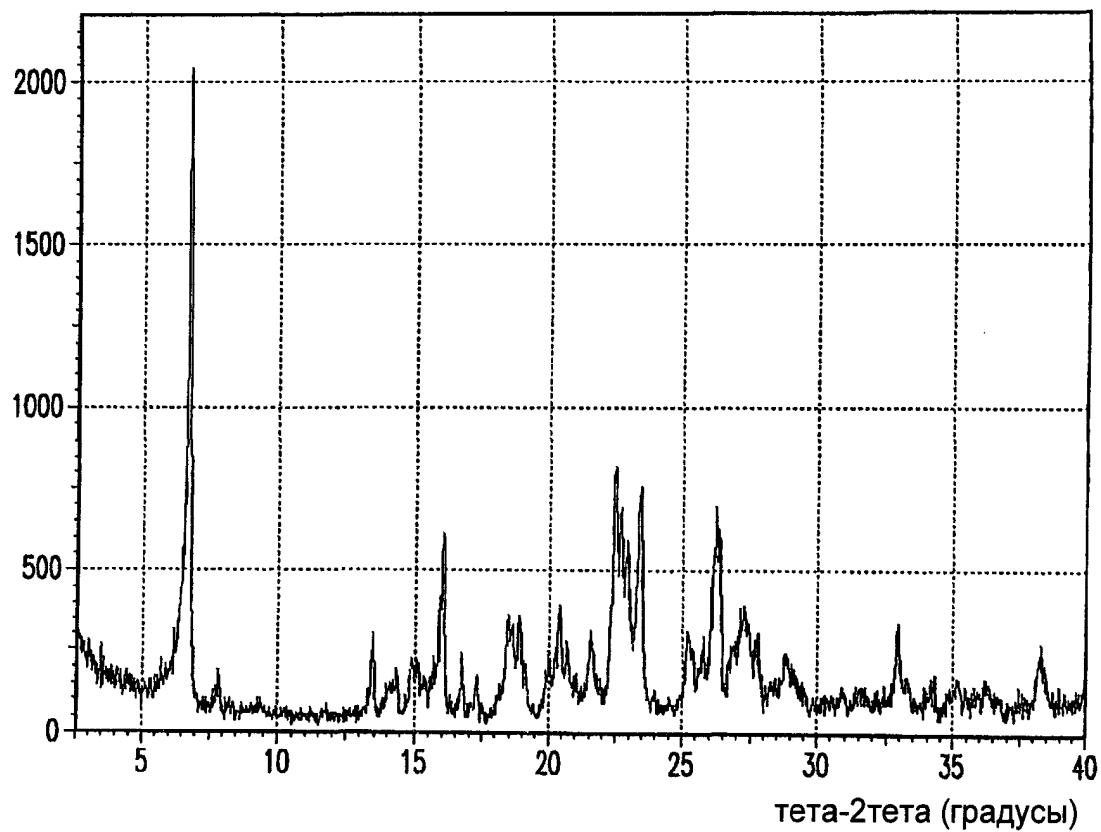
17. Фармацевтическая композиция, имеющая активность антагониста эндотелина, содержащая полиморф по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель.



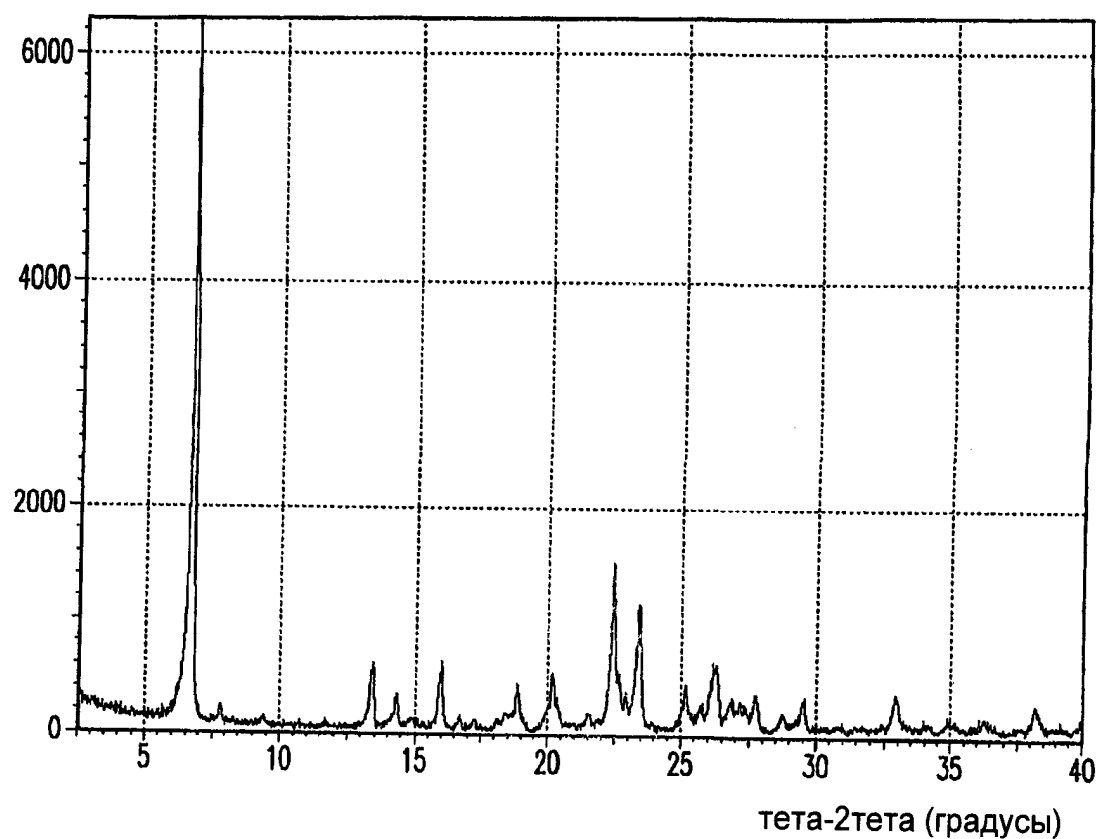
Фиг. 1



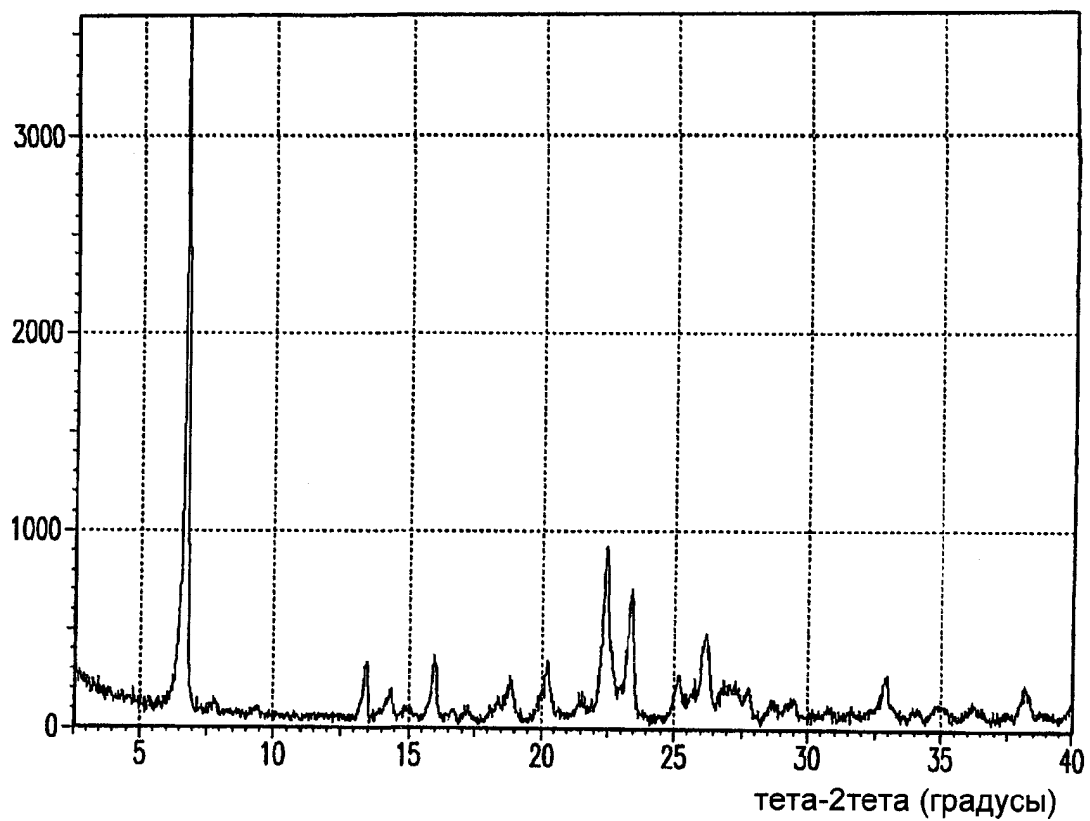
Фиг. 2



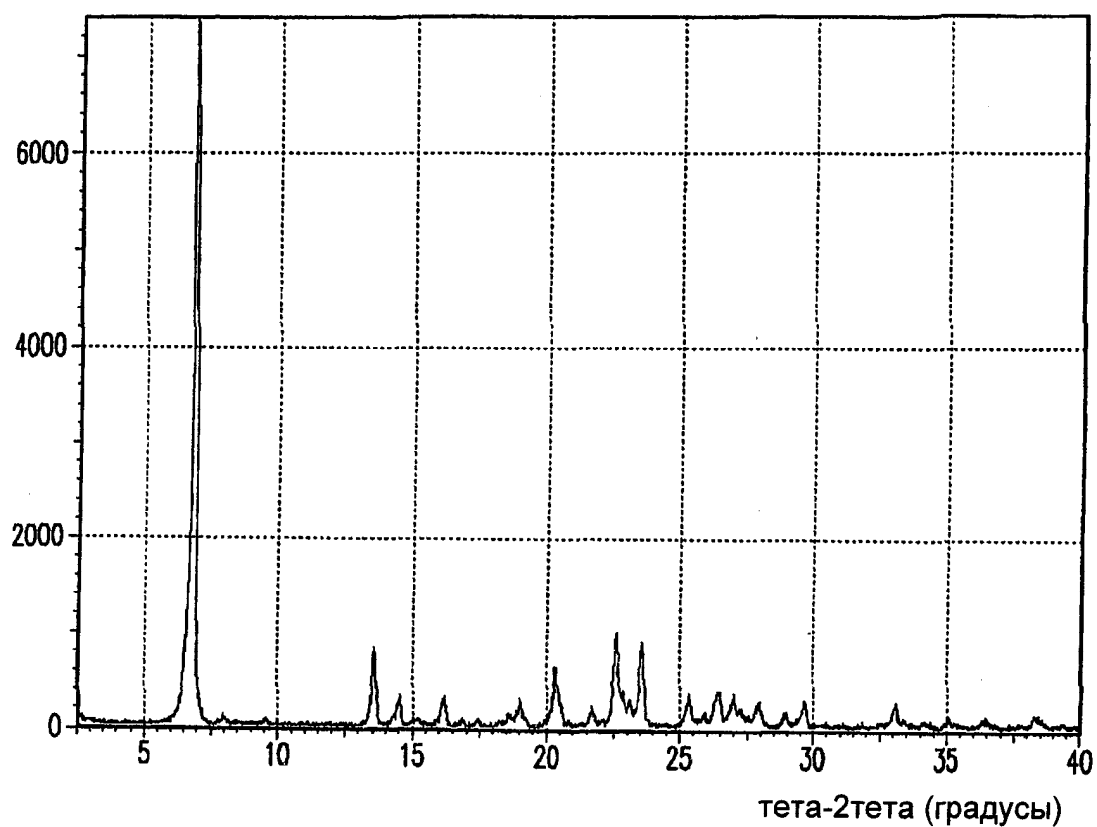
**Фиг. 3**



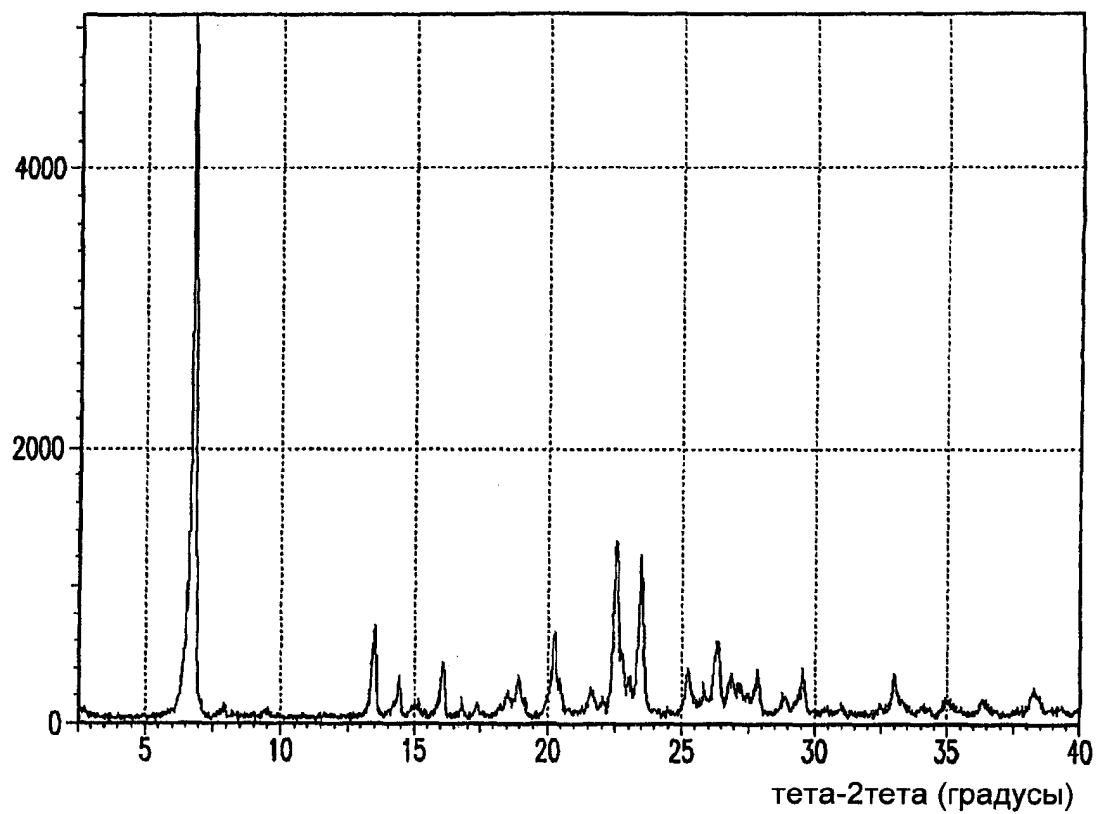
**Фиг. 4**



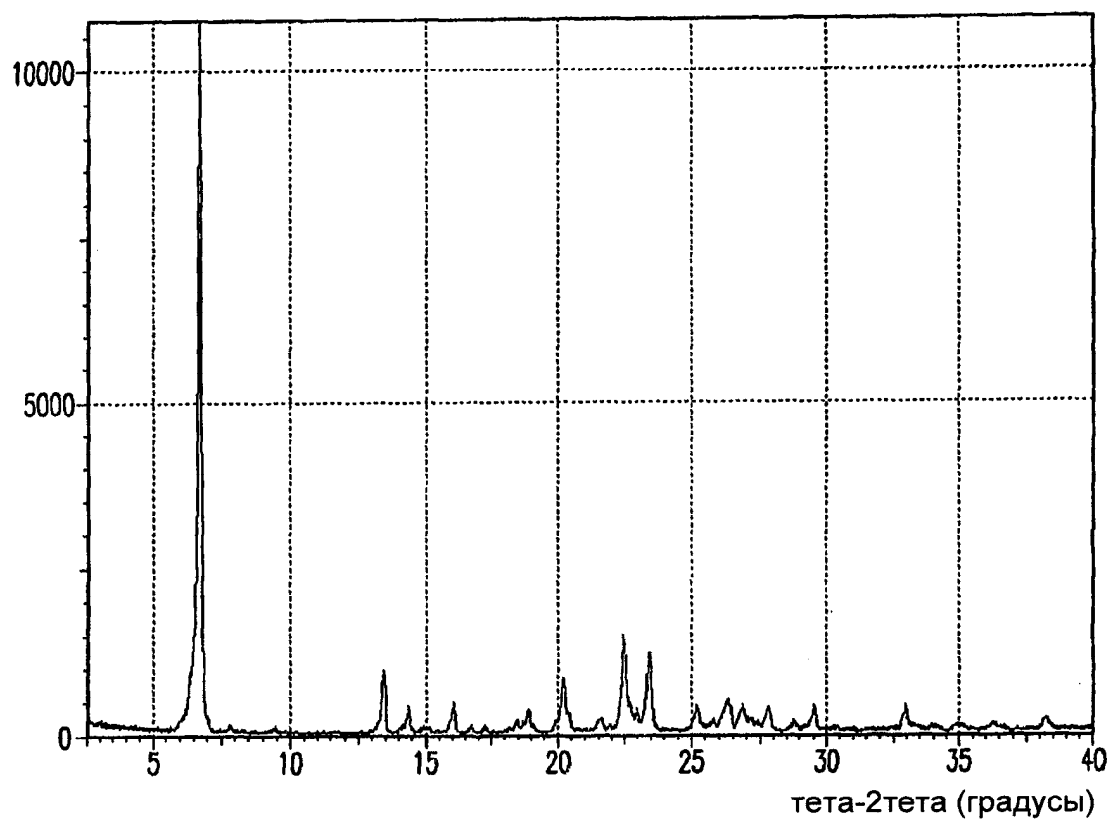
**Фиг. 5**



**Фиг. 6**

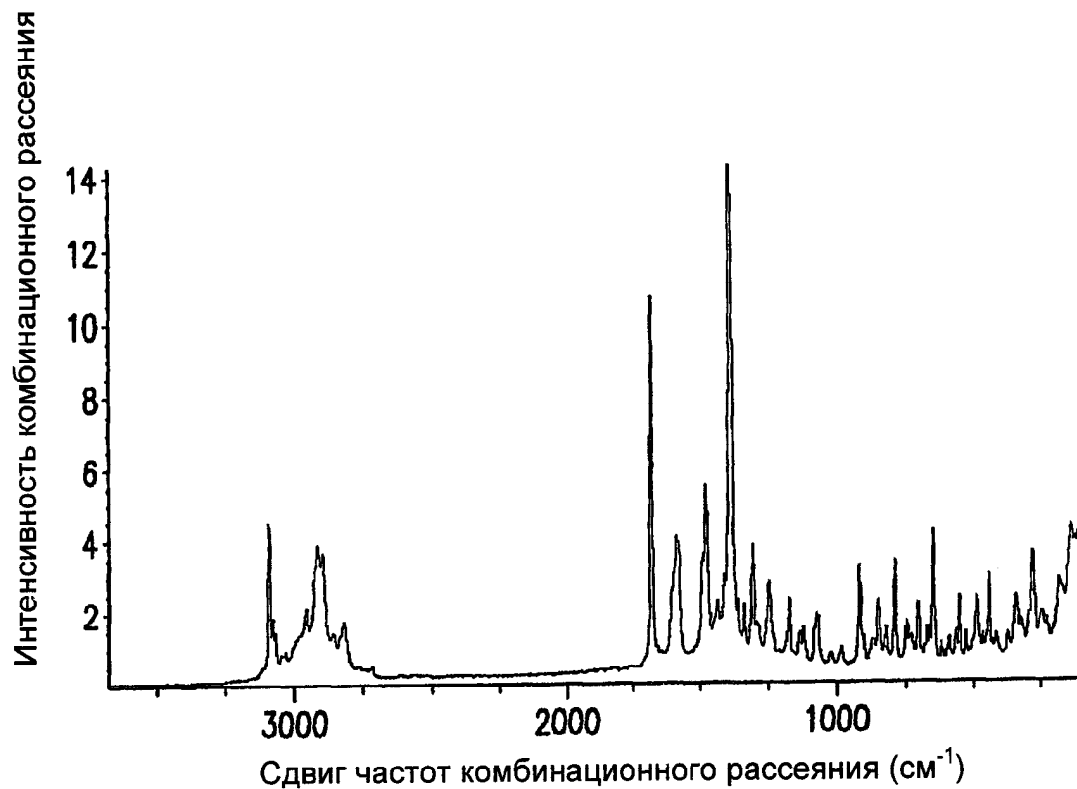


**Фиг. 7**

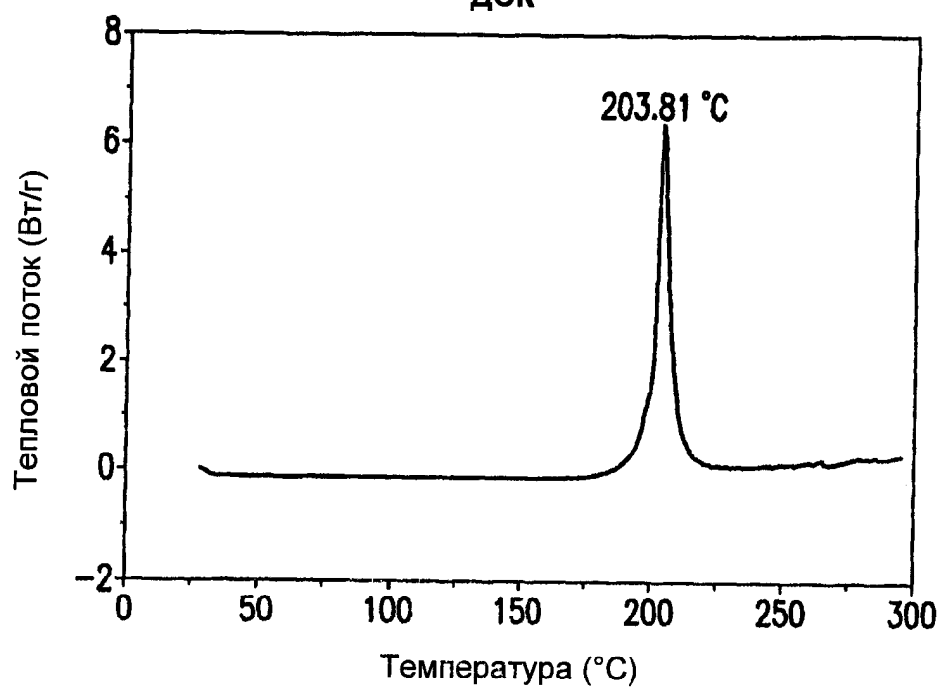


**Фиг. 8**

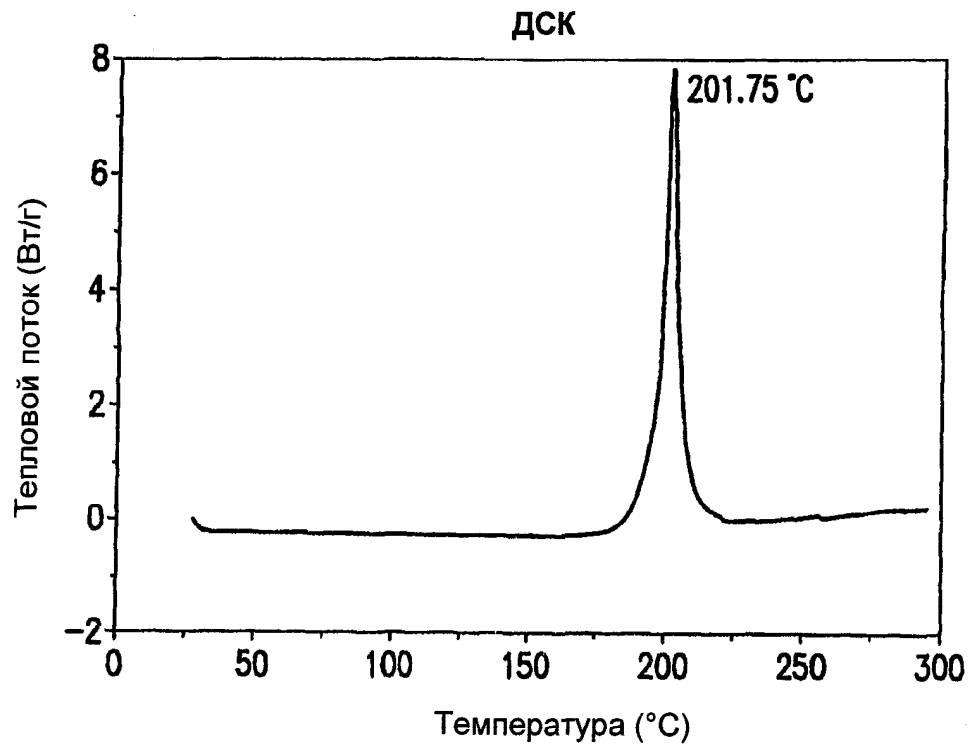




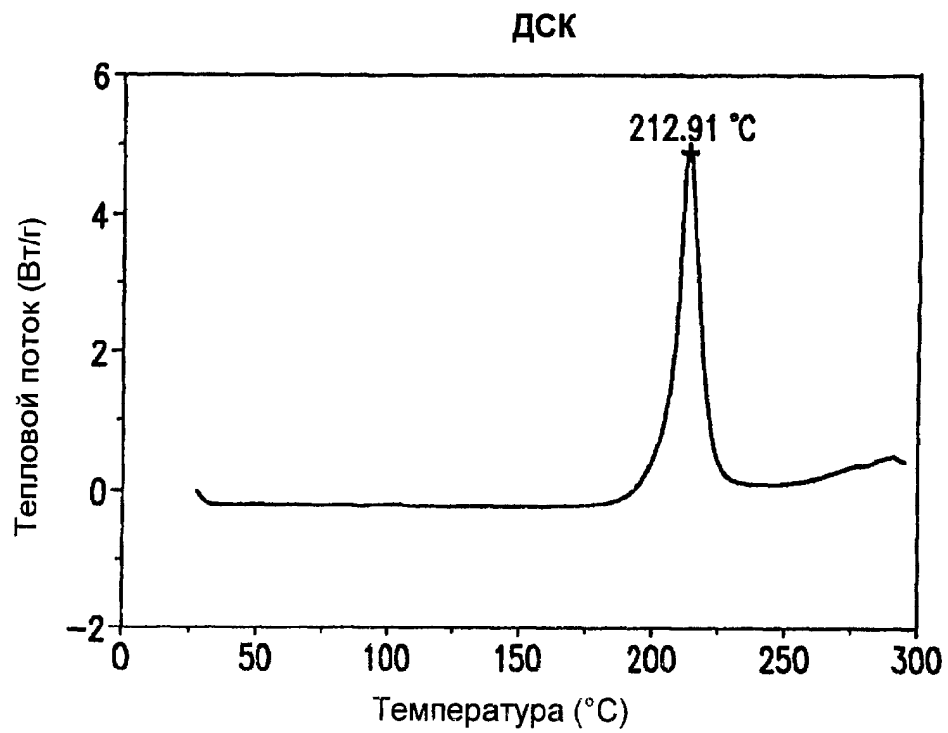
**Фиг. 9**  
ДСК



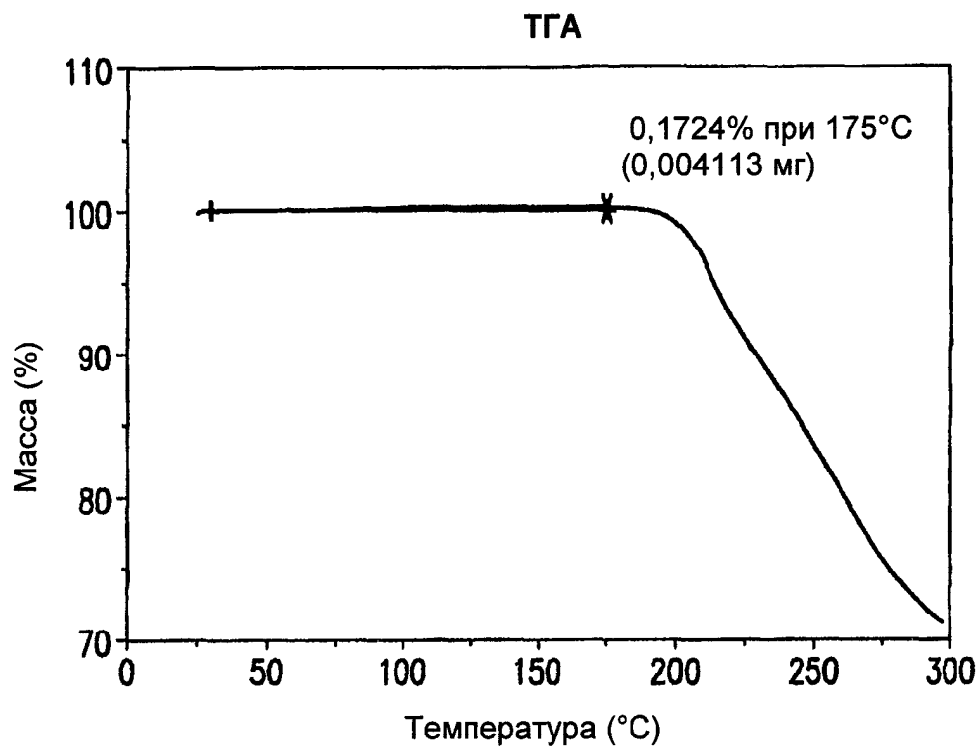
**Фиг. 10**



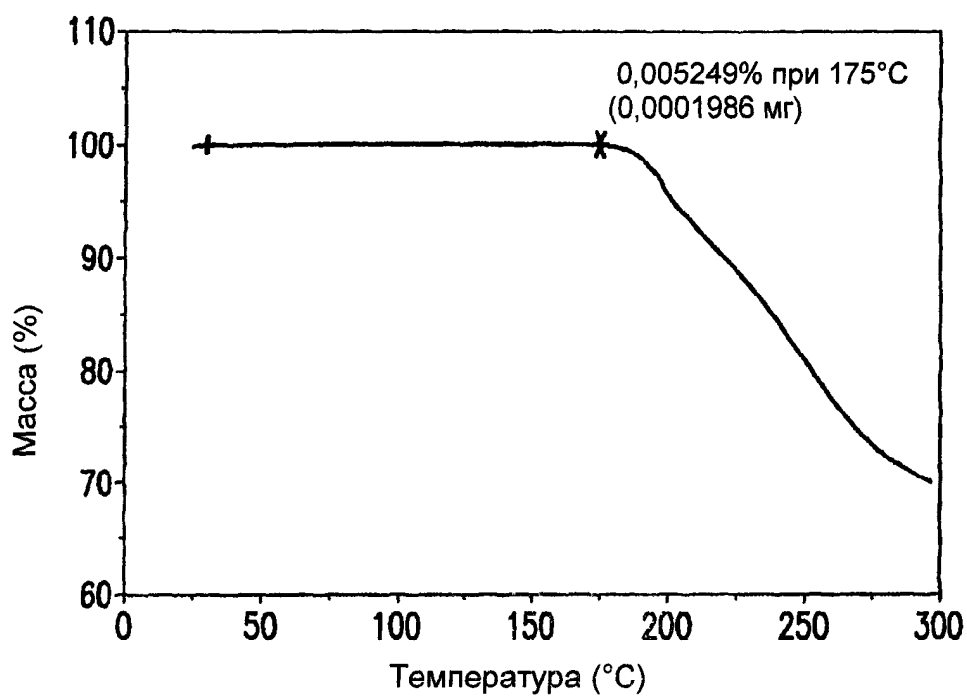
**Фиг. 11**



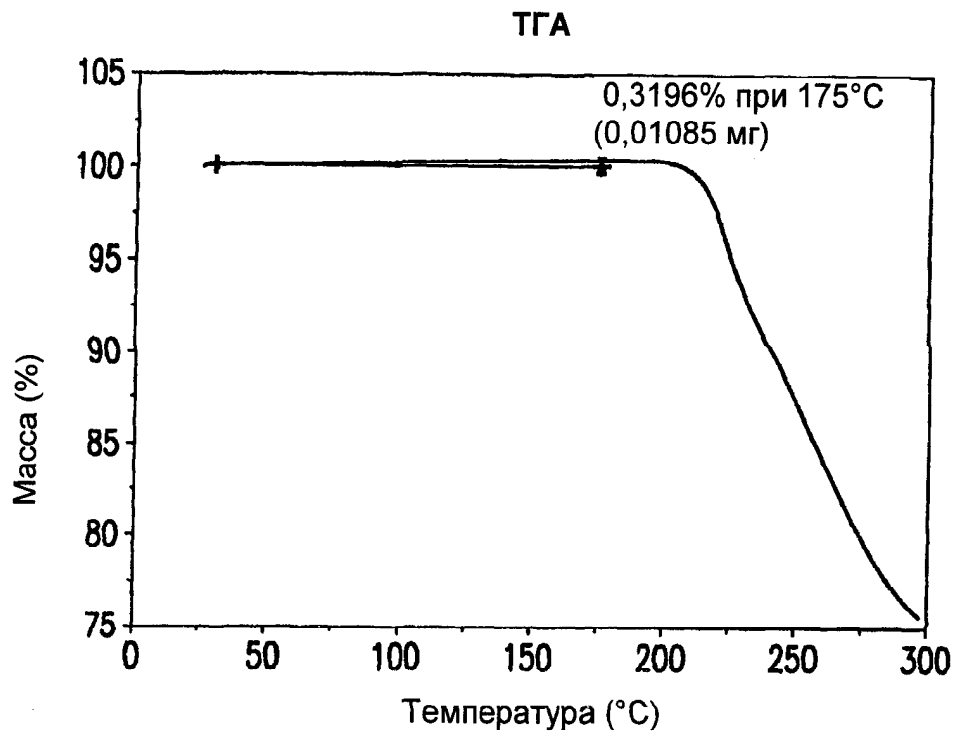
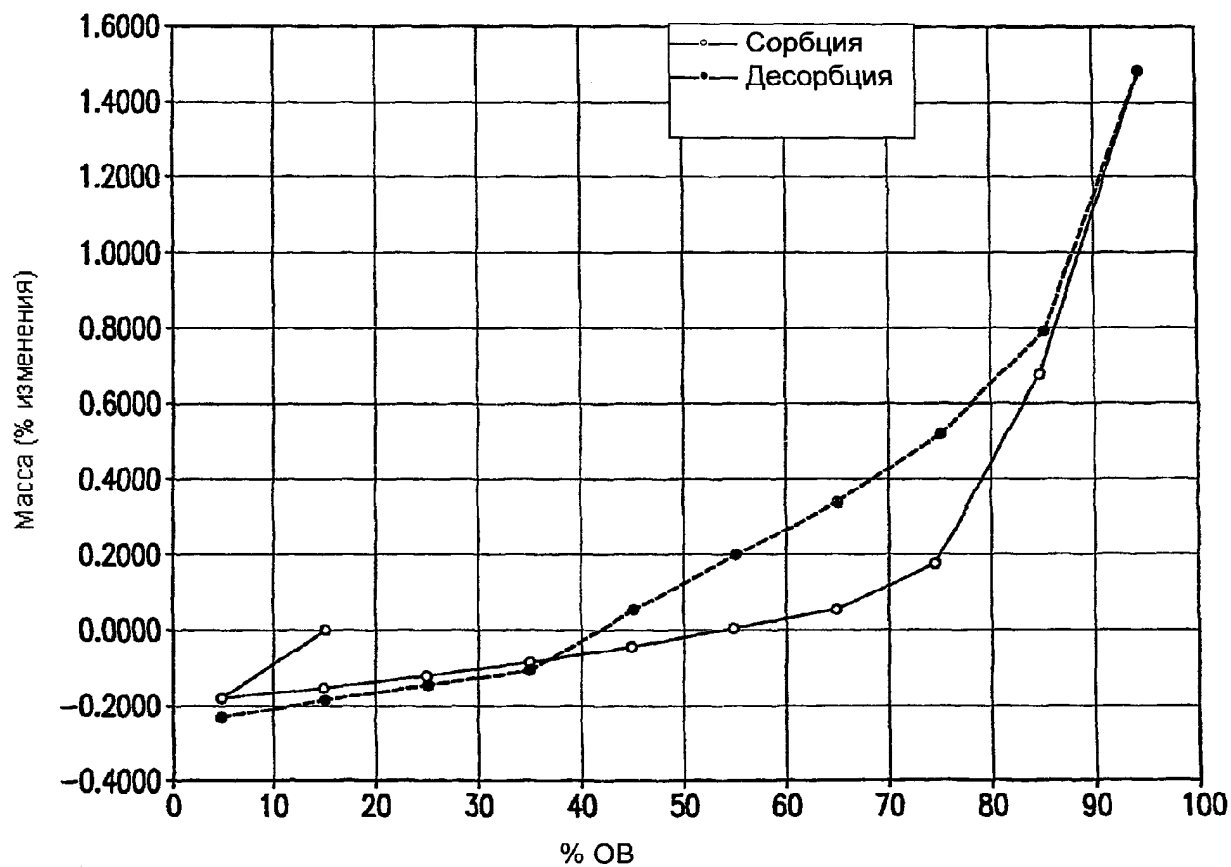
**Фиг. 12**

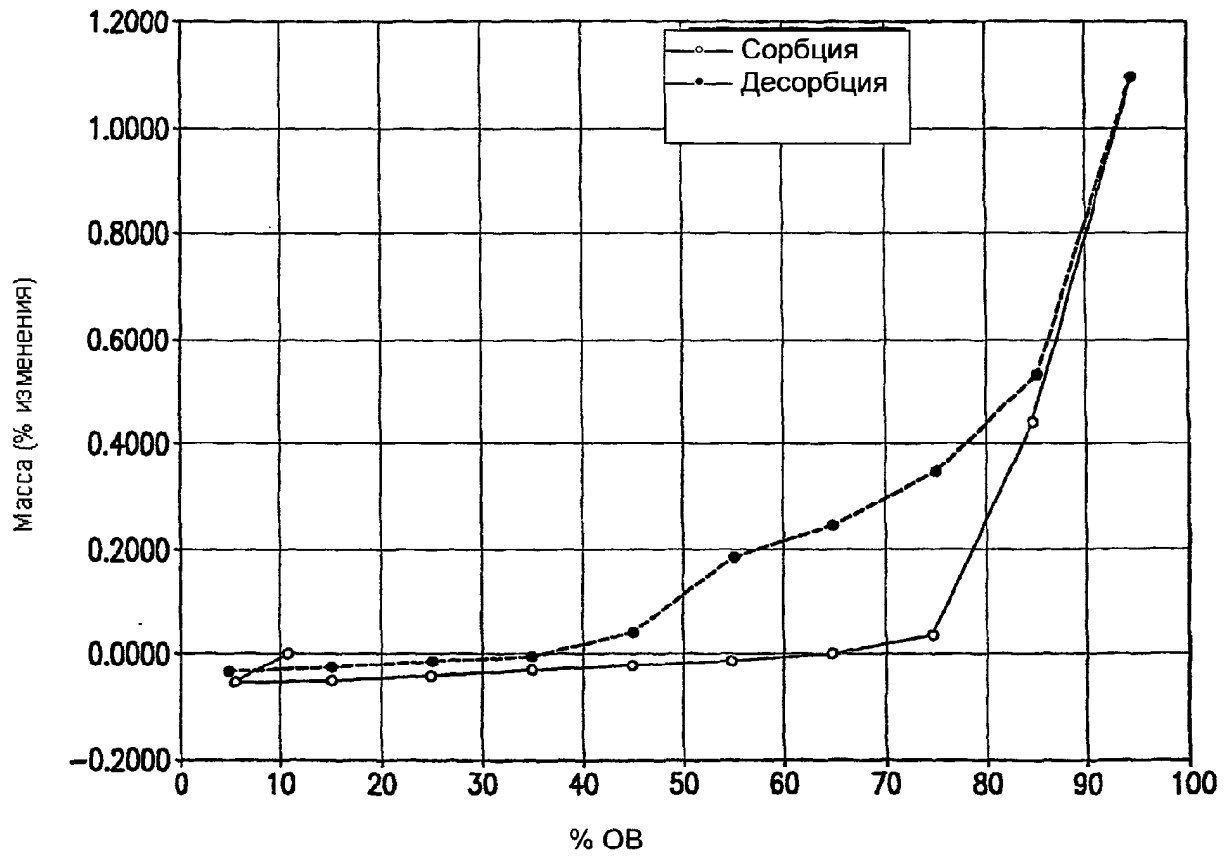


**Фиг. 13**  
**ТГА**

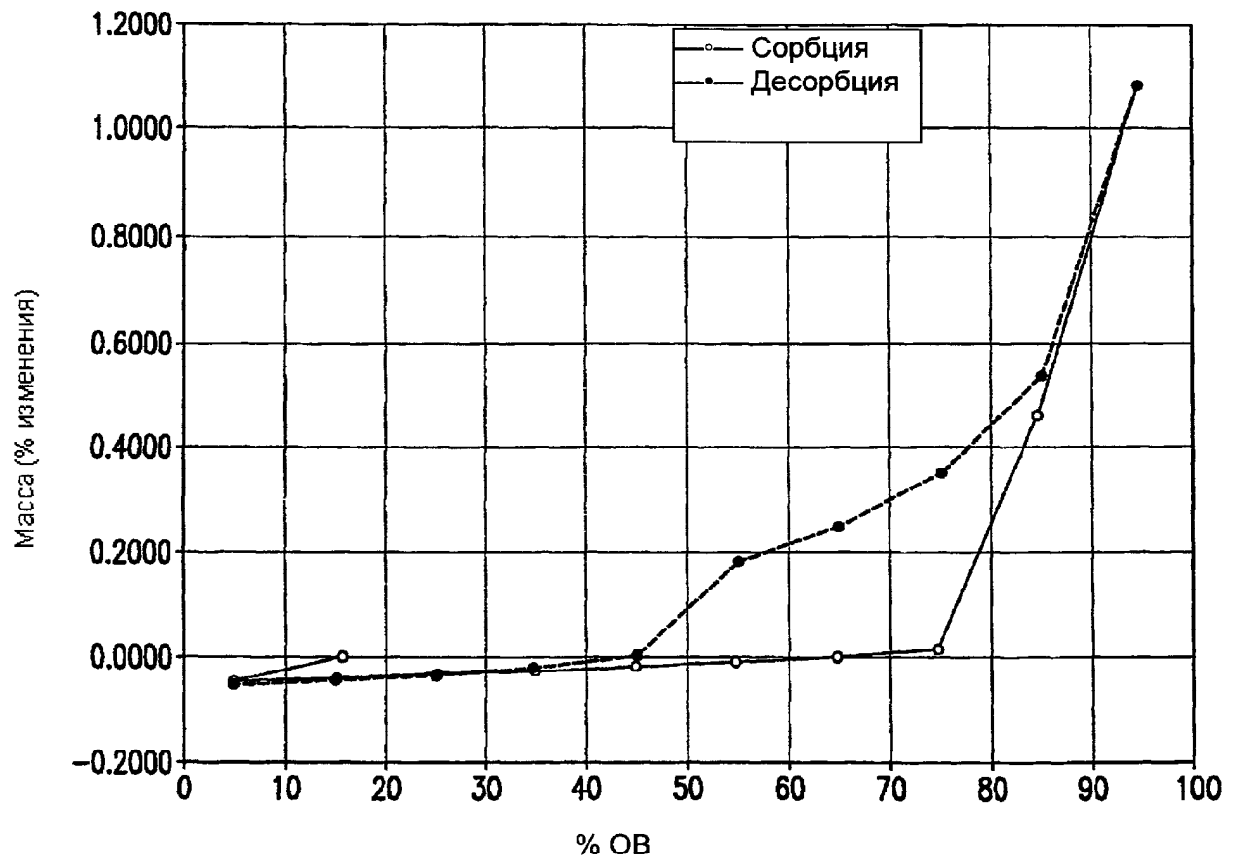


**Фиг. 14**

**Фиг. 15****Фиг. 16**

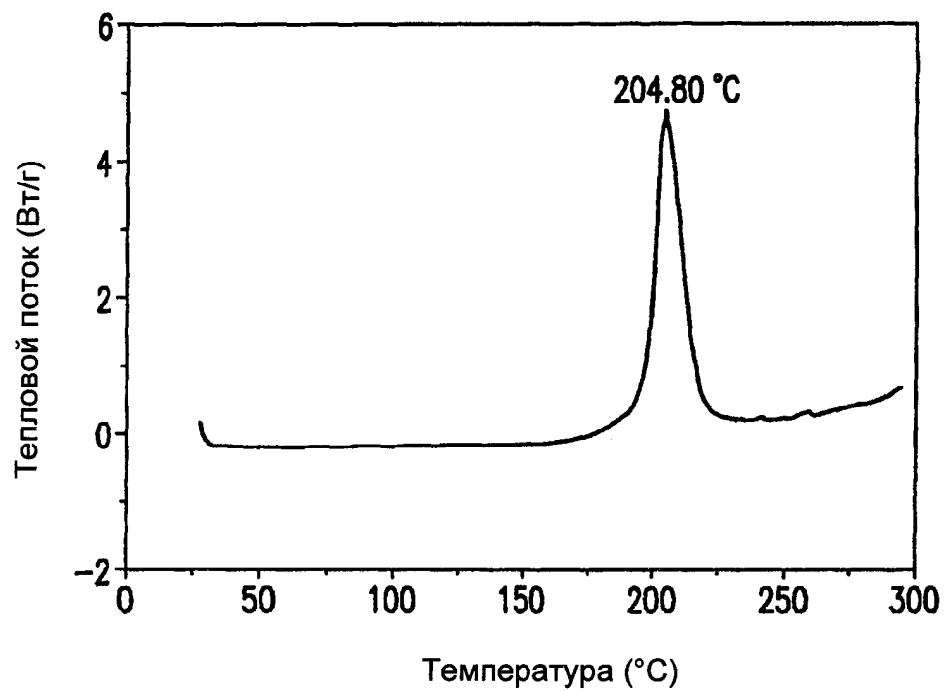


Фиг. 17



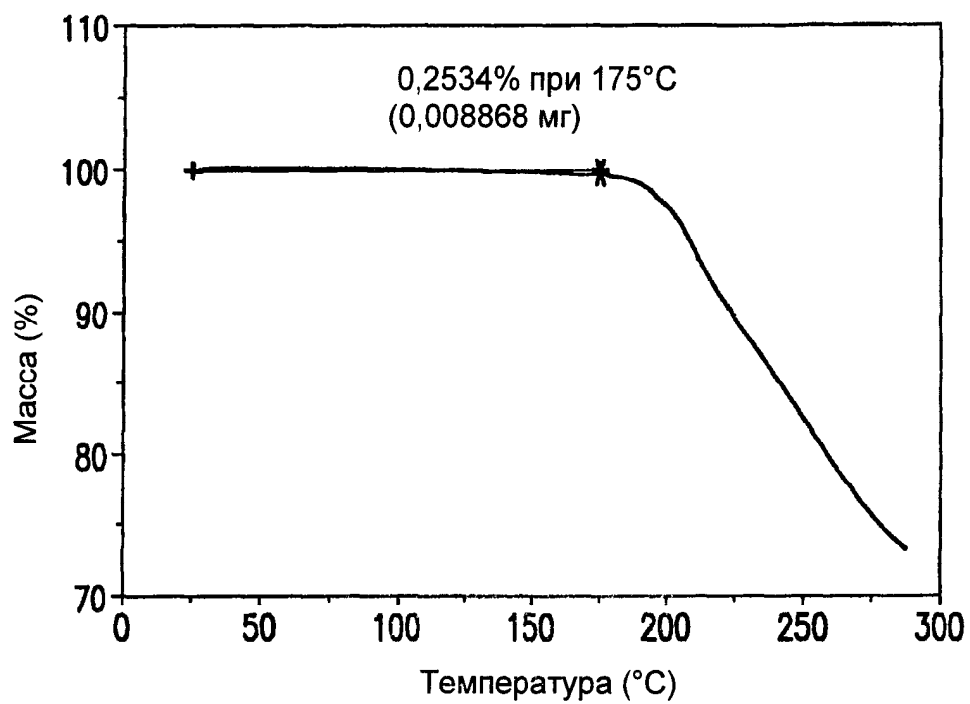
Фиг. 18

ДСК

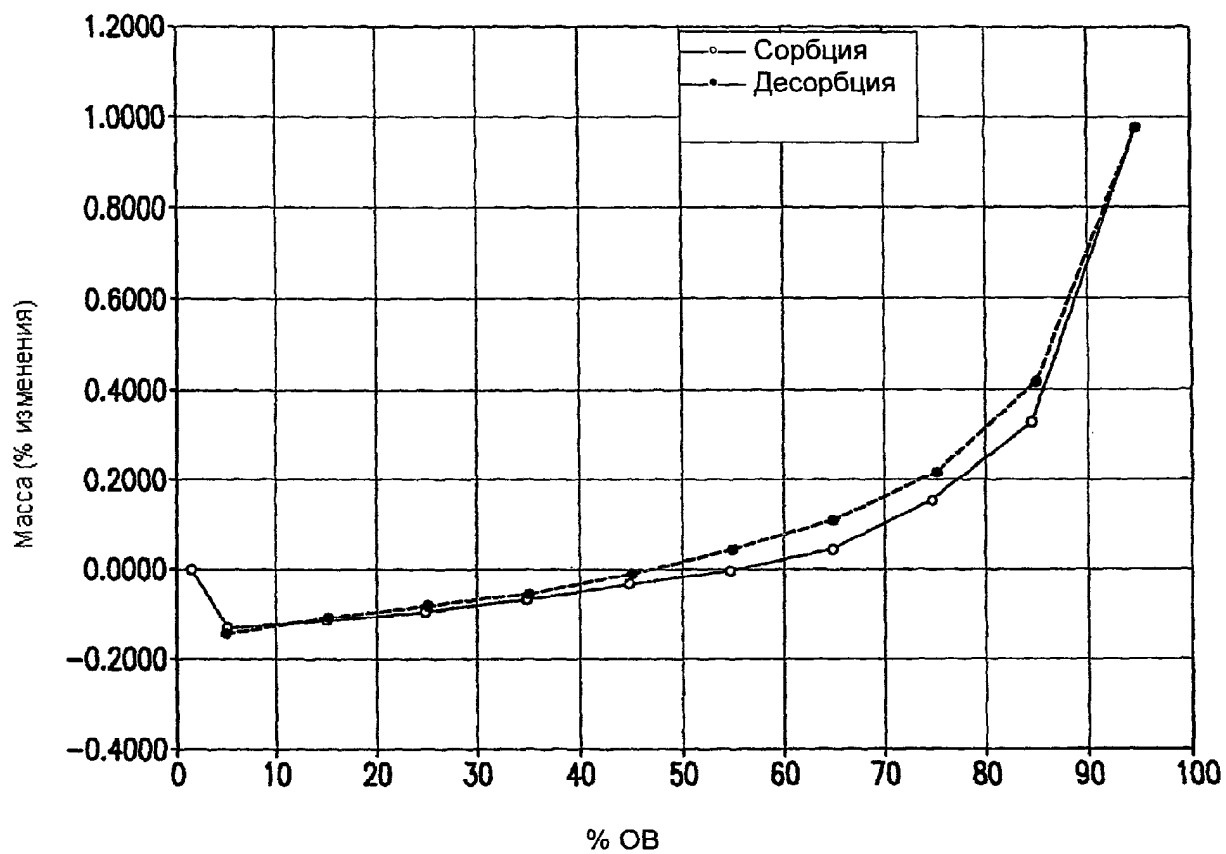


Фиг. 19

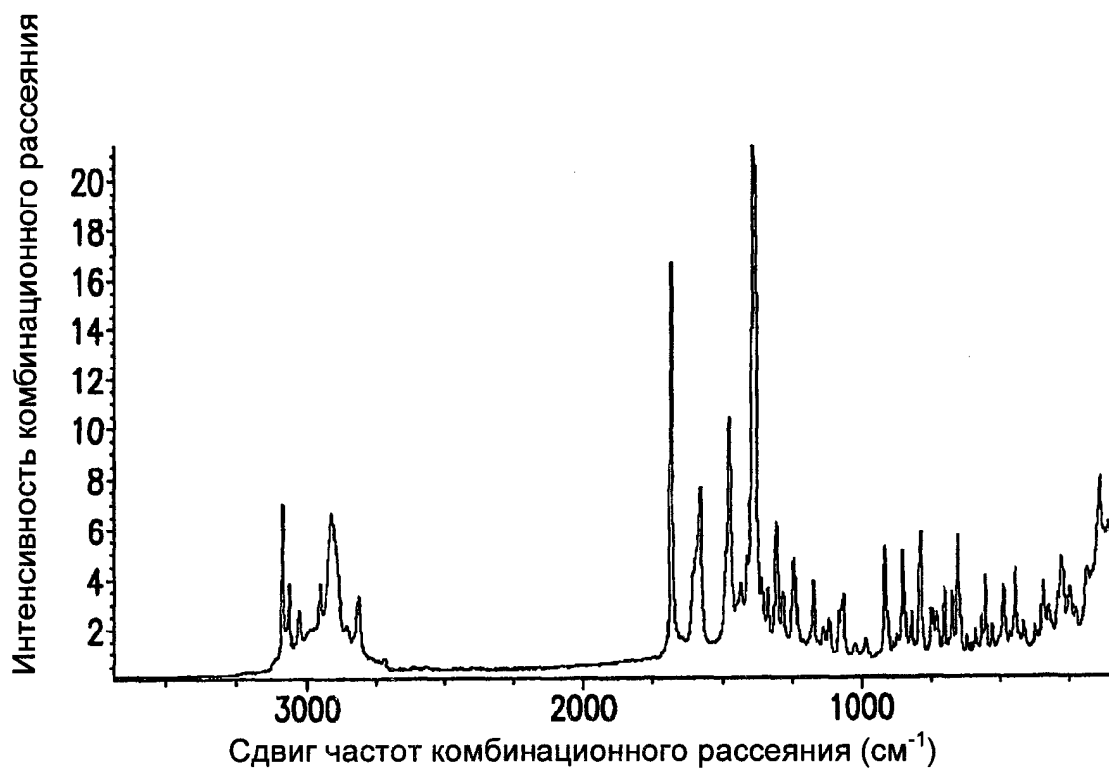
ТГА



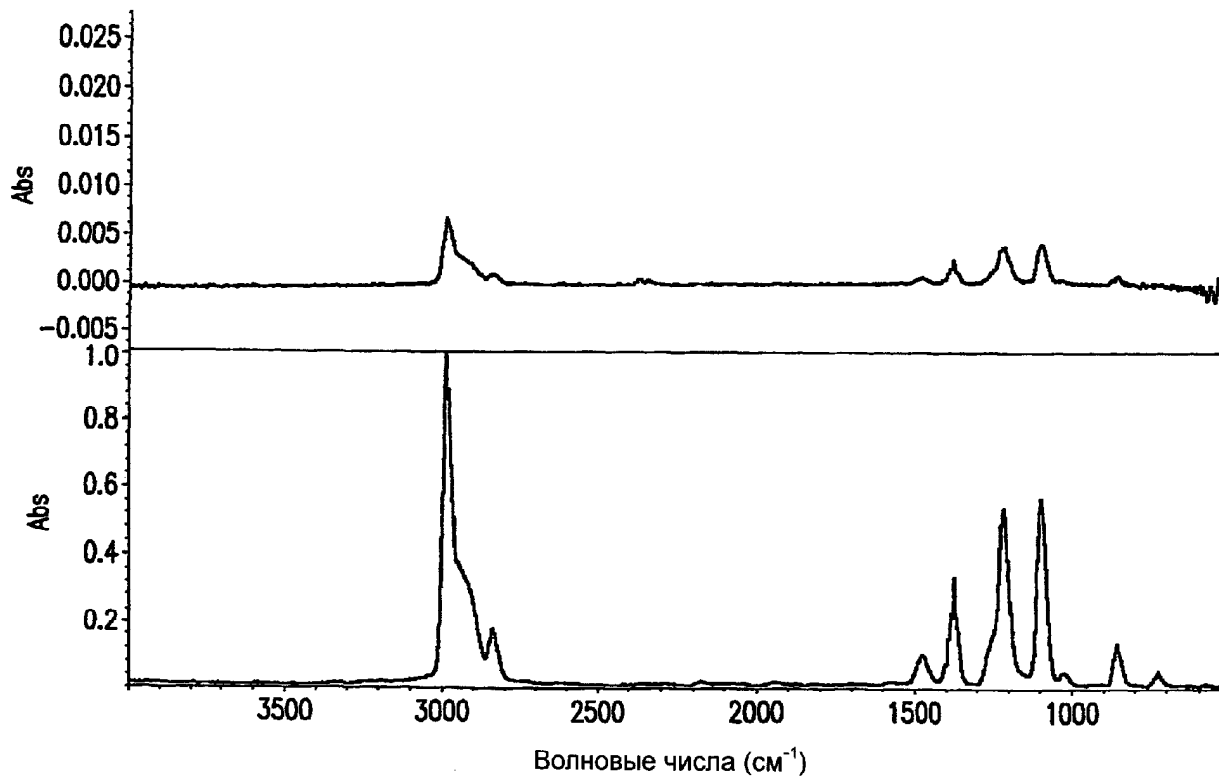
Фиг. 20



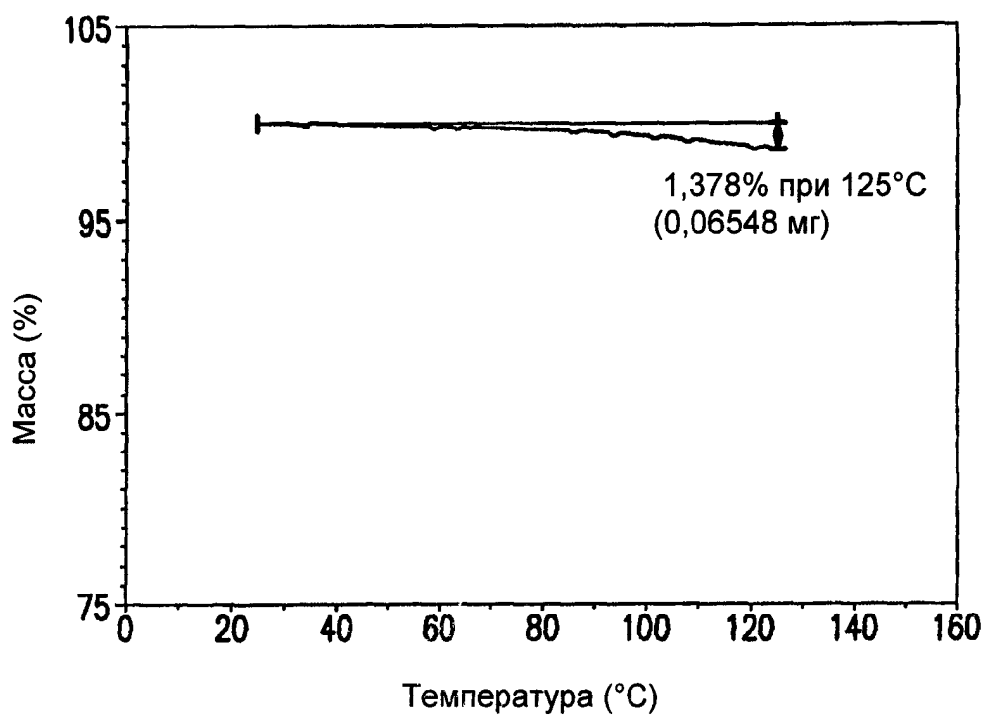
Фиг. 21



Фиг. 22

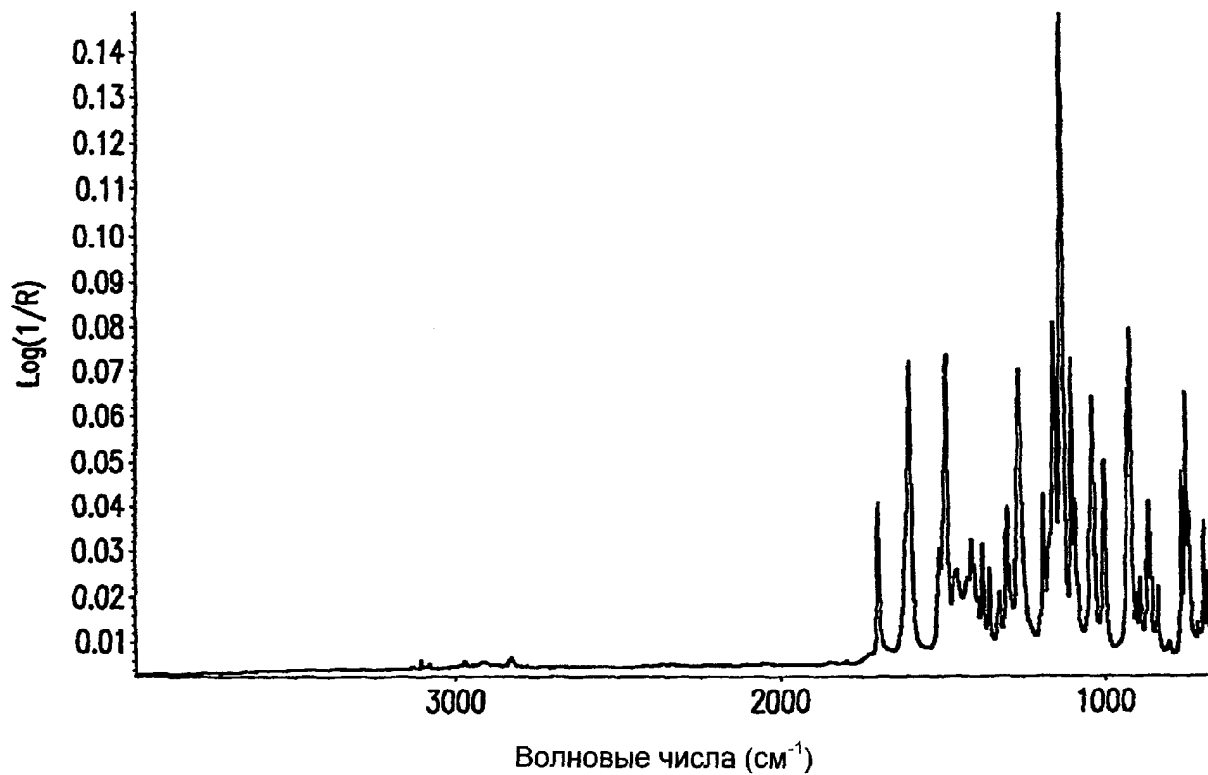


**Фиг. 23**  
**ТГА**

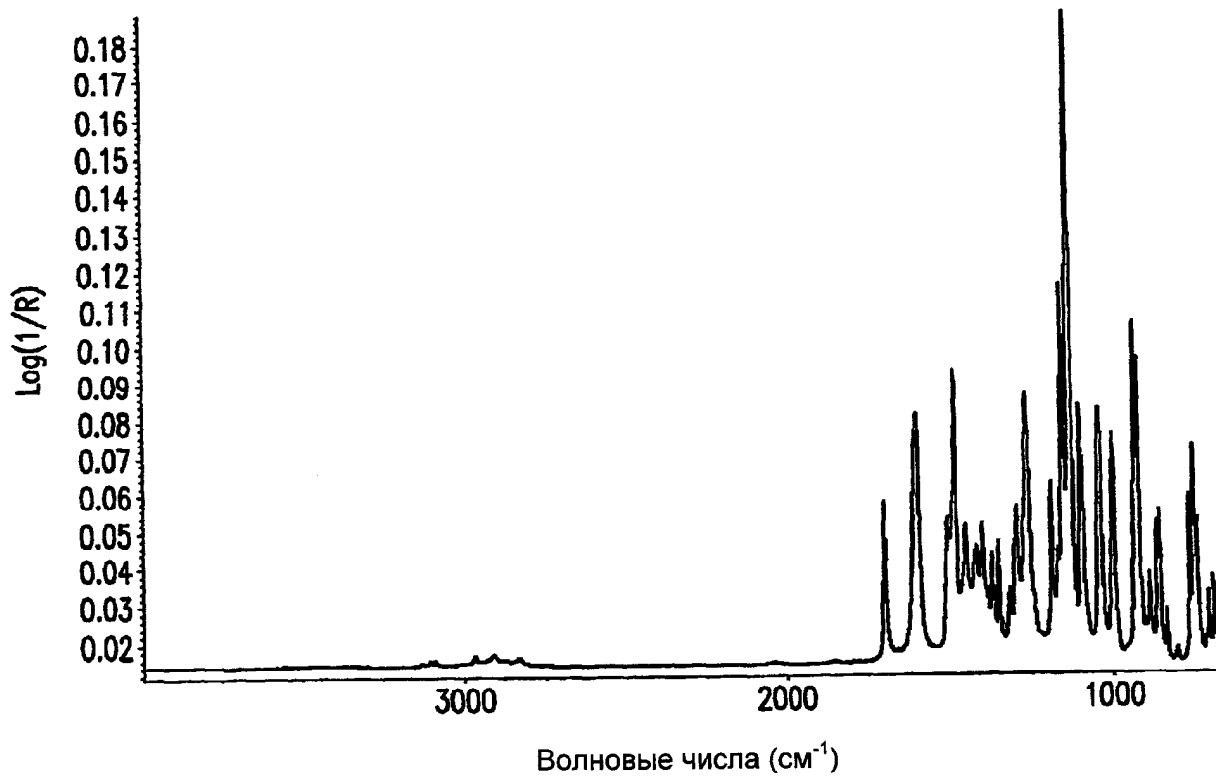


**Фиг. 24**

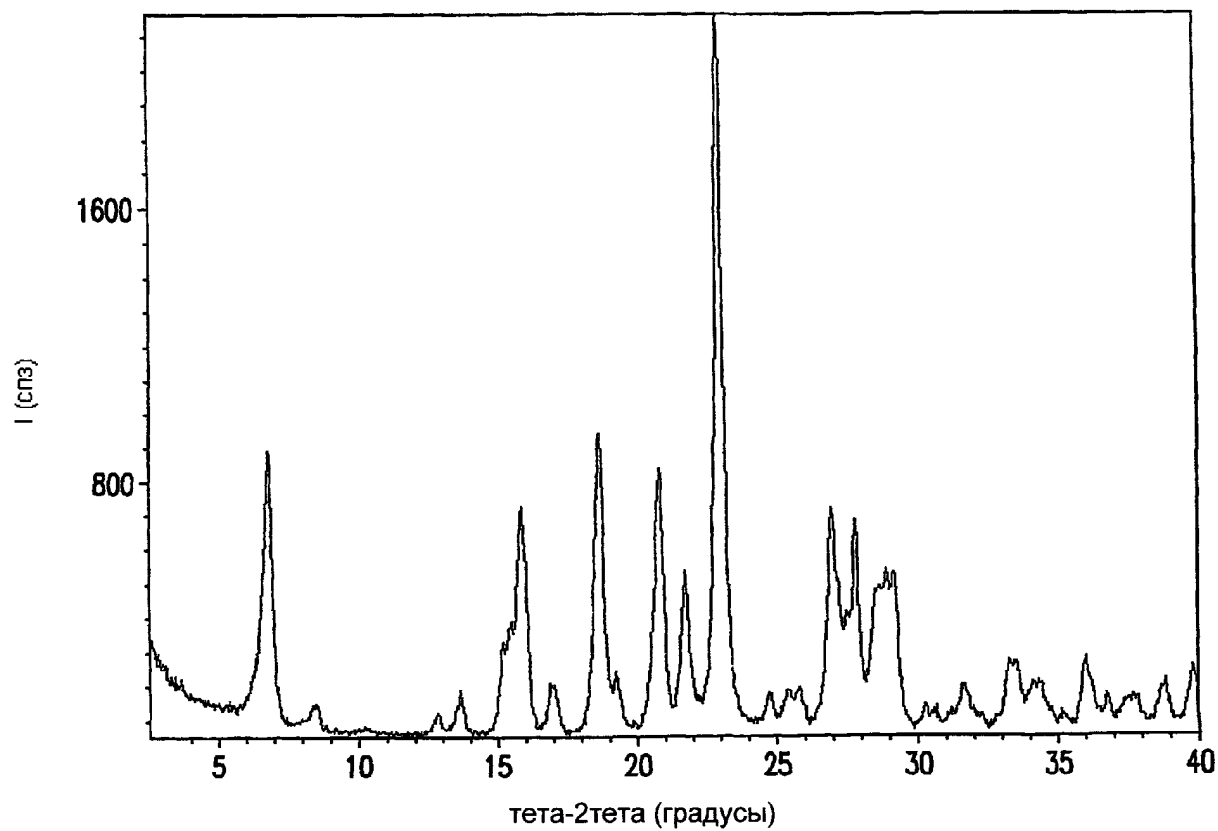




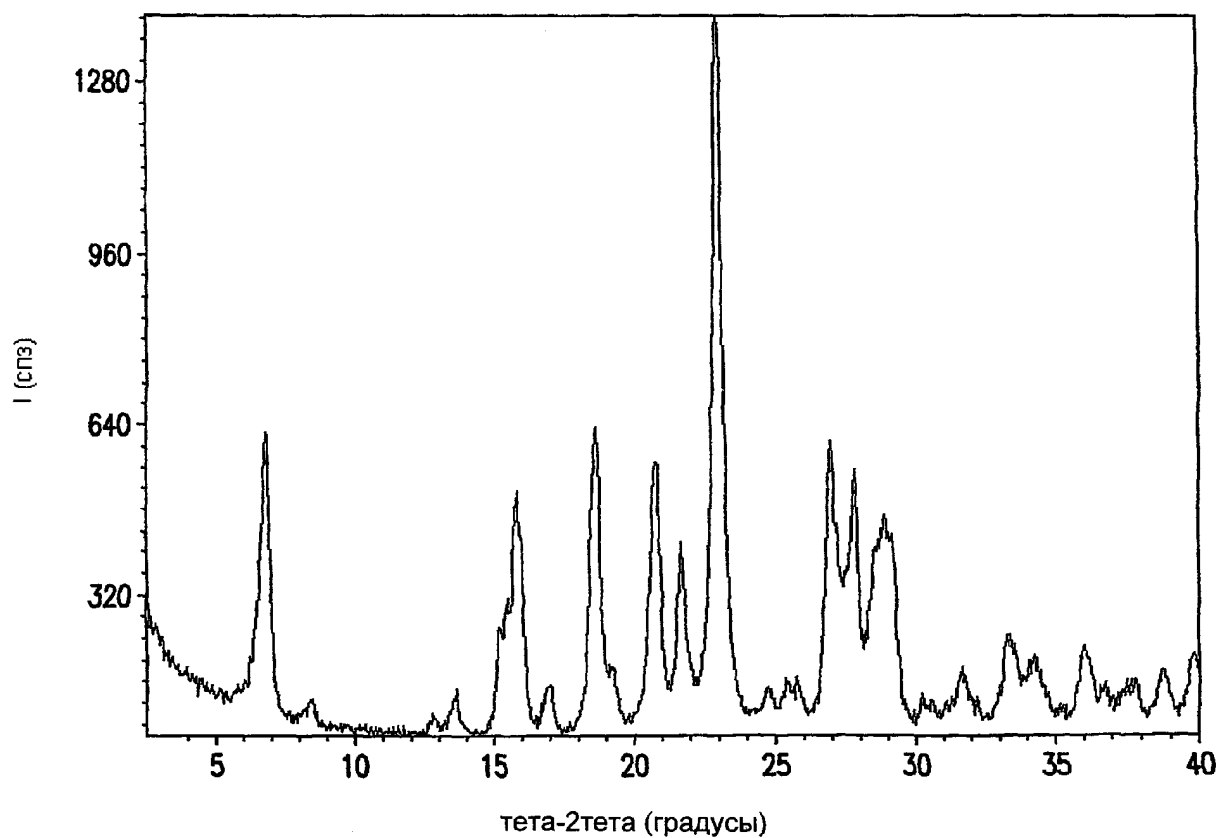
Фиг. 25



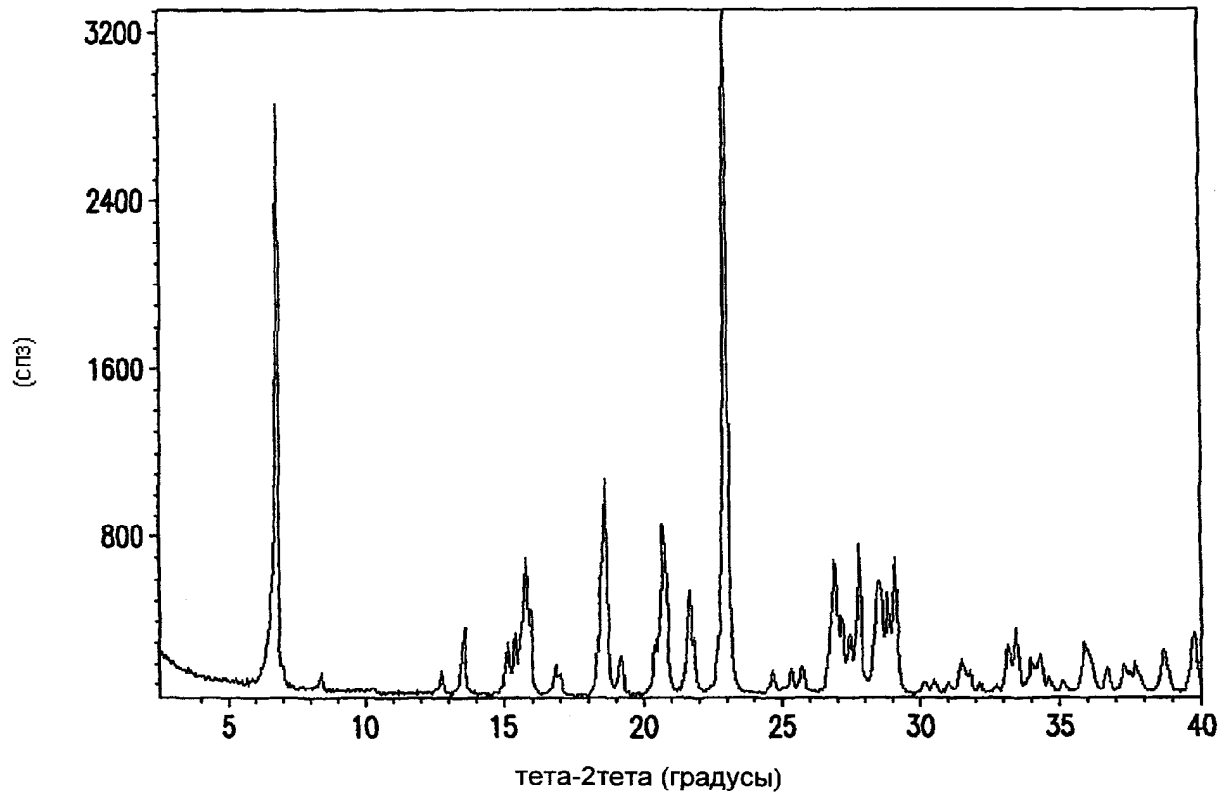
Фиг. 26



**Фиг. 27**

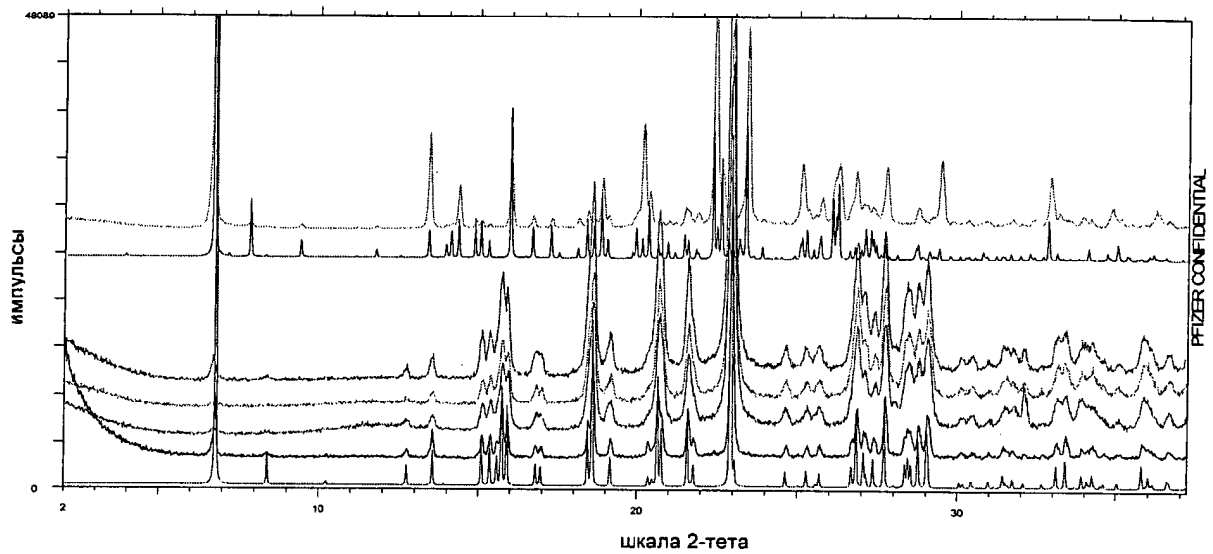


**Фиг. 28**

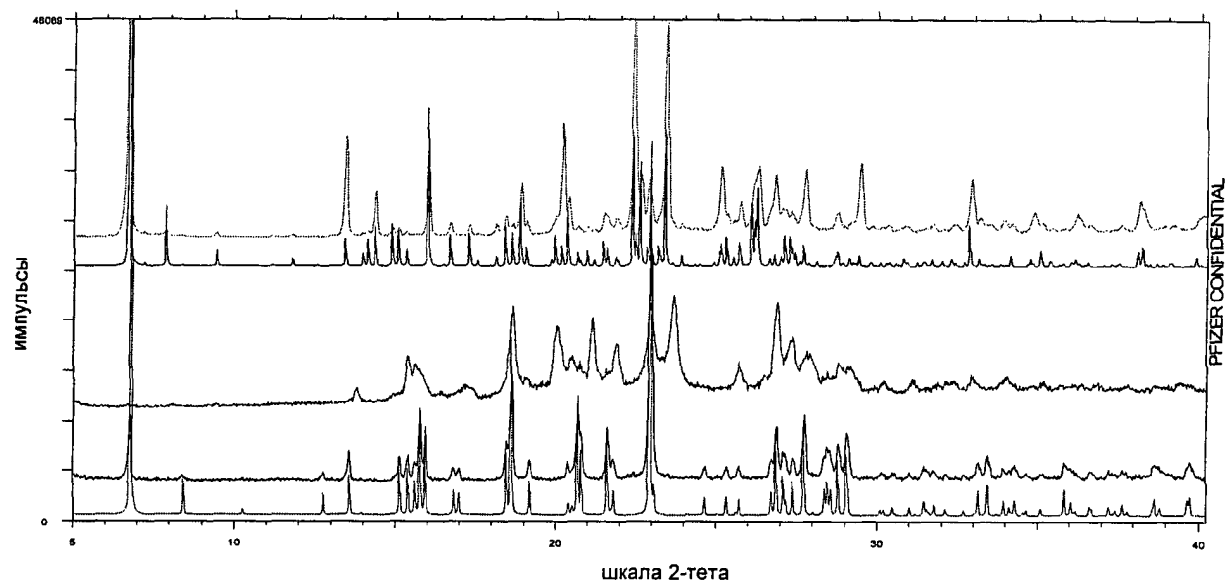


**Фиг. 29**

MATERIAL SCIENCES GROUP, PFIZER GLOBAL R & D. PXRD - BRUKER D4



**ФИГ. 30**



PFIZER CONFIDENTIAL

ФИГ. 31