

2 5 1 9 1 6 1 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2 519 161 (13) C2

(51) МПК  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/4965 (2006.01)  
A61K 31/5575 (2006.01)  
A61K 31/5578 (2006.01)  
A61P 9/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011109084/15, 12.08.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
12.08.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.08.2008 IB PCT/IB2008/053252

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2012 Бюл. № 26

(45) Опубликовано: 10.06.2014 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO02/053557 A1 11.07.2002.  
US7205302 B2 17.04.2007. WO2004/017993 A1  
04.03.2004. McLAUGHLIN VV et al.  
Randomized study of adding inhaled iloprost  
to existing bosentan in pulmonary arterial  
hypertension. Am.J.Respir.Crit. Care Med. 2006  
Dec 1;174(11):1257-63 [on line] [Найдено из  
базы данных PubMed PMID: 16946127]  
[найдено 11.03.2013]. HOEPER M.M. (см.  
прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.03.2011

(86) Заявка РСТ:  
IB 2009/053553 (12.08.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/018549 (18.02.2010)

Адрес для переписки:  
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,  
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):  
Мартин КЛОЗЕЛЬ (CH)

(73) Патентообладатель(и):  
АКТЕЛИОН ФАРМАСЮТИКЛЗ ЛТД  
(CH)

R U 2 5 1 9 1 6 1 C 2

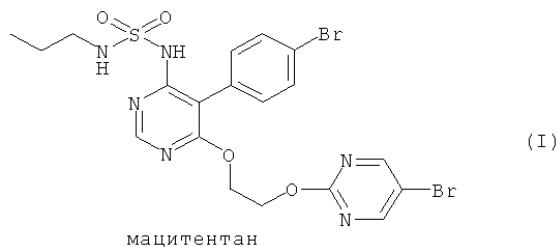
(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ МАЦИТЕНТАН

(57) Реферат:

(57) Предложены: продукт для лечения  
легочной артериальной гипертензии, содержащий  
мацитентан или его фармацевтически приемлемую  
соль в сочес-тании с агонистом простациклинового  
рецептора (IP), выбранным из илопроста,  
берапроста, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)  
(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)  
ацетамида, {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)

(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты  
или их фармацевтически приемлемой соли  
(варианты), фармацевтическая композиция того  
же назначения и состава действующих агентов.  
Также предложено применение мацитентана или  
его соли в сочетании с вышеуказанным агонистом  
для изготовления лекарственного средства для  
лечения легочной артериальной гипертензии.

Показан синергизм действия (удвоение эффекта) заявленных сочетаний. 4 н. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 1 пр.



(56) (продолжение):

et al. New treatments for pulmonary arterial hypertension. Am.J.Respir.Crit.Care Med. 2002 vol.165 p.p.1209-1216 § Prostaglandins. MOTTE S. et al. Endothelin receptor antagonists. Pharmacol.Ther.2006 Jun;110(3):386-414 Реферат [on line] [Найдено из базы данных PubMed PMID: 16219361] [найдено 12.03.2013].WO2008/026156A206.03.2008.WO2005/030187A207.04.2005.ЭНЦИКЛОПЕДИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ МЕДИЦИНСКИХ ТЕРМИНОВ М., Медицина 2001 с.742 статья &laquo; синергизм&gt; МАРТЫНЮК Т.В. и др. Современные подходы к лечению пациентов с легочной гипертензией в свете рекомендаций Европейского Общества кардиологов. Consilium medicum Том 07//



(51) Int. Cl.  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/4965* (2006.01)  
*A61K 31/5575* (2006.01)  
*A61K 31/5578* (2006.01)  
*A61P 9/02* (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011109084/15, 12.08.2009

(24) Effective date for property rights:  
12.08.2009

Priority:

(30) Convention priority:  
13.08.2008 IB PCT/IB2008/053252

(43) Application published: 20.09.2012 Bull. № 26

(45) Date of publication: 10.06.2014 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 14.03.2011

(86) PCT application:  
IB 2009/053553 (12.08.2009)

(87) PCT publication:  
WO 2010/018549 (18.02.2010)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,  
sektsija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"

(72) Inventor(s):  
Martin KLOZEL' (CH)

(73) Proprietor(s):  
AKTELION FARMASJUTIKLZ LTD (CH)

R U 2 5 1 9 1 6 1 C 2

## (54) THERAPEUTIC COMPOSITIONS CONTAINING MACITENTAN

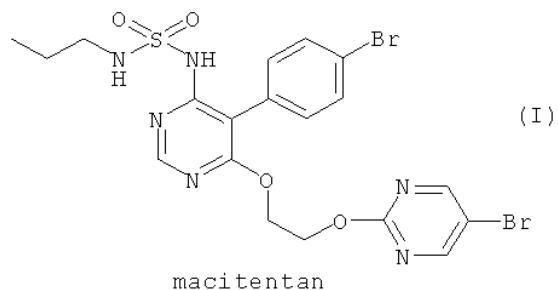
## (57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: there are presented: a product for treating pulmonary arterial hypertension containing macitentan or its pharmaceutically acceptable salt in a combination with a prostacyclin receptor (IP) agonist specified in iloprost, beraprost, 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulphonyl)acetamide, {4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acetic acid or their pharmaceutically acceptable salt (versions), a pharmaceutical composition for the same application and formulation of the active agents. What is also presented is using macitentan or its salt in a combination with the above agonist for preparing the therapeutic agent for

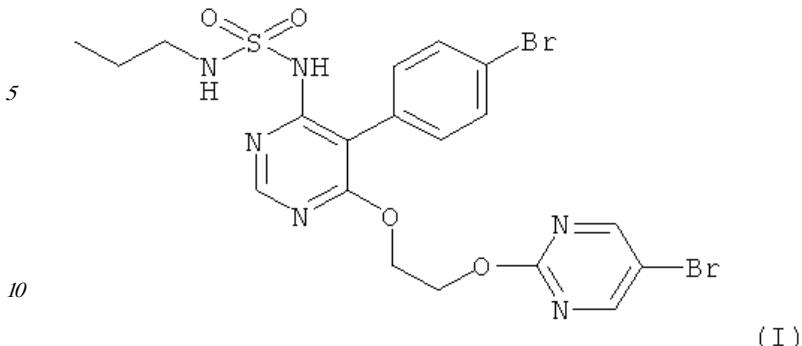
treating pulmonary arterial hypertension.

EFFECT: what is shown is synergic action (double effect) of the declared combinations



10 cl, 1 tbl, 1 ex

Настоящее изобретение относится к продукту, содержащему мацитентан, т.е. соединение, отвечающее нижеследующей формуле (I)



или фармацевтически приемлемую соль данного соединения, в сочетании с хотя бы одним соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемой солью, равно как и к терапевтическому применению данного продукта, совместно, по отдельности или в продолжение периода времени, в лечении заболевания, в котором принимает участие эндотелин.

20 В международной заявке на изобретение WO 02/053557 описаны антагонисты эндотелинового рецептора, включая соединение формулы (I), и применение таковых антагонистов эндотелинового рецептора в лечении различных заболеваний, в которых принимает участие эндотелин (сред прочего, сердечная недостаточность, стенокардия, легочная и системная гипертензия и эректильная дисфункция).

Соединения, обладающие агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), описаны в следующих заслуживающих отдельного внимания патентных публикациях:

в патенте США US 4683330 описано соединение трепростинил и его соли и аналоги, в патенте США US 4539333 описан эпопростенол натрия, в патенте США US 4692464 описано соединение илопрост и его соли и аналоги, в патенте США US 4474802 описано соединение берапрост и его соли и аналоги, в патенте США US 7205302 описаны, среди прочего, производные 5,6-дифенилпиразина, обладающие агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), и их соли и аналоги, в частности соединения, известные под кодовыми названиями MRE-269 и NS-304 (K. Kuwano и др., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2007), 322 (3), 1181-1188).

<sup>35</sup> Кроме того, в международной заявке на изобретение WO 2004/017993 описано применение антагониста эндотелинового рецептора босентана совместно с агонистом простациклинового рецептора эпопростенолом натрия для лечения легочной артериальной гипертензии.

Как недавно обнаружил заявитель, сочетание мацитентана с соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), обеспечивает сильный синергетический эффект при лечении заболеваний, в которых принимает участие эндотелин. Помимо этого ожидается снижение возможных побочных эффектов, связанных с соединениями, обладающими агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP) (например, гиперемия или системная гипертензия).

Таким образом, в первом варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является продукт, содержащий мацитентан или его фармацевтически приемлемую соль и хотя бы одно (и предпочтительно одно) соединение, обладающие

агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения его объектом является продукт, содержащий мацитентан или его фармацевтически приемлемую соль в

5 сочетании с хотя бы одним (и предпочтительно одним) соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемой солью, для терапевтического применения, совместно, по отдельности или в продолжение периода времени, в лечении заболевания, в котором принимает участие эндотелин.

10 В нижеследующих абзацах приведены определения различных терминов, употребляемых в настоящей заявке на изобретение, которые следует постоянным образом применять на всем протяжении настоящего описания и формулы изобретения, если не приведено иного специально оговоренного определения, расширяющего или сужающего рамки определения.

15 «Мацитентан» является рекомендованным международным непатентованным названием для соединения формулы (I). Вследствие этого данное название будет употребляться для обозначения соединения формулы (I) в настоящей заявке на изобретение.

Термины «совместно» или «совместный», когда они относятся к терапевтическому 20 применению, означают в рамках настоящей заявки, что рассматриваемое терапевтическое применение состоит во введении двух или более активных ингредиентов одинаковым путем и в одно и то же время.

Термины «по отдельности» или «отдельный», когда они относятся к терапевтическому применению, означают в рамках настоящей заявки, что рассматриваемое 25 терапевтическое применение состоит во введении двух или более активных ингредиентов примерно в одно и то же время хотя бы двумя различными путями. Под терапевтическим введением «в продолжение периода времени» в настоящей заявке понимается введение двух или более ингредиентов в разное время, а в частности - способ введения, согласно которому введение одного из активных ингредиентов полностью завершается прежде 30 начала введения другого или других. Подобным образом возможно ввести один из активных ингредиентов за несколько месяцев до введения другого активного ингредиента или ингредиентов. В данном случае одновременного введения не происходит. Другой вариант терапевтического введения в продолжение периода времени состоит во введении в течение длительного времени двух или более активных 35 ингредиентов из комбинации с различными частотами введения для каждого из активных ингредиентов, причем в некоторые моменты времени имеет место одновременное введение всех активных ингредиентов комбинации, а в некоторые другие моменты времени может быть введена только часть активных ингредиентов комбинации (например, в случае комбинации мацитентана с NS-304 терапевтическое введение в 40 течение периода времени может быть осуществлено таким образом, что мацитентан будет вводиться один раз в сутки, тогда как NS-304 будет вводиться дважды в сутки).

Под термином «заболевание, в котором принимает участие эндотелин» подразумевается, в частности, гипертензия, легочная гипертензия (включая легочную артериальную гипертензию), диабетическая артериопатия, сердечная недостаточность, 45 эректильная дисфункция, стенокардия или фиброз легких.

Под термином «соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP)» подразумевается соединение, которое при «исследовании на определение концентрации, обеспечивающей пятидесятипроцентный

эффект (EC<sub>50</sub>) в качестве агониста простатиклинового рецептора (IP)», описанном в настоящей заявке, демонстрирует величину EC<sub>50</sub>, равную 500 нМ или меньшую.

Конкретные примеры соединений, обладающих агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), включают трепростинил и его фармацевтически приемлемые соли, эпопростенол и его фармацевтически приемлемые соли, илопрост и его фармацевтически приемлемые соли, берапрост и его фармацевтически приемлемые соли, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид (NS-304) и его фармацевтически приемлемые соли, а также {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси} уксусную кислоту (MRE-269) и ее фармацевтически приемлемые соли.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к нетоксичным аддитивным солям с неорганическими и органическими кислотами и/или основаниями. В качестве ссылки можно упомянуть работу «Выбор солей для основных лекарств», Int. J.Pharm. (1986), 33, 201-217.

Помимо упомянутого, всякую ссылку на мацитентан или на соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), следует понимать как равно относящуюся и к их фармацевтически приемлемым солям, если это уместно и целесообразно.

Предпочтительно, продукт согласно настоящему изобретению имеет ту особенность, что мацитентан и соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), предназначены для терапевтического применения, осуществляемого совместно или в продолжение периода времени.

Согласно одному из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, мацитентан и соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), предназначены для совместного введения.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, мацитентан и соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), предназначены для введения в продолжение периода времени.

Предполагаемый период времени для терапевтического применения продукта согласно настоящему изобретению составляет не менее одной недели, а предпочтительно - не менее одного или нескольких месяцев (например, шесть месяцев). Этот период времени может также составлять всю жизнь получающего продукт пациента. Согласно одному из конкретных вариантов введения согласно настоящему изобретению, введение мацитентана будет чередоваться с введением соединения, обладающего агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), а интервал между их введением не будет превышать двух или трех суток (а наиболее предпочтительно - не будет превышать одних суток). Согласно другому конкретному варианту введения согласно настоящему изобретению, в случае сочетания мацитентана с NS-304 терапевтическое введение в продолжение периода времени может осуществляться таким образом, что мацитентан будет вводиться один раз в сутки, тогда как NS-304 будет вводиться дважды в сутки.

Предпочтительно, соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простатиклинового рецептора (IP), выбирают из 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамида (NS-304) и его фармацевтически приемлемых солей и {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси} уксусной кислоты (MRE-269) и ее фармацевтически приемлемых солей.

Согласно одному из наиболее предпочтительных вариантов осуществления настоящего

изобретения, соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), является 2-{4-[5,6-дифенилпиразин-2-ил](изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид (NS-304) или его фармацевтически приемлемой солью.

5 Путь введения макитентана и путь введения соединения, обладающего агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), предпочтительно совпадают. В частности, типичным путем введения как макитентана, так и соединения, обладающего агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), будет пероральный путь.

10 Хотя точные дозы вводимого продукта согласно настоящему изобретению должны будут определяться лечащим врачом, ожидается, что доза, составляющая от 0,05 до 2 мг (и предпочтительно от 0,1 до 1 мг) макитентана на килограмм массы тела пациента в сутки, окажется подходящей. Аналогично, ожидается, что доза, составляющая от 0,5 до 30 мкг (и предпочтительно от 1,5 до 15 мкг) соединения, обладающего

15 агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), на килограмм массы тела пациента, вводимая дважды в сутки, окажется подходящей.

Предпочтительно, заболевание, предполагаемое к лечению продуктом согласно настоящему изобретению, будет выбрано из гипертензии, легочной гипертензии, диабетической артериопатии, сердечной недостаточности, эректильной дисфункции, 20 стенокардии и фиброза легких. Более предпочтительно, заболевание, предполагаемое к лечению продуктом согласно настоящему изобретению, будет выбрано из гипертензии и легочной гипертензии. В частности, заболевание, предполагаемое к лечению продуктом согласно настоящему изобретению, будет являться легочной гипертензией (и, в особенности, легочной артериальной гипертензией).

25 Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующих агентов макитентан или фармацевтически приемлемую соль данного соединения в сочетании с хотя бы одним (и предпочтительно одним) соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или с его фармацевтически приемлемой солью, а 30 также хотя бы одним наполнителем.

Объектом настоящего изобретения также является применение макитентана или фармацевтически приемлемой соли данного соединения в сочетании с хотя бы одним (и предпочтительно одним) соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или с его фармацевтически приемлемой 35 солью для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания, в котором принимает участие эндотелин.

Кроме того, предпочтения, указанные для продукта согласно настоящему изобретению, будут, безусловно, применимы, с соответствующими изменениями, к фармацевтическим композициям и применению согласно настоящему изобретению.

40 Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в нижеследующих примерах, служащих для иллюстрации настоящего изобретения в больших подробностях, не ограничивая при этом его объем каким-либо образом.

### Примеры

Для иллюстрации полезности настоящего изобретения сочетание макитентана, 45 вводимого перорально в дозировке 10 мг/кг в сутки, с NS-304, вводимым перорально в дозировке 1 мг/кг дважды в сутки, может быть изучено на двух различных моделях гипертензии, а именно модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии на крысах и модели самопроизвольной гипертензии на крысах. Другие сочетания могут,

конечно, быть испытаны аналогичным образом. Методики, которые могут быть задействованы, более подробно описаны в приведенном ниже разделе под названием «Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению».

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению

5 Экспериментальные методы

Для выявления фармакологических свойств соединений по настоящему изобретению могут быть задействованы нижеописываемые экспериментальные методы.

Монокроталиновая модель легочной гипертензии у крыс

Самцов крыс линии Вистар приобретают у компании Harlan (Нидерланды) и содержат 10 в условиях согласно местным правилам (ветеринарная администрация кантона Базель-Ландшафт). Всех крыс помещают в условия с контролем климата, циклом светлого и темного времени 12:12 часов и свободным доступом к пище и воде. Под наркозом, осуществляя посредством ингаляции 2,5% изофлурана (в смеси 70% O<sub>2</sub>+30% N<sub>2</sub>O), имплантируют систему телеметрии. В асептических условиях имплантируют 15 радиочастотный передатчик давления в брюшную полость и вставляют сенсорный катетер в легочную артерию. Передатчик пришивают к брюшным мышцам и зашивают кожу. Плата приемника преобразует радиосигнал в оцифрованный входной сигнал, поступающий в специальный персональный компьютер (Compaq, Deskpro). Измерения кровяного давления в легочной артерии калибруют с помощью входного сигнала от 20 стандарта с давлением внешней среды. Телеметрические устройства приобретают у компании (Сент-Пол, Миннесота, США). Монокроталин (МКТ) (Sigma Chemicals, Сент-Луис, Миссури, США) вводят в виде одной подкожной инъекции (60 мг/кг) в объеме 3 мл/кг, а контрольная группа совпадающих по возрасту крыс получает равный объем физиологического раствора.

25 Вариант 1: оценка хронического эффекта

Животных случайным образом распределяют по экспериментальным группам и начинают введение в течение 24 часов после инъекции МКТ, продолжая его в течение 4 недель. Мацитентан и соединение, обладающее агонистическими свойствами в 30 отношении простациклинового рецептора (IP), вводят пероральным путем. Измеряют влияние мацитентана, соединения, обладающего агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), и их комбинации на кровяное давление 35 в легочной артерии, собирая данные с пятиминутными промежутками. Для каждой крысы рассчитывают средние давления в легочной артерии за час. В конце сбора данных крыс умерщвляют. Удаляют и взвешивают сердце и рассчитывают отношение массы органа (МО) к массе тела (МТ). Правый желудочек (ПЖ) и левый желудочек, а также межжелудочковую перегородку отделяют и взвешивают; соотношение ПЖ/МТ используют в качестве показателя гипертрофии правого желудочка. Чем ниже соотношение ПЖ/МТ, тем сильнее эффект исследуемого средства (средств), приводящий к снижению гипертрофии правого желудочка.

40 Вариант 2: оценка острого эффекта

Через четыре недели после введения МКТ крысы приобретают легочную гипертензию, что позволяет оценить соответствующее влияние единичного перорального введения мацитентана, соединения, обладающего агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), и их комбинации на среднее давление в 45 легочной артерии.

Модель самопроизвольной гипертензии на крысах

Применяют ту же методику, что и в монокроталиновой модели легочной гипертензии на крысах, за тем исключением, что вместо крыс, которым вводят монокроталин,

используют крыс с самопроизвольной гипертензией. Крыс с самопроизвольной гипертензией приобретают у компании Harlan (Нидерланды).

Исследование на определение  $EC_{50}$  агониста простациклинового-рецептора (IP)

Клетки яичников китайского хомячка (CHO), устойчиво экспрессирующие человеческий рецептор IP, культивируют в среде Хэма F-12, содержащей 10% околоплодной телячьей сыворотки в увлажненной атмосфере из 95% воздуха и 5%  $CO_2$  при температуре 37°C. Осуществляют посев клеток с плотностью 1×10 клеток на ячейку в 24-ячеичные планшеты и культивируют в течение 48 часов. После промывания и инкубирования с буфером для анализа в течение 1 часа при температуре 37°C клетки приводят в контакт с различными концентрациями испытуемого соединения в присутствии 3-изобутил-1-метилксантина (ИБМК) (500 мкМ). После удаления надосадочного раствора останавливают взаимодействие посредством добавления 0,2 М хлорной кислоты. Налипшие клетки замораживают в течение 2 часов при температуре -80°C и размораживают с целью выделения внутриклеточного циклического 15 аденоzinмонофосфата (цАМФ). Надосадочные растворы собирают в пробирки, нейтрализуют с помощью 2М раствора  $KHCO_3$ , после чего центрифугируют при 14000g в течение 10 минут при температуре 4°C с целью получения проб для измерения уровней цАМФ с помощью системы для иммуноферментного анализа. Содержание белка в 20 клеточных остатках, налипших на культуральные планшеты, измеряют после солюбилизации в 1 н. растворе NaOH. Уровни цАМФ выражают как количество пикомолей цАМФ на миллиграмм белка. Величины  $EC_{50}$  находят с помощью нелинейного регрессионного анализа кривых концентрация-отклик, определяя их как отрицательный логарифм концентрации испытуемого соединения, обеспечивающей 25 отклик, составляющий половину от максимального наблюдаемого эффекта.

Экспериментальные результаты

Пример 1: острый эффект макитентана, NS-304 и их комбинации в отношении среднего давления в легочной артерии у крыс, подвергнутых введению монокроталина

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар с легочной гипертензией,

30 которым вводили монокроталин согласно монокроталиновой модели, как она описана в подразделе «Монокроталиновая модель легочной гипертензии у крыс» раздела «Экспериментальные методы».

По прошествии от 25 до 30 суток после введения монокроталина образовывали и исследовали четыре группы по шесть крыс:

- 35 - первой группе не вводили ни макитентан, ни NS-304 (контрольная группа);  
 - второй группе вводили только макитентан (10 мг/кг перорально);  
 - третьей группе вводили только NS-304 (30 мг/кг перорально);  
 - четвертой группе вводили комбинацию макитентана (10 мг/кг перорально) и NS-304 (30 мг/кг перорально).

40 Измеряли среднее давление в легочной артерии в зависимости от времени.

Зависимость между средним давлением в легочной артерии и временем изображали в виде графика. Площадь под кривой (ППК) рассчитывали для каждой группы крыс после перорального введения соответствующего препарата (препараторов) (наблюдается положительная площадь, если среднее кровяное давление в легочной артерии

45 повышается, и отрицательная площадь, если среднее кровяное давление в легочной артерии понижается). Полученные таким образом результаты представлены в нижеследующей таблице 1.

Таблица 1

Группа крыс [вводимые препараты]	ППК
Группа 1 [контроль: ничего не вводилось]	106±134
Группа 2 [введение макитентана (10 мг/кг перорально)]	-381±147
Группа 3 [введение NS-304 (30 мг/кг перорально)]	-99±128
Группа 4 [введение макитентана (10 мг/кг перорально) и NS-304 (30 мг/кг перорально)]	-758±164

5 Представленные данные, полученные для монокроталиновой модели легочной артериальной гипертензии, подтверждают синергетический эффект комбинации макитентана и NS-304 при лечении крыс, подвергнутых перед тем введению монокроталина.

10 **Формула изобретения**

1. Продукт для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащий макитентан или фармацевтически приемлемую соль данного соединения в сочетании по крайней мере с одним соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемой солью, в 15 котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из илопроста и его фармацевтически приемлемых солей, берапроста и его фармацевтически приемлемых солей, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамида и его фармацевтически приемлемых солей и 20 {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-уксусной кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей.

2. Продукт по п.1, в котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N- 25 (метилсульфонил)ацетамида и его фармацевтически приемлемых солей и {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей.

3. Продукт по п.2, в котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль является 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

4. Продукт, содержащий макитентан или фармацевтически приемлемую соль данного соединения в сочетании по крайней мере с одним соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемой солью, для терапевтического применения, совместно, по отдельности или в продолжение периода времени, при лечении легочной артериальной гипертензии, в котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из илопроста и его фармацевтически приемлемых солей, берапроста и его фармацевтически приемлемых солей, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамида и его фармацевтически приемлемых солей и {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей.

5. Продукт по п.4, в котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), выбрано из 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамида и его фармацевтически приемлемых солей и {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей.

6. Продукт по п.5, в котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), является 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

- 5 7. Фармацевтическая композиция для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащая в качестве действующих агентов макитентан или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании по крайней мере с одним соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемой солью, а также хотя бы один фармацевтически приемлемый наполнитель, в которой соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из илопроста и его фармацевтически приемлемых солей, берапроста и его фармацевтически приемлемых солей, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамида и его фармацевтически приемлемых солей и {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей.
- 10 8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль является 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамидом или его фармацевтически приемлемой солью.
- 15 9. Применение макитентана или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании по крайней мере с одним соединением, обладающим агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемой солью при изготовлении лекарственного средства для лечения легочной артериальной гипертензии, в котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из илопроста и его фармацевтически приемлемых солей, берапроста и его фармацевтически приемлемых солей, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамида и его фармацевтически приемлемых солей и {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей.

- 20 10. Применение по п.9, в котором соединение, обладающее агонистическими свойствами в отношении простациклинового рецептора (IP), или его фармацевтически приемлемая соль является 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}-N-(метилсульфонил)ацетамидом или его фармацевтически приемлемой солью.