

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043602**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.05**

(51) Int. Cl. **C07D 211/46** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**202293570**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.10.17**

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМОРФНОЙ ФОРМЫ МИГЛУСТАТА N-БУТИЛ-1,5-ДИДЕЗОКСИ-1,5-ИМИНО-D-ГЛЮЦИТА**

---

(31) **2019139708**

(56) **RU-C2-2678085**

(32) **2019.12.04**

**EP-A2-367748**

(33) **RU**

**US-A-5472969**

(43) **2023.02.14**

**SU-A3-917697**

(62) **202092210; 2020.10.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "29  
ФЕВРАЛЯ" (RU)**

(72) Изобретатель:  
**Веретенников Евгений  
Александрович (RU)**

(74) Представитель:  
**Кашина Н.И. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к способу получения аморфной формы миглустата N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, которая может быть применена в медицине при лечении болезни Гоше. В способе получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита восстановительное аминирование (2R,3R,4R,5S)-2-(гидрокси-метил)пиперидин-3,4,5-триола проводят в смеси метанола и уксусной кислоты в присутствии цианоборогидрида натрия, смесь реагентов перемешивают, для выделения целевого продукта реакционную массу прибавляют к смеси ионообменной смолы КУ-2-8 ЧС и дистиллированной воды, полученную суспензию перемешивают до окончания выделения водорода, после чего смолу с сорбированным на ней целевым продуктом отфильтровывают, затем целевой продукт смывают со смолы 5%-ным водным раствором аммиака, затем данный раствор упаривают в вакууме, после чего к остатку добавляют пропанол-2 и повторяют упаривание, полученный сиропобразный остаток обрабатывают смесью дистиллированной воды и пропанола-2 при температуре в пределах 40-50°C, после чего охлаждают до температуры в пределах 20-25°C и оставляют отстаиваться на сутки, затем декантируют верхний слой, а из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах 63-67°C и пониженном давлении получают порошок миглустат аморфный. Технический результат также достигается за счет применения аморфной безводной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита в качестве активного ингредиента для приготовления фармацевтической композиции для лечения болезни Гоше.

---

**B1**

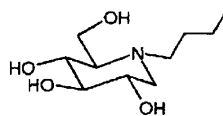
**043602**

**043602**

**B1**

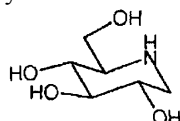
Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к способу получения аморфной формы миглустата N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, которая может быть применена в медицине при лечении болезни Гоше.

N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцит (формула I), также известный как N-бутил-1-дезоксинейримицин или миглустат, является ингибитором гликозилтрансферазы и применяется главным образом в лечении болезни Гоше.



(I)

Синтез азасахаров в качестве аналогов углеводов начался более полувека назад. Первый азасахар представлял собой 1-дезоксинейримицин формулы (II), который был выделен из природных источников, только спустя несколько лет была обнаружена его значительная биологическая активность.



(II)

В ходе исследований, проводимых в отношении биологической активности N-алкилированных производных 1-дезоксинейримицина формулы (II), было обнаружено, что указанные соединения обладают большей активностью, чем 1-дезоксинейримицин, и N-бутильное производное формулы (I) оказалось одним из лучших. Поскольку оно являлось синтетическим производным 1-дезоксинейримицина, первые синтезы миглустата осуществляли путем введения бутильной цепи в 1-дезоксинейримицин формулы (II) или его производные, защищенные с помощью функциональных групп, посредством восстановительного аминирования с использованием бутиральдегида (см., например, US 4639436 и EP 367748).

На протяжении ряда лет сообщалось о различных способах получения 1-дезоксинейримицина, некоторые из которых являлись полностью химическими или биохимическими, при помощи более или менее сложных микроорганизмов, как правило, начиная с Сахаров, таких как глюкоза и рибоза. Вызывающий интерес синтез N-алкилированных производных 1-дезоксинейримицина, включая миглустат, был опубликован Baxter и Reitz в J. Org. Chem. 1994, 59, 3175-3185. В данном синтезе используют один из классических способов получения пиперидина и пирролидина, а именно двойное восстановительное аминирование 1,5-дикарбонильных производных с помощью первичных аминов.

В настоящее время для промышленного производства используют два основных способа получения миглустата - прямым алкилированием (Tom Wennekes et al. в J. Med. Chem. 2010, 53, 2, 689-698) и восстановительным аминированием (Kai Zhao, Gang Zhou, Huifang Nie и Weiping Chen в Organic and Biomolecular Chemistry, 2016, 14, 9466-9471).

В последнее время фармацевтической наукой уделяется большое внимание изучению различных полиморфных форм биологически активных соединений. Это связано прежде всего с двумя важными факторами: растворимостью в водных средах, а, следовательно, биодоступностью и выбором технологии производства фармацевтической композиции.

N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцит формулы (I) во всех его известных на текущий момент формах обладает хорошей растворимостью в воде (более 1000 мг/мл, U.S. National Library of Medicine, Miglustat, URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Miglustat>), поэтому изучению его полиморфизма с этой точки зрения не уделялось должного внимания. Известно, однако, что в большинстве случаев перекристаллизацией из протонных растворителей преимущественным образом образуется форма I (RU 2678085, опубл. 10.02.2016), характеризуется XRPD-спектром, где основные пики (выраженные в  $2\theta^\circ$ ) обнаружены при 9,93, 11,82, 14,46, 15,84, 16,41, 17,76, 17,94, 19,41, 20,01, 20,79, 21,21, 22,14, 22,62, 23,40, 24,75, 26,04 и  $30,27 \pm 0,2^\circ$ .

В то же время кристаллические порошки N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита формулы (I) обладают значительным отрицательным свойством накапливать статическое электричество. Явление электризуемости сыпучих веществ при производстве фармацевтических композиций широко известно. Его отрицательным последствием является плохая статистическая воспроизводимость дозирования активной фармацевтической субстанции, что приводит к возникновению брака по количественному определению основного вещества в готовой лекарственной форме. Существует ряд технологических приемов, которые позволяют убрать или снизить это негативное явление, однако все они приводят либо к прямому удорожанию процесса, либо к увеличению технологических потерь.

Техническая проблема заключается в необходимости разработки новой формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита (миглустата) с полезными свойствами, лишённой вышеописанных недостатков.

Технический результат заключается в получении новой формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, не способной накапливать статическое электричество.

Технический результат достигается тем, что получена аморфная модификация N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, характеризующаяся по меньшей мере одним из признаков (i-iv):

(i) на её порошковой рентгеновской дифрактограмме, соответствующей фиг. 1, наблюдаются два характерных аморфных гало с дифракционными углами ( $2\theta$ )  $5^\circ$  и  $17^\circ$ ;

(ii) её спектр ИК соответствует изображенному на фиг. 2;

(iii) на её  $^1\text{H}$ -ЯМР спектре присутствуют характерные пики  $\delta$ , ppm: 4.71 (м, 3H), 4.14 (т, 1H), 3.71 (м, 1H), 3.54 (м, 1H), 3.20 (м, 1H), 2.90-3.01 (м, 2H), 2.71-2.81 (м, 2H), 2.36 (м, 1H), 1.91 (м, 2H), 1.35 (м, 2H), 1.22 (м, 2H), 0.87 (т, 3H);

(iv) на её  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектре присутствуют характерные пики  $\delta$ , ppm: 79.69, 71.24, 69.90, 67.14, 59.56, 57.40, 52.23, 27.10, 20.64, 14.46.

Технический результат также достигается тем, что в способе получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита восстановительное аминирование (2R,3R,4R,5S)-2-(гидрокси метил)пиперидин-3,4,5-триола проводят в смеси метанола и уксусной кислоты в присутствии цианоборогидрида натрия, смесь реагентов перемешивают, для выделения целевого продукта реакционную массу прибавляют к смеси ионообменной смолы КУ-2-8 ЧС и дистиллированной воды, полученную суспензию перемешивают до окончания выделения водорода, после чего смолу с сорбированным на ней целевым продуктом отфильтровывают, затем целевой продукт смывают со смолы 5%-ным водным раствором аммиака, затем данный раствор упаривают в вакууме, после чего к остатку добавляют пропанол-2 и повторяют упаривание, полученный сиропообразный остаток обрабатывают смесью дистиллированной воды и пропанола-2 при температуре в пределах  $40-50^\circ\text{C}$ , после чего охлаждают до температуры в пределах  $20-25^\circ\text{C}$  и оставляют отстаиваться на сутки, затем декантируют верхний слой, а из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах  $63-67^\circ\text{C}$  и пониженном давлении получают порошок миглустат аморфный.

Технический результат также достигается тем, что получена фармацевтическая композиция для лечения болезни Гоше, включающая аморфную безводную форму N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита в качестве активного ингредиента, а также фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества при следующих соотношениях компонентов, мас. %:

Аморфная форма N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита	67,20
Карбоксиметил крахмал натрия	3,72
Повидон К-30	2,98
Магния стеарат	0,56

Полученная новая аморфная форма N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита не накапливает статическое электричество, то есть не обладает отрицательным явлением электризуемости сыпучих материалов. Это обусловлено перегруппировкой в аморфном состоянии электронных оболочек вещества. В кристаллических веществах промежутки между взаимодействующими атомами уменьшаются настолько, что число разрешённых уровней многократно возрастает, а между ними образуется расщеплённый уровень, который размываясь, превращается в зону заполненных энергетических уровней валентных электронов, или валентную зону. Разрешённые уровни энергии возбуждённых электронов также расщепляются, перекрываются, и образуют общую зону разрешённых энергетических состояний, называемую зоной свободной проводимости. В аморфном состоянии для завершения внешней оболочки не хватает одного или нескольких электронов. Эта недостача компенсируется за счёт притяжения электронов из оболочек соседних атомов и создания устойчивых пар. При образовании пары энергия валентных электронов снижается так резко, что в промежутке между зоной проводимости и валентной зоной, появляется зона запрещённых энергетических состояний различной ширины, в которой проводимость отсутствует.

Для проверки электризуемости сыпучих аморфного миглустата, полученного по методу, описанному в примере 1, и кристаллического миглустата были проведены эксперименты по косвенному измерению электростатического заряда в замкнутой контактной системе. Система состояла из полого вертикального цилиндра с конической воронкой в верхней части с рассекателем для создания пристенного слоя сыпучего материала при его свободном падении. Навеску вещества пропускали через коническую воронку и определяли количество вещества, достигшего основания цилиндра через 15 мин. Для обеих форм использовали вещества с близкими гравиметрическими плотностями: порядка  $0,4 \text{ г/см}^3$ . По результатам, полученным по трем сериям из трех измерений, средняя масса, оставшаяся на внутренней поверхности цилиндра, составила 0,03 и 0,07 мас. % для аморфной и кристаллической форм, соответственно. Что свидетельствует о меньшей электризуемости аморфной формы по сравнению с кристаллической.

Способом получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита является восстановительное аминирование (2R,3R,4R,5S)-2-(гидрокси метил)пиперидин-3,4,5-триола. Аминирование бутаналем проводили в смеси метанола и уксусной кислоты при перемешивании и температуре в пределах  $20-25^\circ\text{C}$ , в присутствии цианоборогидрида натрия. Реакционную массу выдерживали при перемешивании.

вании и температуре в пределах 20-25°C в течение 50 мин. Полученный раствор прибавляли к смеси ионообменной смолы КУ-2-8 чС (Н-форма, влажность 52%) и дистиллированной воды при температуре в пределах 20-25°C и суспензию перемешивали 1,5 ч до окончания выделения водорода, смолу с сорбированным на ней продуктом отфильтровывали. Целевой продукт смывали со смолы 5%-ным водным раствором аммиака. После упаривания в вакууме водного раствора, к остатку добавляли пропанол-2 и упаривание повторяли. Получали сиропообразный остаток, который обрабатывали смесью дистиллированной воды и пропанола-2, об.% 24/1, соответственно, при температуре в пределах 40-50°C в течение 1,5 ч, охлаждали до температуры в пределах 20-25°C, оставляли отстаиваться в течение суток. Верхний слой декантировали. Из нижнего после выпаривания и сушки при температуре в пределах 63-67°C и остаточном давлении в течение суток, получали порошок миглустат аморфный.

Для целей настоящей заявки приведены диапазоны значений технологических параметров с пометкой "в пределах", так как данные диапазоны не подразумевают альтернативные варианты признаков изобретения, а обозначают пределы значений, в которых должны быть параметры в ходе осуществления способов. Так, при указании параметра температуры аминирования в пределах 20-25°C речь идет о том, что технолог контролирует температуру в указанных рамках, при этом она может меняться в пределах диапазона в течение процесса аминирования, но не должна выходить за его границы.

Для пояснения сущности заявленного технического решения к описанию приложены следующие графики: на фиг. 1 представлена дифрактограмма образца аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита (миглустата); на фиг. 2 представлен ИК спектр образца аморфной формой N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита; для подтверждения строения представлены данные <sup>1</sup>H ЯМР спектра и данные <sup>13</sup>C ЯМР спектра.

Дифрактограмма образца аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита (миглустата) была проиндицирована методом SVD в программе TOPAS.

Съемка образцов проводилась на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance Vario (медное излучение Cu K $\alpha$ 1=1.54060 Å) с Ge(111) монохроматором и позиционно-чувствительным детектором LynxEye,  $\theta/2\theta$  геометрия, интервал съемки 2.0-60°, шаг 0.02° с вращением. Дифрактограмма образца аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита (миглустата) показана на фиг. 1.

На дифрактограмме наблюдаются два характерных аморфных гало с дифракционными углами ( $2\theta$ ) 5° и 17°.

2. ИК спектр образца аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита представлен на фиг. 2.

ИК-спектры снимали на приборе Shimadzu IR Tracer-100 с использованием приставки НПВО (нарушенное полное внутреннее отражение).

Перед началом работы производили съемку ИК-спектра фона.

Навеску миглустата помещали на поверхность кристалла приставки НПВО.

Характеристические частоты полос поглощения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристические частоты полос поглощения аморфной формы

	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	376,12	31,17	31,00	401,19	366,48	1676,808	468,351
2	418,55	56,44	15,09	432,05	401,19	1062,270	185,278
3	437,84	68,46	2,50	445,56	432,05	407,065	14,394
4	491,85	48,72	9,46	499,56	445,56	2071,507	93,943
5	518,85	38,05	7,16	524,64	499,56	1344,536	66,325
6	530,42	40,00	6,53	543,93	524,64	1038,259	65,818
7	559,36	43,19	7,01	570,93	543,93	1399,971	78,746
8	648,08	55,84	3,56	669,30	636,51	1373,719	43,875
9	732,95	67,97	4,15	746,45	721,38	739,918	41,495
10	769,60	69,52	4,29	796,60	746,45	1412,384	104,568
11	819,75	54,76	24,10	869,90	796,60	1731,651	333,714
12	896,90	81,17	3,22	902,69	875,68	411,787	11,652
13	821,68	71,85	16,89	867,97	796,60	973,414	229,839
14	896,90	89,04	1,60	902,69	867,97	302,385	2,301
15	912,33	87,26	3,19	923,90	902,69	233,298	30,882
16	937,40	84,81	5,03	952,84	923,90	344,807	49,130
17	983,70	72,66	3,97	989,48	952,84	643,083	-30,361
18	1004,91	54,22	20,44	1024,20	989,48	1210,789	332,281
19	1039,63	55,46	12,38	1045,42	1024,20	740,663	106,257
20	1053,13	61,25	5,59	1062,78	1045,42	623,908	51,922

21	1068,56	67,24	2,69	1074,35	1062,78	363,582	15,597
22	1085,92	58,79	16,00	1122,57	1074,35	1307,378	295,621
23	1134,14	83,05	1,38	1138,00	1122,57	236,312	10,103
24	1149,57	69,94	16,14	1174,65	1138,00	639,972	184,276
25	1232,51	86,48	2,78	1240,23	1201,65	428,959	52,825
26	1267,23	80,23	4,19	1278,81	1257,59	372,382	42,395
27	1292,31	80,96	2,24	1300,02	1278,81	376,891	27,293
28	1303,88	81,95	0,28	1307,74	1300,02	138,241	1,158
29	1336,67	80,28	7,15	1352,10	1323,17	452,460	88,782
30	1361,74	83,09	3,38	1369,46	1352,10	257,103	23,992
31	1375,25	85,14	1,27	1384,89	1369,46	217,093	11,550
32	1409,96	84,61	4,39	1427,32	1396,46	403,713	66,086
33	1444,68	85,23	2,37	1452,40	1427,32	324,156	26,545
34	1469,76	85,54	2,13	1477,47	1463,97	174,713	11,448
35	1485,19	86,96	3,23	1537,27	1477,47	448,952	-25,910
36	2812,21	80,11	6,11	2835,36	2721,56	1756,893	223,571
37	2860,43	80,47	3,71	2875,86	2835,36	681,652	55,247
38	2881,65	82,47	1,17	2904,80	2875,86	461,791	14,491
39	2927,94	80,12	5,68	2958,80	2904,80	891,367	122,222
40	3091,89	87,38	3,07	3196,05	2997,38	2217,161	313,046
41	3338,78	75,73	16,25	3564,45	3203,76	5052,043	2435,217

3. Спектры  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III WB с рабочими частотами 400 МГц ( $^1\text{H}$ ), 100 МГц ( $^{13}\text{C}$ ).

Навеску Миглустата 0,050 г растворяли в 1 мл ДМСО- $d_6$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР-спектр:

$^1\text{H}$ -ЯМР,  $\delta$ , ppm: 4.71 (м, 3H), 4.14 (т, 1H), 3.71 (м, 1H), 3.54 (м, 1H), 3.20 (м, 1H), 2.90-3.01 (м, 2H), 2.71-2.81 (м, 2H), 2.36 (м, 1H), 1.91 (м, 2H), 1.35 (м, 2H), 1.22 (м, 2H), 0.87 (т, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР,  $\delta$ , ppm: 79.69, 71.24, 69.90, 67.14, 59.56, 57.40, 52.23, 27.10, 20.64, 14.46.

Возможность осуществления предлагаемого изобретения иллюстрируются следующими примерами, но не ограничиваются ими:

Пример 1. Получение аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита через восстановительное аминирование.

В реакторе при перемешивании и температуре 20-25°C растворяли 45,0 г (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил) пиперидин-3,4,5-триола в смеси 250 мл метанола и 100 мл уксусной кислоты. Затем к реакционной массе добавляли раствор 29,8 г бутанола в 50 мл метанола.

Через капельную воронку в течение 50 мин при температуре в пределах 25-30°C дозировали раствор 26,1 г цианоборогидрида натрия в 100 мл метанола. Температуру дозирования в начальный период поддерживали охлаждением, при внесении 20-30% раствора охлаждение прекращали. Реакционную массу выдерживали при перемешивании и температуре в пределах 20-25°C в течение 50 мин. Полученный раствор прибавляли к смеси 713 г ионообменной смолы КУ-2-8 чС (Н-форма, влажность 52%) и 400 мл дистиллированной воды при температуре 20-25°C (внешнее охлаждение). Затем суспензию перемешивали 1,5 ч до окончания выделения водорода, смолу с сорбированным на ней продуктом отфильтровывали.

Целевой продукт смывали со смолы 5×600 мл 5%-ным водным раствором аммиака. После упаривания в вакууме водного раствора, к остатку добавляли 250 мл пропанола-2 и упаривание повторяли. Получали 28,0-28,9 г сиропообразного остатка.

Полученный остаток обрабатывали смесью 24,0 мл дистиллированной воды и 1,0 мл пропанола-2 при температуре 40-50°C в течение 1,5 ч, охлаждали до 20-25°C, оставляли отстаиваться в течение суток. Верхний слой декантировали. Из нижнего после выпаривания и сушки при температуре от 63 до 67°C и остаточном давлении в течение суток, получали 26,5 г порошок миглустат аморфный.

Пример 2. Фармацевтическая композиция. Для приготовления 10000,00 г известной композиции, включающей в себя в качестве действующего вещества аморфную безводную форму N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита и вспомогательные вещества в соотношении, мас. %:

Аморфная форма N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита	67,20
Карбоксиметил крахмал натрия	3,72
Повидон К-30	2,98
Магния стеарат	0,56

Пример 3. Получение готовой смеси для изготовления готового лекарственного средства на основе фармацевтической композиции.

В планетарный смеситель загружали предварительно просеянную аморфную форму N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита (67,2 мас. %). В этот же смеситель просеивали карбоксиметил крахмал натрия (3,72 мас. %) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Отдельно готовили раствор повидона К-30 (2,98 мас. %) в 99% этиловом спирте, взятом в количестве 10 мас. % от общего количества приготавливаемой фармацевтической композиции. Полученный раствор медленно прибавляли к сухой смеси по-

рошков и перемешивали 10 мин. Полученный гранулят передавливают через сито. Образовавшиеся гранулы сушат на воздухе до остаточного содержания этилового спирта менее 0,5 мас.% и вновь пропускали через сито. К полученным гранулам добавляли просеянный на сетчатом фильтре стеарат магния (0,56 мас.%) и смесь перемешивали 3 мин с получением готовой смеси для изготовления готового лекарственного средства.

Пример 4. Результаты исследования биоэквивалентности препарата, изготовленного на основе фармацевтической композиции по примеру 4, и препарата Завеска® (препарат сравнения), капсулы, 100 мг (Актелион Фармасьютикалз Лтд., Швейцария).

Исследование проводилось в соответствии с Федеральным законом РФ № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"; Методическими указаниями "Оценка биоэквивалентности лекарственных средств" (Москва, 2008 г.); "Руководством по экспертизе лекарственных средств" (Том 1, 2013 г.); ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.2005 г. "Надлежащая клиническая практика"; этическими принципами Хельсинкской декларации последнего пересмотра и Правилами обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714, требованиями GCP, Приказом Министерства здравоохранения РФ № 200н от 1 апреля 2016 года "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" и Методическими указаниями "Оценка биоэквивалентности лекарственных средств" (2008), Решением № 79 Евразийского экономического союза от 03.11.2016 г. "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза".

В исследовании приняли участие 24 добровольца (здоровых мужчин и женщин, в возрасте 18-45 лет), которые были разделены на две группы. Исследование состояло из нескольких периодов: скрининга, рандомизации - не более 1 дня, периода приема препаратов исследования, в течение которого добровольцы, вошедшие в группу I, однократно принимали препарат сравнения, добровольцы, вошедшие в группу II - однократно принимали исследуемый препарат. Длительность периода скрининга составил 1-14 суток. После проведения скрининга, здоровые добровольцы, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, и рандомизированных в соответствии со схемой рандомизации были распределены в две группы в соотношении 1:1.

В ходе этапа приема препаратов исследования каждый доброволец был госпитализирован в клинический центр для проведения первого этапа исследования не позднее, чем за 12 ч до момента приёма одного из исследуемых препаратов. Госпитализация на первом периоде исследования продлилась приблизительно 36 ч, после чего, в случаях отсутствия показаний для продления госпитализации, каждый доброволец был отпущен домой до амбулаторных визитов через 36 и 48 ч.

После проведения всех процедур исследования каждому добровольцу был проведён завершающий осмотр, после которого, в случаях отсутствия нежелательных явлений и показаний для продления госпитализации, исследование для добровольцев считалось завершённым. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила не более 23 суток.

В исследовании определялась концентрация миглустата в плазме крови добровольцев в дискретные интервалы времени для построения фармакокинетических кривых "концентрация-время" для исследуемого препарата и препарата сравнения. Для определения концентрации миглустата в плазме крови использовался предварительно валидированный аналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры:

$C_{max}$  - максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев за период наблюдения;

$T_{max}$  - время достижения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) лекарственного вещества в крови добровольцев;

$AUC_{0-t}$  - площадь под кривой "концентрация лекарственного вещества-время" в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала;

$AUMC_{0-t}$  - площадь под кривой "произведения времени на концентрацию лекарственного вещества" в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала;

$AUC_{0-\infty}$  - площадь под кривой "концентрация лекарственного вещества - время" в интервале времени от 0 до  $\infty$ ;

Cl - общий клиренс;

MRT - среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества;

$V_d$  - стационарный объем распределения лекарственного вещества;

$K_{el}$  - константа скорости элиминации лекарственного вещества;

$T_{1/2}$  - период полувыведения лекарственного вещества;

$C_{max}/AUC_{0-t}$  или  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  - относительная скорость всасывания;

$f(AUC_{0-\infty}T/AUC_{0-t}R)$  - относительная биодоступность;

$f'(AUC_{0-t}T/AUC_{0-t}R)$  - относительная биодоступность;

$f''(C_{max}T/C_{max}R)$  - относительная степень всасывания.

Рассчитанные 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних значений логарифмически преобразованных параметров  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  и  $C_{max}/AUC_{0-t}$  исследуемый препарат/препарат сравнения по миглустату представлены в табл. 2.

Таблица 2  
Результаты анализа биоэквивалентности препаратов

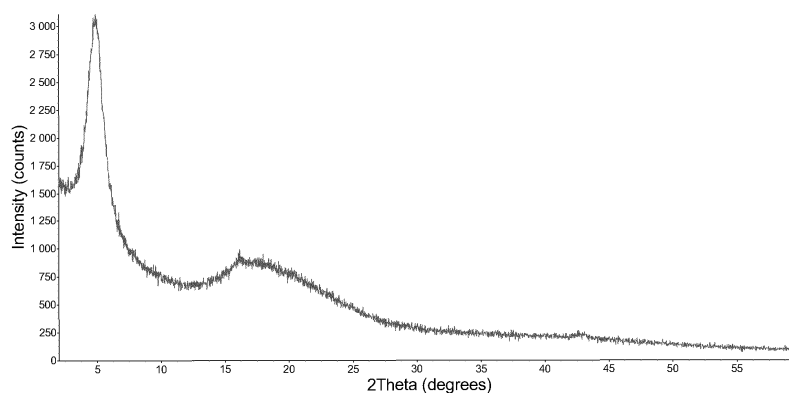
Показатель	90% ДИ	Допустимые значения
$AUC_{0-t}$	96,12 % - 110,58%	80% - 125%
$C_{max}$	91,79 % - 101,13%	80% - 125%
$C_{max}/AUC_{0-t}$	87,54 % - 99,77%	80% - 125%

На основании полученных данных, учитывая, что 90%-ные доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных параметров  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  и  $C_{max}/AUC_{0-t}$  исследуемый препарат/препарат сравнения не выходят за установленные пределы, сравниваемые препараты являются биоэквивалентными.

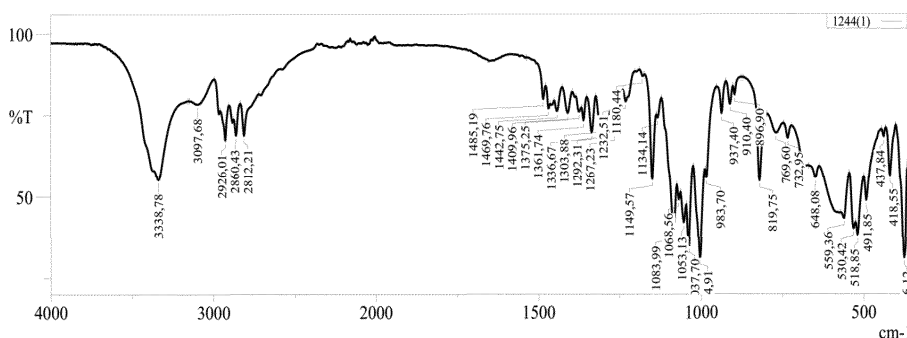
Таким образом, заявляемое изобретение позволяет получить новую аморфную форму N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, не способную накапливать статическое электричество.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита через восстановительное аминирование (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола, которое проводят в смеси метанола и уксусной кислоты в присутствии цианоборогидрида натрия, смесь реагентов перемешивают, для выделения целевого продукта реакцию реакцию массу прибавляют к смеси ионообменной смолы КУ-2-8 чС и дистиллированной воды, полученную суспензию перемешивают до окончания выделения водорода, после чего смолу с сорбированным на ней целевым продуктом отфильтровывают, затем целевой продукт смывают со смолы 5%-ным водным раствором аммиака, затем данный раствор упаривают в вакууме, после чего к остатку добавляют пропанол-2 и повторяют упаривание, полученный сиропообразный остаток обрабатывают смесью дистиллированной воды и пропанола-2 при температуре в пределах 40-50°C, после чего охлаждают до температуры в пределах 20-25°C и оставляют отстаиваться на сутки, затем декантируют верхний слой, а из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах 63-67°C и пониженном давлении получают порошок миглустат аморфный.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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