

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046923**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.05.13**
- (21) Номер заявки  
**202190561**
- (22) Дата подачи заявки  
**2019.08.16**
- (51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)

---

(54) **ПРЕПАРАТЫ AG10**

---

- (31) **62/765,154** (56) **US-B2-9913826**
- (32) **2018.08.17**
- (33) **US**
- (43) **2021.05.26**
- (86) **PCT/US2019/046789**
- (87) **WO 2020/037189 2020.02.20**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭЙДОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**
- (72) Изобретатель:  
**Джернелиус Джеспер, Меннинг Марк Майкл (US)**
- (74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

- 
- (57) В изобретении предлагаются фармацевтические таблетированные препараты, содержащие по меньшей мере 40 мас.% или более, в частности от 40 до 85 мас.% или от 50 до 75 мас.%, AG10 или его фармацевтически приемлемой соли. Таблетированные препараты по изобретению содержат по меньшей мере один или более наполнителей, которые включают микрокристаллическую целлюлозу, отличающуюся тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы, и также могут включать один или более связующих агентов, один или более дезинтегрирующих агентов и один или более агентов, улучшающих скольжение. Изобретение обеспечивает улучшение характеристик растворения таблетированных препаратов AG10 или его фармацевтически приемлемой соли и повышенное содержание в них указанного активного вещества, что приводит к повышению приверженности пациентов к лечению и снижению производственной нагрузки.

**B1**

**046923**

**046923**

**B1**

### Отсылки к родственным заявкам

Данная заявка претендует на приоритет, предоставляемый согласно § 119 статьи 35 Кодекса США (U.S.C.) в связи с подачей предварительной заявки на патент США № 62/765154, поданной 17 августа 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Сообщение о правах на изобретения, сделанные в ходе исследований и разработок, финансируемых из федерального бюджета.

Не применимо.

Ссылка на список последовательностей, таблицы или список компьютерных программ, представленных на компакт-диске.

Не применимо.

### Предпосылки создания изобретения

Причиной многих дегенеративных заболеваний человека являются изменения взаимодействий между белковыми молекулами и их агрегация либо вследствие аномального сворачивания (фолдинга) белка, либо в результате активации тех или иных сигнальных путей. Поэтому прицельное воздействие на белок-белковые взаимодействия (PPI) представляет интерес с терапевтической точки зрения.

На сегодняшний день одобренные прицельные ингибиторы белок-белковых взаимодействий также представляют собой белки, а не низкомолекулярные соединения. Например, для лечения раковых, аутоиммунных, инфекционных и нейродегенеративных заболеваний используются моноклональные антитела (mAb), обладающие терапевтическим эффектом. Получение таких антител обходится очень дорого, их необходимо вводить в организм путем инъекций, и это может вызывать у пациента иммунный ответ. Поэтому остается актуальной разработка низкомолекулярных ингибиторов белок-белковых взаимодействий.

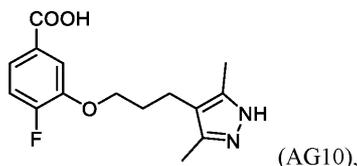
Одним примером аномальной агрегации белка является транстиретин (TTR, называемый также преальбумином). Транстиретин дикого типа (wtTTR) - это гомотетрамерный белок с молекулярной массой 55 кДа; он содержится в крови и в спинномозговой жидкости. При диссоциации тетрамер транстиретина может давать димеры, которые некорректно сворачиваются в амилоидогенные мономеры. Образование амилоидогенных мономеров наблюдалось как в случае транстиретина дикого типа, так и для более чем 100 мутантных вариантов этого белка. В ходе исследований было показано, что при стабилизации тетрамерной формы транстиретина ослабляется некорректное сворачивание амилоидогенных мономеров и последующее образование транстиретинового амилоида.

Недавно в качестве многообещающего кандидата для лечения заболеваний, связанных с транстиретиновым амилоидозом, таких как TTR амилоидная кардиомиопатия и ATTR амилоидная полинейропатия, было обнаружено соединение, называемое 3-(3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пропокси)-4-фторбензойная кислота (AG10). Оно описано в публикации WO 2014/100227. Несмотря на открытие этого вещества усовершенствованные фармацевтические препараты, которые обеспечили бы повышенную стабильность и воспроизводимую фармакокинетику транстиретина, остаются туманной перспективой.

Таким образом, имеется насущная потребность в создании фармацевтических препаратов, пригодных для введения человеку и животным. Данное изобретение призвано удовлетворить эту потребность, а также обеспечивает связанные с этим преимущества.

### Краткое раскрытие сущности изобретения

В данном изобретении предложен фармацевтический таблетированный препарат, содержащий AG10,



или его фармацевтически приемлемую соль и один или более наполнителей, где

(a) указанный таблетированный препарат содержит по меньшей мере 40 мас.% или более AG10 или его фармацевтически приемлемой соли; и

(b) указанные один или более наполнителей включают микрокристаллическую целлюлозу, отличающуюся тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

Согласно одному воплощению изобретения такой препарат может содержать от около 40 мас.% до около 85 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно еще одному воплощению изобретения такой препарат может содержать от около 50 мас.% до около 75 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно еще одному воплощению изобретения такой препарат может содержать около 50 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно еще одному воплощению изобретения такой препарат может содержать около 66,7 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому воплощению изобретения такой препарат может содержать около 75 мас.% AG10

или его фармацевтически приемлемой соли.

При этом в указанном другом воплощении указанные один или более наполнителей необязательно могут составлять от около 1% до около 60% от массы указанного таблетированного препарата, или от около 5% до около 55% от массы указанного таблетированного препарата, или от около 10% до около 50% от массы указанного таблетированного препарата, от около 15% до около 45% от массы указанного таблетированного препарата, или даже около 25,8% или около 42,5% от массы указанного таблетированного препарата.

Микрокристаллическую целлюлозу необязательно выбирают из группы, состоящей из продуктов UF-702 и UF-711 или из группы, состоящей из продуктов KG-802 и KG-1000.

При этом необязательно дополнительно указанные один или более наполнителей дополнительно могут включать неорганическую соль или диоксид кремния.

Один или более дезинтегрирующих агентов также могут быть включены в таблетированный препарат по изобретению. Причем указанные один или более дезинтегрирующих агентов необязательно могут составлять от около 1% до около 15% от массы указанного таблетированного препарата, или от около 3% до около 8% от массы указанного таблетированного препарата, или даже около 6% от массы указанного таблетированного препарата.

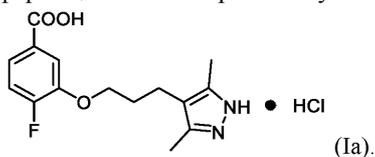
В составе одного или более дезинтегрирующих агентов необязательно может быть использована кроскармеллоза натрия.

В таблетированный препарат по изобретению необязательно может быть дополнительно включен один или более агентов, улучшающих скольжение. Причем указанные один или более агентов, улучшающих скольжение, необязательно могут составлять от около 0,1% до около 8% от массы указанного таблетированного препарата или даже около 1,5% от массы указанного таблетированного препарата.

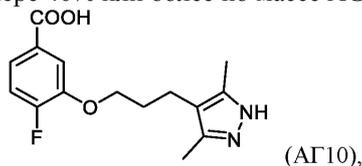
Указанные один или более агентов, улучшающих скольжение, необязательно могут быть представлены стеаратом магния.

Наконец, таблетированный препарат по изобретению может необязательно включать покрывающий агент, например, продукт Opadry QX 321A180025.

В качестве фармацевтически приемлемой соли AG10 в таблетированном препарате по изобретению необязательно можно использовать фармацевтически приемлемую соль, описываемую формулой Ia,

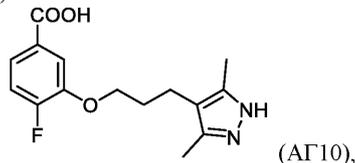


В соответствии с настоящим изобретением также предлагается фармацевтический таблетированный препарат, содержащий по меньшей мере 40% или более по массе AG10,



или его фармацевтически приемлемой соли, наполнитель из микрокристаллической целлюлозы, наполнитель из неорганической соли, дезинтегрант и агент, улучшающий скольжение, при этом указанная микрокристаллическая целлюлоза отличается тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением предлагается фармацевтический таблетированный препарат, содержащий AG10,



или его фармацевтически приемлемую соль и один или более наполнителей, один или несколько дезинтегрантов, а также один или более агентов, улучшающих скольжение,

где указанный таблетированный препарат содержит

от 40 до 85 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли;

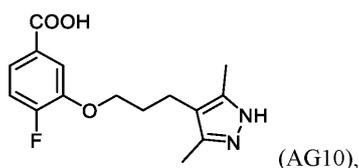
от 5 до 55 мас.% указанного одного или более наполнителей;

от 3 до 8 мас.% указанного одного или более дезинтегрантов; а также

от 0,5 до 3 мас.% указанных одного или более агентов, улучшающих скольжение,

а также где указанные один или более наполнителей включают микрокристаллическую целлюлозу, отличающуюся тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

Наконец, в соответствии с настоящим изобретением предлагается фармацевтический таблетированный препарат, содержащий AG10,



или его фармацевтически приемлемую соль и один или более наполнителей, один или более дезинтегрантов, а также один или более агентов, улучшающих скольжение,

где указанный таблетированный препарат содержит от 50 до 75 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли;

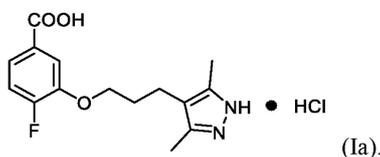
от 15 до 45 мас.% указанного одного или более наполнителей;

от 3 до 8 мас.% указанного одного или более дезинтегрантов; а также

от 0,5 до 3 мас.% указанных одного или более агентов, улучшающих скольжение,

а также где указанные один или более наполнителей включают микрокристаллическую целлюлозу, отличающуюся тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

Причем, когда в указанных трех препаратах используют фармацевтически приемлемую соль, она имеет структуру формулы Ia,



Кроме того, в случае последних двух таблетированных препаратов микрокристаллическую целлюлозу необязательно выбирают из группы, состоящей из продуктов UF-702 и UF-711 или KG-802 и KG-1000, причем необязательно указанные один или более наполнителей дополнительно включают диоксид кремния, а указанные один или более дезинтегрирующих агентов необязательно содержат кроскармеллозу натрия, и указанные один или более агентов, улучшающих скольжение, необязательно представлены стеаратом магния.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 изображает технологическую схему изготовления препаратов AG10, как описано в примере 2.

Фиг. 2 - фотография таблеток с оболочкой, содержащих AG10 HCl, получение которых описано в примере 2.

Фиг. 3 - профиль растворения твердых таблетированных препаратов AG10, описанных в примере 2.

Фиг. 4 изображает технологическую схему изготовления препаратов AG10, как описано в примере 3.

Фиг. 5 изображает схему получения водной суспензии для покрытия препаратов AG10 оболочкой, как описано в примере 3.

Фиг. 6 - фотографии, демонстрирующие отсутствие краевой эрозии после испытания на истираемость таблеток L018A (слева; получены при высоком давлении прессования) и L018B (справа; получены при умеренном давлении прессования), содержащих 33,0% AG10.

Фиг. 7 - фотографии, демонстрирующие значительную эрозию по краям после испытания на истираемость таблеток L016 (слева) и L017 (справа), содержащих 40% AG10 и полученных при максимально возможном давлении прессования).

Фиг. 8 изображает технологическую схему для таблеток, содержащих 33% AG10 HCl, как описано в примере 4.

Фиг. 9 изображает технологическую схему для таблеток, содержащих 66,7% AG10 HCl, как описано в примере 4.

Фиг. 10 - профиль растворения таблеток, содержащих 33,3% AG10 HCl, после хранения при температуре 40°C и относительной влажности (RH) 75%. T=0 (не закрашенные треугольники), T=1 мес. (не закрашенные ромбики), T=3 мес. (закрашенные кружки), T=6 мес. (закрашенные квадраты).

Фиг. 11 - профиль растворения таблеток, содержащих 66,7% AG10 HCl, после хранения при температуре 40°C и относительной влажности (RH) 75%. T=0 (не закрашенные треугольники), T=3 мес. (закрашенные кружки), T=6 мес. (закрашенные квадраты).

#### Подробное описание изобретения

##### I. Общая часть.

Данное изобретение основано отчасти на том неожиданно обнаруженном факте, что препараты, содержащие 40% или больше AG10, можно с успехом получать в форме таблеток. Такие таблетированные препараты особенно хорошо подходят для введения как человеку, так и животным, потому что при указанном содержании AG10 достигается необходимая стабильность и фармакокинетические свойства, требующиеся для перорального применения. Другие лекарственные формы, например капсулы, не соответ-

ствуют этим требованиям.

Таблетированные препараты с высокой лекарственной нагрузкой и немедленным высвобождением AG10 были успешно получены с использованием микрокристаллической целлюлозы высоких сортов. Напротив, у таблеток, содержащих более 33,3% AG10, но использующих микрокристаллическую целлюлозу обычных сортов, при проверке на истираемость наблюдаются признаки эрозии и ухудшение скорости растворения после длительного хранения

## II. Определения.

В настоящем документе все технические и научные термины употребляются в значениях, известных среднему специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение (если особо не оговорено иное). Кроме того, при осуществлении данного изобретения на практике можно использовать любые методы или материалы, сходные с описанными в настоящем документе или эквивалентные им. Для целей данного изобретения ниже приведены определения следующих терминов.

В настоящем документе существительные в единственном числе употребляются в значении не только единственного числа, но включают также значение "более одного". Например, формы существительных в единственном числе включают значение множественного числа, если из контекста с очевидностью не следует иное. Так, например, выражение "клетка" охватывает множество таких клеток, а "указанный агент" охватывает один или более агентов, известных специалисту в данной области техники, и т.п.

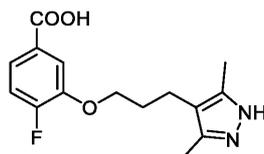
В настоящем документе выражение "около" означает диапазон значений, включающий указанное значение, который средний специалист в данной области техники сочтет разумно схожим с данной величиной. В некоторых вариантах осуществления изобретения выражение "около" означает в пределах стандартного отклонения при измерении данной величины способами, обычно применяемыми в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения выражение "около" означает диапазон  $\pm 10\%$  от указанной величины. В некоторых вариантах осуществления изобретения выражение "около" означает указанное значение.

Термин "таблетка" относится к твердой лекарственной форме с оболочкой или без нее. Термин "таблетка" относится также к таблеткам с оболочкой из одного, двух, трех или более слоев, причем каждый из упомянутых выше типов таблеток может иметь оболочку из одного или более слоев или не иметь ее. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетки получают путем роликового прессования или другим пригодным способом, известным в данной области техники. Термин "таблетка" включает также мини-таблетки, рассасывающиеся, жевательные, шипучие и распадающиеся во рту таблетки. Таблетки по изобретению содержат AG10 и по меньшей мере один фармацевтический эксципиент, выбираемый из одного или более наполнителей, одного или более связующих агентов, одного или более дезинтегрирующих агентов и одного или более агентов, улучшающих скольжение. При необходимости таблетка включает также покрывающий агент, образующий оболочку. В расчеты массовой доли ингредиентов таблетированного препарата в процентах количество покрывающего агента не учитывается, то есть в настоящем документе приводятся значения массовой доли для таблеток без учета оболочки.

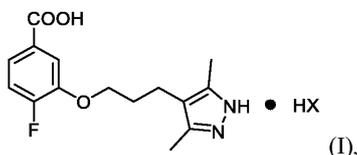
Термин "соль" в настоящем документе относится к кислотным или основным солям соединений по изобретению. Типичными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли неорганических кислот (соляной, бромистоводородной, фосфорной и проч.), органических кислот (уксусной, пропионовой, глутаминовой, лимонной и проч.), соли четвертичного аммония (образующиеся с использованием метилиодида, этилиодида и проч.). Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли нетоксичны. Дополнительные сведения о фармацевтически приемлемых солях имеются в 17-м издании Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, которое включено в настоящий документ посредством ссылки.

## III. Варианты осуществления изобретения.

Данным изобретением предлагаются, помимо всего прочего, таблетированные препараты соединения AG10 или его фармацевтически приемлемых солей. AG10 описывается следующей формулой:



В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемые соли AG10 соответствуют формуле I



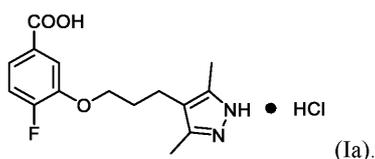
где X представляет фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты.

Для получения фармацевтически приемлемых солей, описываемых формулой I, пригодны различные протонсодержащие кислоты. Следует понимать, что от того, какая используется протонсодержащая кислота, зависит, каков будет фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты. Например, протонсодержащие кислоты, которые можно использовать в изобретении, включают соляную, бромистоводородную, сульфоновые (пара-толуолсульфоновую, метансульфоновую и др.), азотную или уксусную кислоты. Таким образом, фармацевтически приемлемые анионы протонсодержащих кислот по данному изобретению включают хлорид ( $\text{Cl}^-$ ), бромид ( $\text{Br}^-$ ), сульфат ( $\text{HS}(\text{O})_2\text{O}^-$ ), тозилат ( $\text{TsO}^-$ ), мезилат ( $\text{MsO}^-$ ), нитрат ( $\text{NO}_3^-$ ) и ацетат ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ ) или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемым анионом протонсодержащей кислоты является мезилат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемым анионом протонсодержащей кислоты является тозилат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемым анионом протонсодержащей кислоты является хлорид, а фармацевтически приемлемая соль по формуле I описывается формулой (Ia),



Фармацевтически приемлемые соли формулы I можно получить с помощью ряда средств, обычно используемых в данной области техники. Например, смешивают свободную кислотную форму соединения по формуле I со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты в воде, органическом растворителе или в их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемые соли соединения по формуле I получают в неводной среде, например в эфире, этилацетате, этиловом спирте, изопропиловом спирте или в ацетонитриле. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемые соли соединения по формуле I получают так: растворяют соединение формулы IX в воде, прибавляют соответствующее количество кислоты HX и в полученную смесь добавляют неводный растворитель, например неводную среду, указанную выше, чтобы выкристаллизовалась искомая соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения упомянутое соответствующее количество кислоты HX - это стехиометрическое количество. Понятно, что HX содержит водород, а X является фармацевтически приемлемым анионом протонсодержащей кислоты из числа указанных выше.

В таблетированных препаратах по изобретению соединение AG10 или его фармацевтически приемлемая соль содержится в относительном количестве, например, от около 40 мас.% до около 85 мас.% или от около 50 мас.% до около 75 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетированные препараты содержат соединение AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в относительном количестве от около 50 мас.% до около 70 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетированные препараты содержат соединение AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в относительном количестве около 50 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетированные препараты содержат соединение AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в относительном количестве около 66,7 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетированные препараты содержат соединение AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в относительном количестве около 75 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетированные препараты содержат соединение AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в относительном количестве около 80 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетированные препараты содержат соединение AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в относительном количестве около 85 мас.%.

Количество AG10 или его фармацевтически приемлемой соли в таблетированном препарате по изобретению составляет от около 0,1 мг до около 500 мг, от около 0,1 мг до около 250 мг или от около 0,1 мг до около 100 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество AG10 или его фармацевтически приемлемой соли в таблетированном препарате составляет около 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400 или 500 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество AG10 или его фармацевтически приемлемой соли в таблетированном препарате составляет около 50, 100, 200 или 400 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения суммарная масса (например, масса активных ингредиентов вместе с эксципиентами, за исключением оболочки таблетки) таблетки составляет от около 50 мг до около 1500 мг. Например, суммарная масса твердой лекарственной формы составляет около 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 или 1500 мг.

В состав таблетированного препарата по данному изобретению входит один или более наполнителей, а также может входить по меньшей мере один ингредиент, выбираемый из одного или более связующих агентов, одного или более дезинтегрирующих агентов и одного или более агентов, улучшающих скольжение, или других ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетированный препарат содержит один или более эксципиентов, выбираемых из микрокристаллического на-

полнителя высоких сортов, неорганического солевого наполнителя, дезинтегрирующего агента и агента, улучшающего скольжение.

Подходящие наполнители описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более наполнителей содержатся в таблетированном препарате в количестве от около 1 мас.% до около 60 мас.%, от около 5 мас.% до около 55 мас.%, от около 10 мас.% до около 50 мас.% или от около 15 мас.% до около 45 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более наполнителей содержатся в таблетированном препарате в количестве около 42,5 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более наполнителей содержатся в таблетированном препарате в количестве около 25,8 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более наполнителей содержатся в таблетированном препарате в количестве около 17,5 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемый таблетированный препарат содержит от одного до трех наполнителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемый таблетированный препарат содержит один-два наполнителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемый таблетированный препарат содержит два наполнителя.

Один или более наполнителей, используемых в соответствии с изобретением, обязательно включает микрокристаллическую целлюлозу высокого качества. В качестве других наполнителей можно использовать, например, олигосахариды (например, лактозу), сахара, крахмалы, модифицированные крахмалы, сахарные спирты (например, маннит, сорбит, ксилит, лактитол), неорганические соли, сульфат кальция, силикаты и оксиды алюминия-магния и т.п. Примеры неорганических солей, служащих наполнителями, включают фосфаты (например, дигидрат двузамещенного ортофосфата кальция), сульфаты и диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более наполнителей в предлагаемом таблетированном препарате включают микрокристаллическую целлюлозу высокого качества и неорганические соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более наполнителей в предлагаемом таблетированном препарате представлены микрокристаллической целлюлозой высокого качества и диоксидом кремния.

Микрокристаллическая целлюлоза высокого качества - это получаемый из целлюлозы продукт, обладающий специфическими свойствами, не выраженными у более стандартных препаратов целлюлозы. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества отличается сферической формой и пористой структурой полимерных частиц. Эти свойства присутствуют у микрокристаллической целлюлозы марки UF из линии CEOLUS™ (например, UF-702 и UF-711) и у сходных продуктов, имеющих в продаже. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества отличается игольчатой формой полимерных частиц. Эти свойства присутствуют у микрокристаллической целлюлозы марки KG из линии CEOLUS™ (например, KG-802 и KG-1000).

Целлюлозный наполнитель высокого качества содержится в препаратах по изобретению в количестве от около 1 мас.% до около 60 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества присутствует в предлагаемых препаратах в количестве от около 5 мас.% до около 55 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества присутствует в предлагаемых препаратах в количестве от около 10 мас.% до около 50 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества присутствует в предлагаемых препаратах в количестве от около 15 мас.% до около 45 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества присутствует в предлагаемых препаратах в количестве около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 или 45 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества присутствует в предлагаемых препаратах в количестве около 17%. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества присутствует в предлагаемых препаратах в количестве около 26%. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза высокого качества присутствует в предлагаемых препаратах в количестве около 42%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один или более связующих агентов. Подходящие связующие агенты описываются ниже. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более связующих агентов присутствуют в указанных препаратах в количестве от около 0,5 мас.% до около 15 мас.%, от около 0,5 мас.% до около 10 мас.% или от около 1 мас.% до около 10 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более связующих агентов присутствуют в указанных препаратах в количестве от около 3 мас.% до около 8 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более связующих агентов присутствуют в указанных препаратах в количестве около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более связующих агентов присутствуют в указанных препаратах в количестве около 5 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один-три связующих агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые

таблетированные препараты содержат один связующий агент.

Подходящие связующие агенты включают, например, повидон, лактозу, крахмалы, модифицированные крахмалы, сахара, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, пектин, связующие агенты на основе воска, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, сополимер винилпирролидона и винилацетата (коповидон), желатин, альгинат натрия и проч. Нецеллюлозные связующие агенты включают полимерные и иные связующие вещества, не содержащие целлюлозного "скелета". Примеры нецеллюлозных связующих агентов включают повидон, лактозу, крахмалы, модифицированные крахмалы, камеди, гуаровую камедь, пектин, воска, желатины, альгинаты и проч. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые препараты содержат нецеллюлозный связующий агент, например повидон или сополимер винилпирролидона и винилацетата. В некоторых вариантах осуществления изобретения связующим агентом служит сополимер винилпирролидона и винилацетата.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один или более дезинтегрирующих агентов. Подходящие дезинтегрирующие агенты описываются ниже. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дезинтегрирующих агентов присутствуют в указанных препаратах в количестве от около 1 мас.% до около 15 мас.%, от около 1 мас.% до около 12 мас.% или от около 1 мас.% до около 10 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дезинтегрирующих агентов присутствуют в указанных препаратах в количестве 3-8 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты содержат 3, 4, 5, 6, 7 или 8 мас.% дезинтегрирующего агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты содержат около 5 мас.% дезинтегрирующего агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты содержат около 6 мас.% дезинтегрирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один-три дезинтегрирующих агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один дезинтегрирующий агент.

Подходящие дезинтегрирующие агенты включают, например, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, натрия гликолят крахмала (карбоксиметилкрахмал натрия), кукурузный крахмал. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые препараты содержат такой дезинтегрирующий агент, как натрия гликолят крахмала или кросповидон. В некоторых вариантах осуществления изобретения дезинтегрирующим агентом является кроскармеллоза натрия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один или более агентов, улучшающих скольжение. Подходящие вещества, улучшающие скольжение, описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления изобретения в указанных препаратах один или более агентов, улучшающих скольжение, содержатся в количестве от около 0,1 мас.% до около 8 мас.%, от около 0,5 мас.% до около 5 мас.%, от около 0,5 мас.% до около 3 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в указанных препаратах один или более агентов, улучшающих скольжение, содержатся в количестве около 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; или 5 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в указанных препаратах один или более агентов, улучшающих скольжение, содержатся в количестве около 2 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в указанных препаратах один или более агентов, улучшающих скольжение, содержатся в количестве около 1,5 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один-три агента, улучшающего скольжение. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат один агент, улучшающий скольжение.

Подходящие агенты, улучшающие скольжение, включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеарат кальция, тальк, карнаубский воск, гидрогенизированные растительные масла, минеральное масло, полиэтиленгликоли и стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более агентов, улучшающих скольжение, представлены стеаратом магния и/или стеарилфумаратом натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более агентов, улучшающих скольжение, представлены стеаратом магния.

Другие подходящие наполнители, связующие агенты, дезинтегрирующие агенты, агенты, улучшающие скольжение, и иные эксципиенты описаны в руководствах Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, American Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volume 1, 2nd edition, Lieberman, Herbert A. et al., 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert и Rhodes, Christopher T., 1979; и Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th edition, 1975, каждое из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения таблетки предлагаемых препаратов покрыты оболочкой из покрывающего агента. Подходящие покрывающие агенты включают этилцеллюлозу, полиметакрилаты, а также продукты линии OPADRY™. В некоторых вариантах осуществления изобретения для покрытия таблеток оболочкой используются пленкообразователи Opadry Clear, Opadry Blue 13B50579, Opadry White 33628707, Opadry QX 321A180025 или Opadry II (33G28707). В некоторых вариантах осуществления изобретения покрывающим агентом служит Opadry White 33628707. В некоторых вариантах осуществления изобретения покрывающим агентом является Opadry QX 321A180025. В неко-

торых вариантах осуществления изобретения покрывающий агент представлен продуктом Opadry II (33G28707). При расчете массовых долей компонентов таблетированных препаратов по данному изобретению в процентах количество покрывающего агента не учитывается. Таким образом, в настоящем документе массовые доли компонентов приведены для таблеток без оболочек.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 40 мас.% до около 85 мас.%; один или более наполнителей в количестве от около 5 мас.% до около 55 мас.%; один или более связующих агентов в количестве от около 0 мас.% до около 15 мас.%; один или более дезинтегрирующих агентов в количестве от около 1 мас.% до около 15 мас.% и один или более агентов, улучшающих скольжение, в количестве от около 0,1 мас.% до около 8 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты включают покрывающий агент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 50 мас.% до около 75 мас.%; один или более наполнителей в количестве от около 10 мас.% до около 50 мас.%; один или более дезинтегрирующих агентов в количестве от около 3 мас.% до около 8 мас.% и один или более агентов, улучшающих скольжение, в количестве от около 0,5 мас.% до около 3 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты включают покрывающий агент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве около 50 мас.%; один или более наполнителей в количестве около 42,5 мас.%; дезинтегрирующий агент в количестве около 6 мас.% и агент, улучшающий скольжение, в количестве около 1,5% мае В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты включают покрывающий агент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве около 66,7 мас.%; один или более наполнителей в количестве около 25,8 мас.%; дезинтегрирующий агент в количестве около 6 мас.% и агент, улучшающий скольжение, в количестве около 1,5 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты включают покрывающий агент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемые таблетированные препараты содержат AG10 или его фармацевтически приемлемую соль в количестве около 75 мас.%; один или более наполнителей в количестве около 17,5 мас.%; дезинтегрирующий агент в количестве около 6 мас.% и агент, улучшающий скольжение, в количестве около 1,5 мас.%. В некоторых вариантах осуществления изобретения указанные препараты включают покрывающий агент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемый таблетированный препарат при проверке растворимости с помощью аппарата типа II (лопастная мешалка) в растворе 0,1 н. HCl при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и скорости вращения 50 об/мин растворялся по меньшей мере на 75% за 10 мин. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемый таблетированный препарат при проверке растворимости с помощью аппарата типа II (лопастная мешалка) в растворе 0,1 н. HCl при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и скорости вращения 50 об/мин растворялся по меньшей мере на 85% за 10 мин. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемый таблетированный препарат при проверке растворимости с помощью аппарата типа II (лопастная мешалка) в растворе 0,1 н. HCl при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и скорости вращения 50 об/мин растворялся по меньшей мере на 95% за 10 мин. В некоторых вариантах осуществления изобретения проверка растворимости проводилась в первую неделю после изготовления таблеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения проверка растворимости проводилась через по меньшей мере 1 месяц после изготовления таблеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения проверка растворимости проводилась через по меньшей мере 3 месяца после изготовления таблеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения проверка растворимости проводилась через по меньшей мере 6 месяцев после изготовления таблеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения перед проверкой растворимости таблетки выдерживали в течение 1 месяца при температуре  $25^\circ\text{C}$  и относительной влажности (RH) 60%. В некоторых вариантах осуществления изобретения перед проверкой растворимости таблетки выдерживали в течение 2 месяцев при температуре  $25^\circ\text{C}$  и относительной влажности (RH) 60%. В некоторых вариантах осуществления изобретения перед проверкой растворимости таблетки выдерживали в течение 3 месяцев при температуре  $25^\circ\text{C}$  и относительной влажности (RH) 60%. В некоторых вариантах осуществления изобретения перед проверкой растворимости таблетки выдерживали в течение 1 месяца при температуре  $40^\circ\text{C}$  и относительной влажности (RH) 75%. В некоторых вариантах осуществления изобретения перед проверкой растворимости таблетки выдерживали в течение 3 месяцев при температуре  $40^\circ\text{C}$  и относительной влажности (RH) 75%. В некоторых вариантах осуществления изобретения перед проверкой растворимости таблетки выдерживали в течение 6 месяцев при температуре  $40^\circ\text{C}$  и относительной влажности (RH) 75%.

#### IV. Примеры.

Приведенные ниже примеры служат только для иллюстрации и не ограничивают объем данного изобретения, определяемый формулой изобретения.

Пример 1. Оценка капсул и таблеток. При пероральном приеме для капсул получены нестабильные фармакокинетические данные.

Определяли фармакокинетические показатели для соединения AG10 у собак при его пероральном приеме через желудочный зонд 1 раз в сутки на протяжении 3 суток в дозах 20, 60 и 200 мг на 1 кг массы тела (эксперимент № 1). В каждой группе особей было по два животных каждого пола. У животных брали образцы крови в день 1 - до введения препарата и через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; и 24 ч после введения, в день 3 - до введения препарата и через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 48; и 72 ч после введения. В образцах плазмы крови определяли AG10 методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS/MS). В целом в средних значениях максимальной концентрации AG10 в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площади под кривой концентрация-время ( $AUC_{0-24}$ ) не было выявлено различий между полами; поэтому в табл. 1 (см. ниже) представлены совокупные, без разделения по полам, результаты опыта, в котором доза AG10 составляла 20 мг на 1 кг массы тела.

Также определяли фармакокинетические показатели для соединения AG10 у самцов и самок собак породы бигль, уже подвергавшихся воздействию (эксперимент № 2). В этом эксперименте были три группы особей (по 2 животных каждого пола в каждой). В группах 1 и 2 собаки получали AG10 в составе препарата с 0,5% метилцеллюлозы (MC) в дозе 5 мг на 1 кг массы тела и 20 мг/кг, соответственно. В группе 3 собаки получали AG10 в форме желатиновых капсул в дозе 20 мг/кг. У животных брали образцы крови до введения препарата и приблизительно через 2; 4; 8; 12; и 24 ч после введения. В образцах плазмы крови определяли AG10 методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Общее воздействие (экспозицию) AG10, оцениваемое по площади под кривой концентрация в плазме крови-время ( $AUC_{0-24}$ ), у собак, которые получали 20 мг/кг AG10 в суспензии с 0,5% метилцеллюлозы, было сходно с наблюдавшимся при такой же дозе в эксперименте № 1 (см. табл. 1). Значения этого показателя были также сходны у животных, получавших одинаковую дозу AG10 либо в виде суспензии с 0,5% метилцеллюлозы, либо в форме желатиновых капсул, не содержащих каких-либо эксципиентов.

Также AG10 давали перорально четырем самцам бигль в количестве 50 мг в виде таблетки, 200 мг в виде таблетки и 200 мг в виде капсул (эксперимент № 3). У животных брали образцы крови до введения препарата и приблизительно через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 48; 72; и 96 ч после введения. В образцах плазмы крови определяли AG10 методом LC-MS/MS. У особей, получавших 200 мг AG10 в виде таблеток и в виде капсул значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-inf}$  существенно не различались ( $P < 0,05$ ) по данным статистического анализа с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок (для  $C_{max}$   $P = 0,0788$ ; для  $AUC_{0-inf}$   $P = 0,0995$ ).

Таблица 1

Сравнение фармакокинетических показателей для различных форм препарата AG10 при пероральном введении собакам через желудочный зонд

Эксперимент	Форма препарата	Доза	Пол особей	$C_{max}$ (мкг/мл)	$AUC_{0-24}$ (мкг*ч/мл)
№ 1	0,5% MC	20 мг/кг	MF	16,1	69,1
№ 2	0,5% MC	20 мг/кг	MF	8,10	71,2
	Капсула	20 мг/кг	MF	10,3	89,3
№ 3	Таблетка	50 мг	М	4,66	41,5
	Таблетка	200 мг	М	13,0	88,0
	Капсула	200 мг	М	9,33	65,7

MC - метилцеллюлоза;

М - самцы;

А - самки.

В экспериментах на собаках с использованием препарата AG10 с метилцеллюлозой время достижения максимальной концентрации AG10 в плазме крови ( $T_{max}$ ) в эксперименте № 1 составило  $0,44 \pm 0,38$  ч, в эксперименте № 2- $2,5 \pm 1$  ч. В эксперименте № 2 в капсулах с AG10 не содержалось эксципиентов, и разброс данных был меньше ( $T_{max} = 2 \pm 0$  ч), чем в случае препарата с метилцеллюлозой. В эксперименте № 3 максимальная экспозиция в случае таблеток с AG10 была сравнима с таковой для капсул, однако у четырех животных, получавших капсулы, содержавшие эксципиенты, индивидуальные различия абсорбции AG10 были более выражены. В случае таблеток, содержавших 50 мг AG10, время достижения максимальной концентрации AG10 в плазме крови ( $T_{max}$ ) составило  $0,500 \pm 0$  ч, в случае таблеток, содержащих 200 мг AG10,  $T_{max}$  составило  $1,00 \pm 0$  ч. В случае капсул, содержавших 200 мг AG10 с эксципиентами,  $T_{max}$  варьировалось сильнее, а именно  $1,38 \pm 0,750$  ч. Таким образом, прямое сравнительное исследование показало, что таблетки обеспечивают более воспроизводимую абсорбцию AG10.

Пример 2. Таблетированные препараты с высокой нагрузкой и немедленным высвобождением AG10.

В этом примере описывается получение таблетированных препаратов, содержащих большое количество AG10.

Были изготовлены три препарата с различным содержанием AG10. В табл. 2 представлены сведения об относительном количестве компонентов в каждом из этих препаратов.

Таблица 2

## Таблетированные препараты с высокой нагрузкой AG10

Ингредиенты	Марка	Партия 1	Партия 2	Партия 3
<i>Интрагранулярные</i>				
AG10 (соль HCl)		50,00	66,67	75,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Ceolus UF711	32,25	20,58	12,25
Кроскармеллоза натрия	SDW-802	3,00	3,00	3,00
Диоксид кремния	Syloid 244	0,25	0,25	0,25
Стеарат магния	MF-2-K (Ligamed)	0,75	0,75	0,75
<i>Экстрагранулярные</i>				
Микрокристаллическая целлюлоза	Ceolus UF711	10,00	5,00	5,00
Кроскармеллоза натрия	SDW-802 или Ac-Di-Sol SD-711	3,00	3,00	3,00
Стеарат магния	MF-2-K (Ligamed)	0,75	0,75	0,75
Всего		100,00	100,00	100,00

После прессования таблетки покрывали пленкой из OpadryQX (белого).

Таблетки получали способом, схема которого изображена на фиг. 1. В табл. 3 приведен примерный количественный состав таблетированного препарата, содержащего 66,7% AG10 HCl (партия 2). В табл. 4 и 5 представлен перечень использовавшегося оборудования и краткое описание этапов изготовления таблетированного препарата. Сходным образом были получены партии 1 и 3, указанные в табл. 2.

Таблица 3

## Таблетированные препараты с высокой нагрузкой AG10

№ п/п	Ингредиенты	Марка	Партия 2
<i>Интрагранулярные</i>			
1	AG10 (соль HCl)		937,62 г
2	Микрокристаллическая целлюлоза	Ceolus UF711	219,11
3	Кроскармеллоза натрия	SDW-802	42,19
4	Диоксид кремния	Syloid 244	3,52
5	Стеарат магния	MF-2-K (Ligamed)	10,55
<i>Экстрагранулярные</i>			
6	Микрокристаллическая целлюлоза	Ceolus UF711	133,13
7	Кроскармеллоза натрия	SDW-802 или Ac-Di-Sol SD-711	39,94
8	Стеарат магния	MF-2-K (Ligamed)	9,99

Таблица 4

## Оборудование, использовавшееся при изготовлении таблеток с AG10

Название устройства	
Стационарный смеситель	Стерильные одноразовые дозирующие ложки
Бункерный смеситель (объем 16 кварт)	Таблеточный пресс TPR 200 (Bosch)
Пробоотборник	Тестер толщины таблеток
Сито из нержавеющей стали #20 меш	Тестер прочности таблеток
Сито из нержавеющей стали #30 меш	Установка для нанесения покрытий Solidlab 1
Решетный стан	Дражировочный барабан, диаметр 13 дюймов

## Краткое описание процесса изготовления таблеток

• Загрузить материалы №№ 1, 2, 3 в 16-квартирный бункерный смеситель	
• Перемешивать в течение 5 минут при 25 об/мин	
• Отобрать небольшую порцию полученной смеси и смешать с материалом № 4, просеять смесь через сито 30 меш, загрузить смесь с материалом № 4 в 16-квартирный бункерный смеситель	
• Перемешивать в течение 5 минут при 25 об/мин	
• Загрузить материал № 5 в 16-квартирный бункерный смеситель	
• Перемешивать в течение 3 минут при 25 об/мин	
• Загрузить полученную смесь в роликовый уплотнитель при следующих параметрах	
Зазор	2,0 (1,0 – 3,0) мм
Усилие прессования	8,0 (2 – 10) кН·см
Скорость вращения цилиндра по часовой стрелке	65 (25-125) об/мин
Скорость вращения цилиндра против часовой стрелки	65 (25-125) об/мин
Угол поворота по часовой стрелке	360°
Угол поворота против часовой стрелки	330°
Отношение скоростей питающего и прессующего шнеков	185 (100 – 300) %
Скорость смесителя	6 (1- 20) об/мин
Зазор между решеткой и стенкой гранулятора	1,25 мм
Регулировка зазора	Включено
Регулировка вращения	Выключено
Коэффициент подачи (количество граммов порошка на один оборот питающего шнека)	0,60 (0,30-0,80)
ПИД-регулятор	2/12 000/0
• Подобрать количества экстрагранулярных компонентов (№№6,7 и 8) в зависимости от выхода измельченных гранул	
• Загрузить измельченные гранулы в 16-квартирный бункерный смеситель, добавить материалы №№ 6 и 7, перемешивать в течение 5 минут при 25 об/мин	
• Добавить материал № 8 в 16-квартирный бункерный смеситель, перемешивать в течение 3 минут при 25 об/мин	
• Загрузить смесь в таблеточный пресс TPR 200 (Bosch) при следующих параметрах	
Скорость подачи	8-10
Скорость вращения	20 об/мин
Усилие предварительного прессования	1,3-1,5 кН
Усилие основного прессования	19,5-21,7 кН
• Нанести на таблетки Opadry QX 321A180025, применяя методы, известные в данной области техники	

На фиг. 2 представлена фотография таблеток с оболочкой, содержащих 50 и 66,7 мас.% AG10 HCl. Таблетки, содержащие 50% активного вещества, формовали, используя пресс-инструмент с насадкой капсулообразной формы размерами 8×17,5 мм, а 66,7%-ные таблетки - размерами 7,5×15 мм. Физические свойства этих двух продуктов приведены в табл. 6.

Таблица 6

## Сводка физических свойств

Препарат	Средняя толщина (мм)	Средняя прочность (кп)	Распадаемость (мм:сс)	Насыпная плотность до уплотнения (г/мл)	Насыпная плотность после уплотнения (г/мл)	Истираемость (%)
AG10 HCl 50% мас.	6,18	21,7	1:00	0,53	0,70	0,0
AG10 HCl 66,7% мас.	5,96	16,6	0:45	0,57	0,69	0,0

Определение истираемости.

Истираемость таблеток, приведенную в табл. 6, определяли согласно Фармакопее США (USP <1216>) с помощью тестера истираемости EF-2 (Electrolab) как потерю массы (в процентах) таблеток массой не менее 6,5 г за 100 оборотов барабана при скорости 25 об/мин. Извлеченные из прибора таблетки очищали от пыли и определяли потерю массы в результате повреждения или истирания поверхности. Приемлемой считается истираемость менее 1%.

Также анализировали растворение таблеток с оболочкой, содержащих 50 и 66,7 мас.% AG10×HCl.

Для этого помещали таблетки в 0,1 Н раствор HCl (см. табл. 7).

Таблица 7

Среда	900 мл 0,1 Н раствора HCl
Температура	37,0 ± 0,5 °С
Оборудование	Тип II (двухлопастная мешалка)
Скорость	50 об/мин, через 45 мин увеличивают до 200 об/мин
Отбор образцов	10, 20, 30, 45 и 60 минут
Объем образца	1 мл
Фильтр	Фильтр GHP 0,45 мкм

На фиг. 3 представлен график, характеризующий растворение таблеток с оболочкой, содержащих 50 и 66,7 мас.% AG10 HCl. Промежуток времени между получением таблеток и экспериментом по их растворению был незначительным. Как видно на фиг. 3, при растворении обоих вариантов таблетированного препарата AG109 за 10 мин высвобождалось 100% активного вещества.

Пример 3. Таблетированные препараты, содержащие более 33,3% AG10, демонстрируют эрозию при проверке истираемости.

В этом примере описываются таблетированные препараты AG10, у которых при испытании на истираемость лекарственная нагрузка более 33,3% с неизбежностью приводила к эрозии таблеток.

Препараты AG10 получали, как описано на фиг. 4 и 5. Количество AG10 и других компонентов указано в табл. 8.

Таблица 8

Ингредиенты	Марка	L016	L017	L018A/B
<i>Интрагранулярные</i>				
AG10 (соль с HCl)		40,0	40,0	33,00
Кремнийсодержащая микрокристаллическая целлюлоза	Prosolv HD90	24,0	26,0	-
Маннит	Тип 100 SD	16,0	20,0	28,0
Коповидон	S-630	5,0	5,0	20,0
Кроскармеллоза натрия	Тип А	3,0	3,0	5,0
Стеарат магния	MF-V2 (Ligamed)	1,3	1,0	3,0
<i>Экстрагранулярные</i>				
Маннит	Тип 100 SD	8,0	2,0	7,0
Кроскармеллоза натрия	Тип А	2,0	1,0	2,0
Стеарат магния	MF-V2 (Ligamed)	0,7	40,0	1,0
Всего		100,0	100,0	100,0

Все указанные выше препараты имели форму таблеток (200 мг). Проверку истираемости проводили, как описано в примере 2. Таблетки препаратов L018A и L018B, которые получали с лекарственной нагрузкой 33,0% при высоком давлении прессования в случае L018A и при умеренном давлении в случае L018B, не крошились, и по окончании испытания на истираемость наблюдалась лишь незначительная эрозия по краям или ее вообще не было (см. фиг. 6). Напротив, у таблеток препаратов L016 и L017, которые получали с лекарственной нагрузкой 40% и при максимально возможном давлении прессования, в испытании на истираемость отмечалась сильная эрозия по краям (см. фиг. 7).

В препаратах, обсуждавшихся выше, использовалась микрокристаллическая целлюлоза обычного сорта, и при содержании AG10 более 33,0% их показатели истираемости были недостаточны для клинического применения таких таблеток. Напротив, в препаратах, описанных в примере 2, использовалась микрокристаллическая целлюлоза высокого качества, что обеспечило получение таблеток с хорошими физическими свойствами, которые не крошились.

Пример 4. Проверка стабильности при растворении методом "ускоренного старения" показала стабильность таблетированных препаратов с высокой нагрузкой AG10.

В этом примере описывается получение и проверка растворимости таблетированных препаратов, содержащих 33% AG10 HCl (200 мг) и микрокристаллическую целлюлозу обычного сорта, и препаратов с лекарственной нагрузкой 66,7% AG10 HCl (400 мг), содержащих микрокристаллическую целлюлозу высокого качества.

Состав этих препаратов указан в табл. 9 и 10 соответственно.

Таблица 9

## Состав таблетированных препаратов, содержащих 33% AG10 HCl

Ингредиенты	Содержание в композиции (% масса/масса)	Количество (мг) в 1 таблетке	Стандарт качества
AG10 гидрохлорид <sup>a</sup>	33,00	200,0	Собственного изготовления
Кремнийсодержащая микрокристаллическая целлюлоза <sup>a,b</sup>	28,00	169,7	NF
Маннит <sup>c</sup>	20,00	121,2	USP
Кроскармеллоза натрия <sup>d</sup>	3,00	18,2	NF
Коповидон <sup>e</sup>	5,00	30,3	NF
Стеарат магния <sup>f</sup>	1,01	6,1	NF
Маннит <sup>c</sup>	10,00	60,0	USP
Кроскармеллоза натрия <sup>d</sup>	3,00	18,0	NF
Стеарат магния <sup>f</sup>	0,75	4,5	NF
<i>Всего</i>	100,0	606,0	--
Очищенная вода <sup>g</sup>	N/A	N/A	USP
Опадру белый 33G28707 <sup>h</sup>	3%	18,2 мг	Собственного изготовления

USP - Фармакопея США (United States Pharmacopoeia, USP).

NF - Национальный формуляр (National Formulary, NF).

N/A - не применимо.

<sup>a</sup> Фактическое количество гидрохлорида AG10 определяли, исходя из активности лекарственного вещества; оно соответствует 177,82 мг свободного основания AG10. Фактическое количество кремнийсодержащей микрокристаллической целлюлозы учитывает сопутствующую потерю; таким образом, целевая масса остается 606 мг.

<sup>b</sup> Prosolv HD 90.

<sup>c</sup> Pearlitol 100SD.

<sup>d</sup> Solutab тип А.

<sup>e</sup> Plasdone S-630.

<sup>f</sup> MF-2-V (Ligamed).

<sup>g</sup> Очищенная вода использовалась при покрытии таблеток оболочкой и удалялась в процессе обработки.

<sup>h</sup> Оболочка прибавляет к массе таблетки 3%. Опадру белый 33G28707 (Colorcon) содержит гипромеллозу (Ph. Eur.), диоксид титана (Ph. Eur.) и триацетин (Ph. Eur.). Ph. Eur. - Европейская фармакопея.

Таблица 10

## Состав таблетированных препаратов, содержащих 66,7% AG10 HCl

Ингредиенты	Содержание в композиции (% масса/масса)	Количество в одной таблетке (мг)	Стандарт качества
<i>Интрагранулярные</i>			
AG10 гидрохлорид <sup>a</sup>	66,67	400,0	Собственного изготовления
Микрокристаллическая целлюлоза высокого качества <sup>a,b</sup>	15,58	93,5	NF/Ph, Eur,
Кроскармеллоза натрия <sup>c</sup>	3,00	18,0	NF/Ph, Eur,
Диоксид кремния, коллоидный <sup>d</sup>	0,25	1,5	NF/Ph, Eur,
Стеарат магния <sup>e</sup>	0,75	4,5	NF/Ph, Eur,
<i>Экстрагранулярные</i>			
Микрокристаллическая целлюлоза <sup>b</sup>	10,00	60,0	NF/Ph, Eur,
Кроскармеллоза натрия <sup>c</sup>	3,00	18,0	NF/Ph, Eur,
Стеарат магния <sup>e</sup>	0,75	4,5	NF/Ph, Eur,
<i>Всего</i>	100,0	600,0	--
Пленочная оболочка			
Очищенная вода <sup>f</sup>	N/A	N/A	USP/Ph, Eur
Опадру QX белый <sup>g</sup>	4%	24 мг	Собственного изготовления

USP - Фармакопея США (United States Pharmacopoeia).

NF - Национальный формуляр (National Formulary).

Ph. Eur. - Европейская фармакопея (European Pharmacopoeia).

N/A - не применимо.

<sup>a</sup> Фактическое количество гидрохлорида AG10 определяли, исходя из активности лекарственного вещества; оно соответствует 355,64 мг свободного основания AG10. Фактическое количество микрокристаллической целлюлозы учитывает сопутствующую потерю; таким образом, целевая масса остается 600 мг.

<sup>b</sup> Ceolus UF-711 или эквивалентный продукт.

<sup>c</sup> Ac-Di-Sol SD711 или эквивалентный продукт.

<sup>d</sup> Syloid 244 FP или эквивалентный продукт.

<sup>e</sup> MgSt5712 (Hyqual), MF-2-K (Ligamed) или эквивалентный продукт.

<sup>f</sup> Очищенная вода использовалась при покрытии таблеток оболочкой и удалялась в процессе обработки.

<sup>g</sup> Оболочка прибавляет к массе таблетки 4%. Opadry QX белый 321A180025 (Cologon) содержит глицерилмонокаприлокапрат (GMCC) тип 1/моно- и диглицериды, привитый сополимер полиэтиленгликоль-поливиниловый спирт, частично гидролизированный поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

На фиг. 8 и 9 схематически изображен процесс изготовления двух указанных таблетированных препаратов.

Таблетки, содержащие 33% AG10 HCl, помещали во флаконах в условия ускоренного старения, а именно при температуре 40°C и относительной влажности (RH) 75%. Фиг. 10 показывает, что в этих условиях хранения скорость растворения таблеток, содержащих 33% AG10 HCl, значительно снижается.

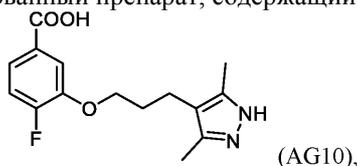
Таблетки, содержащие 66,7% AG10 HCl, также помещали во флаконах в условия ускоренного старения. Фиг. 11 показывает, что скорость растворения таблеток с 400 мг AG10 HCl после хранения в течение 6 месяцев не снижается.

Высвобождение активного вещества и стабильность обоих таблетированных препаратов AG10 HCl определяли одним и тем же способом: при помощи аппарата типа II (лопастная мешалка) в 900 мл раствора 0,1 N HCl при температуре 37°C и скорости вращения 75 об/мин. Таблетированный препарат, содержащий 66,7% AG10 HCl превосходил таблетированный препарат, содержащий 33% AG10 HCl, по скорости растворения после хранения, что означает, что первый препарат обладает более высокой стабильностью при хранении.

В настоящем документе изобретение описано в некоторых подробностях с иллюстрацией фигурами и примерами, способствующими его пониманию, однако специалистам в данной области техники должно быть ясно, что на практике возможны определенные изменения и модификации в пределах объема изобретения согласно его формуле. Отметим также, что приведенные в настоящем документе ссылки во всей полноте включены в описание во всей полноте посредством отсылки, как если бы каждая из них была отдельно включена посредством отсылки. В случае расхождения между данной заявкой и документом, на который дается ссылка в настоящем документе, предпочтение отдается заявке.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический таблетированный препарат, содержащий AG10,



или его фармацевтически приемлемую соль и один или более наполнителей, где

(a) указанный таблетированный препарат содержит по меньшей мере 40 мас.% или более AG10 или его фармацевтически приемлемой соли; и

(b) указанные один или более наполнителей включают микрокристаллическую целлюлозу, отличающуюся тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

2. Таблетированный препарат по п.1, содержащий от около 40 мас.% до около 85 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Таблетированный препарат по п.1, содержащий от около 50 мас.% до около 75 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Таблетированный препарат по п.1, содержащий около 50 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Таблетированный препарат по п.1, содержащий около 66,7 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Таблетированный препарат по п.1, содержащий около 75 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Таблетированный препарат по любому из пп.1-6, где указанные один или более наполнителей составляют от около 1% до около 60% от массы указанного таблетированного препарата.

8. Таблетированный препарат по п.7, в котором указанные один или более наполнителей составляют от около 5% до около 55% от массы указанного таблетированного препарата.

9. Таблетированный препарат по п.7, в котором указанные один или более наполнителей составляют от около 10% до около 50% от массы указанного таблетированного препарата.

10. Таблетированный препарат по п.7, в котором указанные один или более наполнителей составляют от около 15% до около 45% от массы указанного таблетированного препарата.

11. Таблетированный препарат по п.7, в котором указанные один или более наполнителей составляют около 25,8% от массы указанного таблетированного препарата.

12. Таблетированный препарат по п.7, в котором указанные один или более наполнителей составляют около 42,5% от массы указанного таблетированного препарата.

13. Таблетированный препарат по любому из пп.1-12, в котором указанную микрокристаллическую целлюлозу выбирают из группы, состоящей из продуктов UF-702 и UF-711.

14. Таблетированный препарат по любому из пп.1-12, в котором указанную микрокристаллическую целлюлозу выбирают из группы, состоящей из продуктов KG-802 и KG-1000.

15. Таблетированный препарат по любому из пп.1-12, в котором указанные один или более наполнителей дополнительно включают неорганическую соль.

16. Таблетированный препарат по любому из пп.1-12, в котором указанные один или более наполнителей дополнительно включают диоксид кремния.

17. Таблетированный препарат по любому из пп.1-16, дополнительно содержащий один или более дезинтегрирующих агентов, причем указанные один или более дезинтегрирующих агентов составляют от около 1% до около 15% от массы указанного таблетированного препарата.

18. Таблетированный препарат по п.17, в котором указанные один или более дезинтегрирующих агентов составляют от около 3% до около 8% от массы указанного таблетированного препарата.

19. Таблетированный препарат по п.17, в котором указанные один или более дезинтегрирующих агентов составляют около 6% от массы указанного таблетированного препарата.

20. Таблетированный препарат по любому из пп.17-19, в котором указанные один или более дезинтегрирующих агентов содержат кроскармеллозу натрия.

21. Таблетированный препарат по любому из пп.1-20, дополнительно содержащий один или более агентов, улучшающих скольжение, причем указанные один или более агентов, улучшающих скольжение, составляют от около 0,1% до около 8% от массы указанного таблетированного препарата.

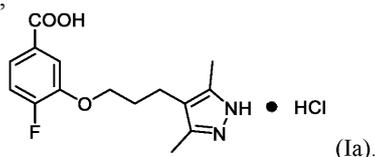
22. Таблетированный препарат по п.21, в котором указанные один или более агентов, улучшающих скольжение, составляют около 1,5% от массы указанного таблетированного препарата.

23. Таблетированный препарат по п.21 или 22, в котором указанные один или более агентов, улучшающих скольжение, представлены стеаратом магния.

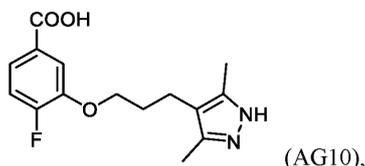
24. Таблетированный препарат по любому из пп.1-23, содержащий также покрывающий агент.

25. Таблетированный препарат по п.24, в котором покрывающий агент представлен продуктом Oradry QX 321A180025.

26. Таблетированный препарат по п.1, в котором AG10 - это фармацевтически приемлемая соль соединения, описываемая формулой Ia,

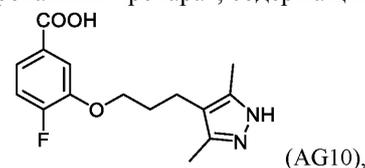


27. Фармацевтический таблетированный препарат, содержащий по меньшей мере 40% или более по массе AG10,



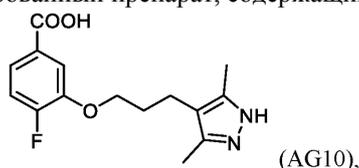
или его фармацевтически приемлемой соли, наполнитель из микрокристаллической целлюлозы, наполнитель из неорганической соли, дезинтегрант и агент, улучшающий скольжение, при этом указанная микрокристаллическая целлюлоза отличается тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

28. Фармацевтический таблетированный препарат, содержащий AG10,



или его фармацевтически приемлемую соль и один или более наполнителей, один или несколько дезинтегрантов, а также один или более агентов, улучшающих скольжение, где указанный таблетированный препарат содержит от 40 до 85 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли; от 5 до 55 мас.% указанного одного или более наполнителей; от 3 до 8 мас.% указанного одного или более дезинтегрантов; а также от 0,5 до 3 мас.% указанных одного или более агентов, улучшающих скольжение; а также где указанные один или более наполнителей включают микрокристаллическую целлюлозу, отличающуюся тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

29. Фармацевтический таблетированный препарат, содержащий AG10,



или его фармацевтически приемлемую соль и один или более наполнителей, один или более дезинтегрантов, а также один или более агентов, улучшающих скольжение, где указанный таблетированный препарат содержит от 50 до 75 мас.% AG10 или его фармацевтически приемлемой соли; от 15 до 45 мас.% указанного одного или более наполнителей; от 3 до 8 мас.% указанного одного или более дезинтегрантов; а также от 0,5 до 3 мас.% указанных одного или более агентов, улучшающих скольжение, а также где указанные один или более наполнителей включают микрокристаллическую целлюлозу, отличающуюся тем, что она является целлюлозным полимером с (i) частицами сферической формы и пористой структурой или (ii) частицами игольчатой формы.

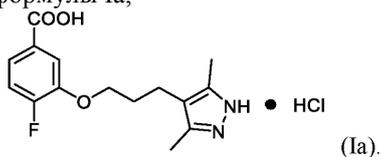
30. Таблетированный препарат по п.28 или 29, в котором указанную микрокристаллическую целлюлозу выбирают из группы, состоящей из продуктов UF-702 и UF-711 или KG-802 и KG-1000.

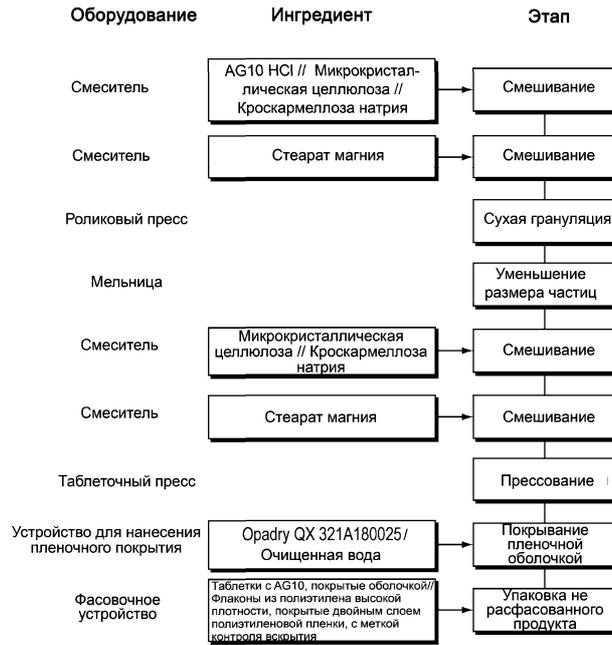
31. Таблетированный препарат по любому из пп.28-30, в котором указанные один или более наполнителей дополнительно включают диоксид кремния.

32. Таблетированный препарат по любому из пп.28-31, в котором указанные один или более дезинтегрирующих агентов содержат кроскармеллозу натрия.

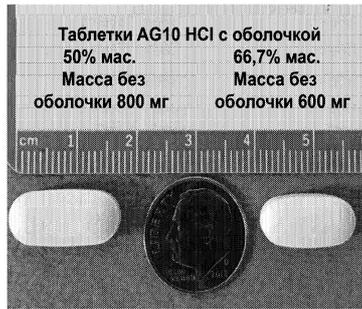
33. Таблетированный препарат по любому из пп.28-32, в котором указанные один или более агентов, улучшающих скольжение, представлены стеаратом магния.

34. Таблетированный препарат по любому из пп.27-33, где AG10 представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму формулы Ia,

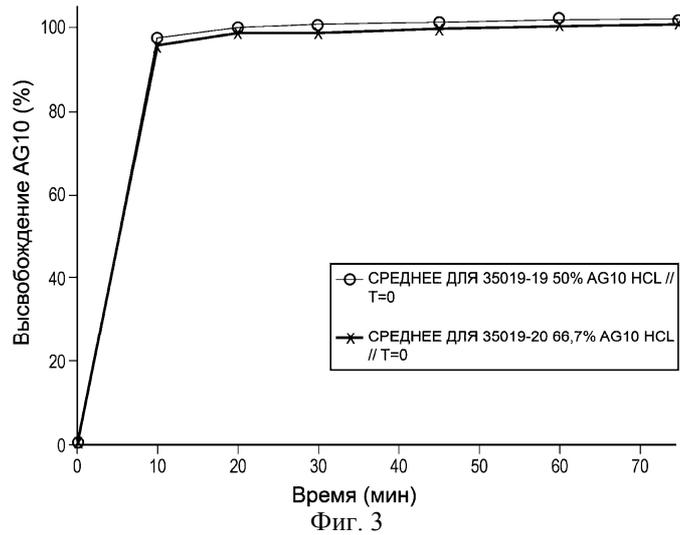




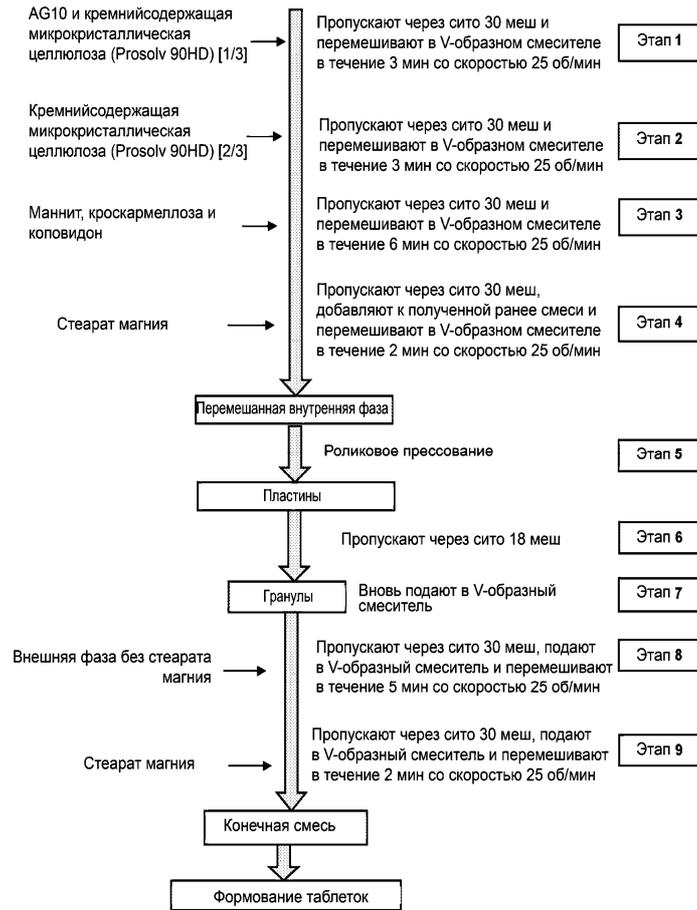
Фиг. 1



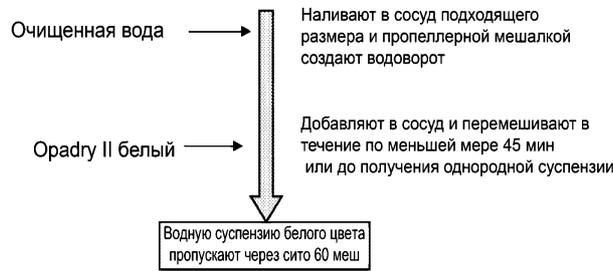
Фиг. 2



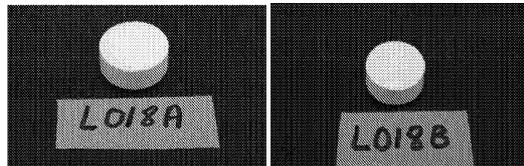
Фиг. 3



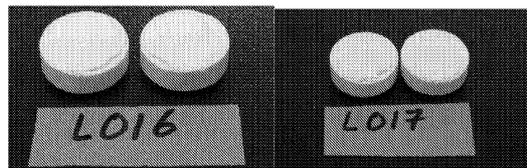
Фиг. 4



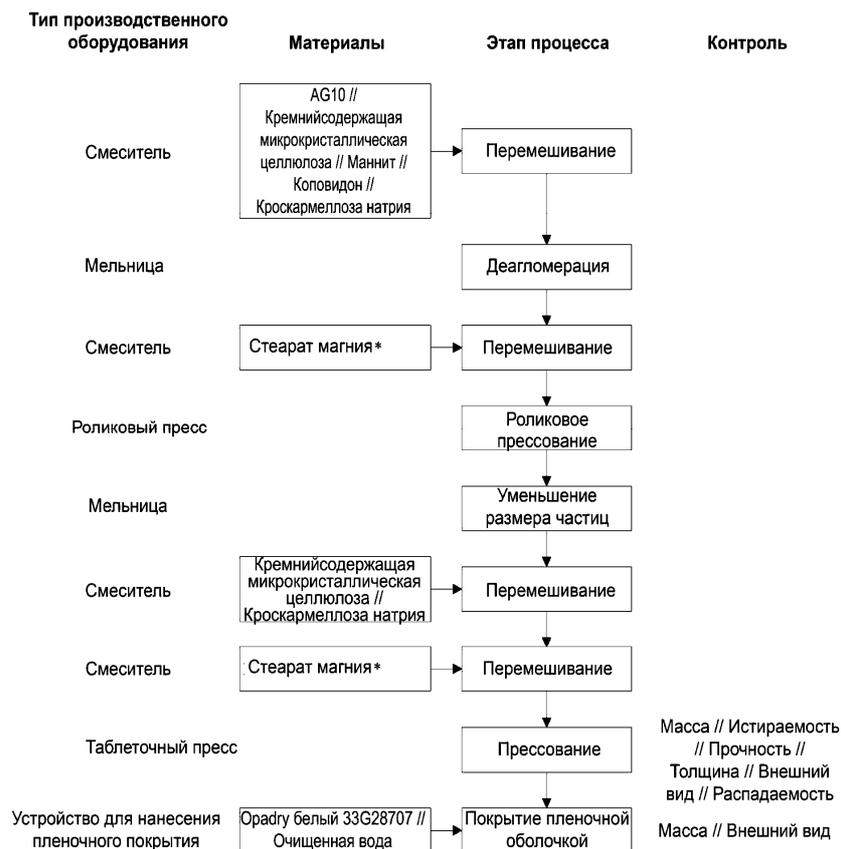
Фиг. 5



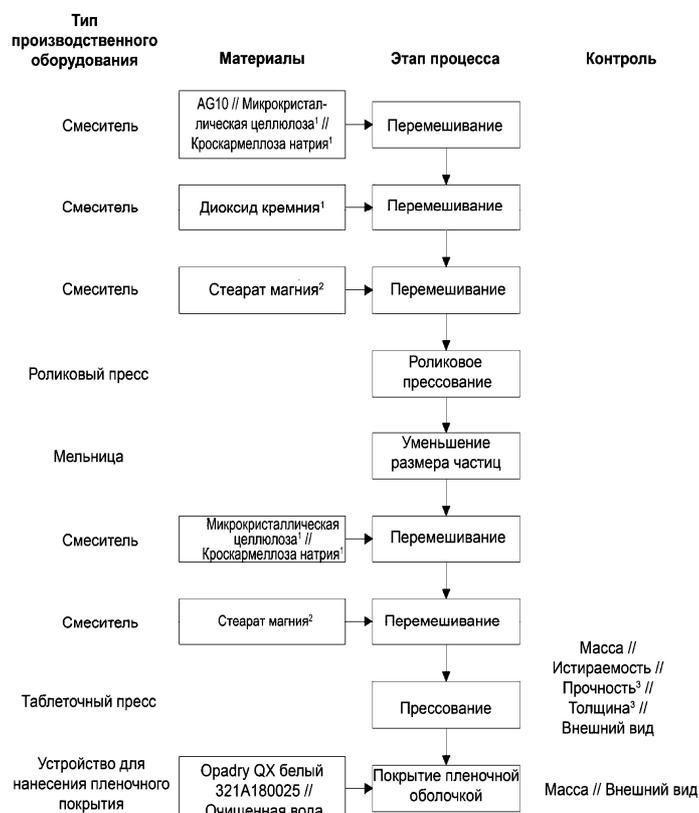
Фиг. 6



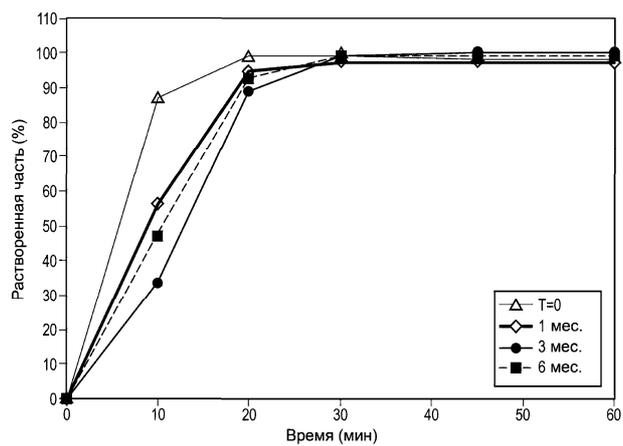
Фиг. 7



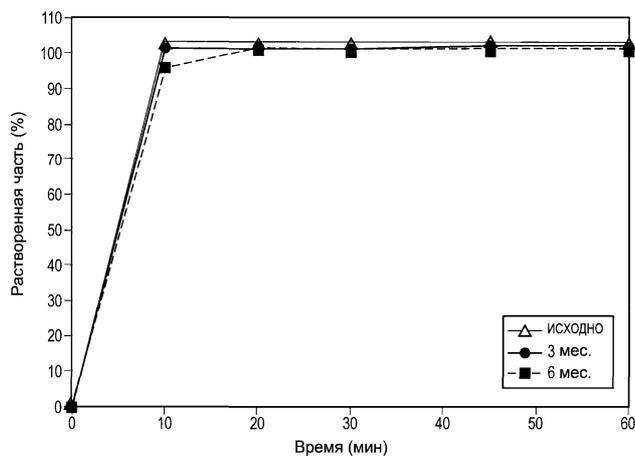
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

