

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392825 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.16

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.06

---

(54) ЭРОДИРУЕМАЯ ТАБЛЕТКА

---

(31) 63/185,615

(32) 2021.05.07

(33) US

(86) PCT/US2022/027976

(87) WO 2022/235991 2022.11.10

(71) Заявитель:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:  
Абуруб Актхам, Догра Мирдула,  
Эльсайед Мохамед Эльсайед  
Хамед, Хуан Сьюань, Пател Фенил  
Джайантилал, Тран Хуен Тан (US)

(74) Представитель:  
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин  
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к эродируемой таблетке, содержащей терапевтический пептид, которая подходит для перорального введения, и, кроме того, к способу получения эродируемой таблетки без гранулирования.

---

A1

202392825

202392825

A1

## ЭРОДИРУЕМАЯ ТАБЛЕТКА

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к эродируемой таблетке, содержащей терапевтический пептид, которая подходит для пероральной доставки, и, кроме того, к способу получения эродируемой таблетки без гранулирования. Более конкретно, настоящее изобретение относится к эродируемой таблетке, содержащей фармацевтический состав, в котором терапевтический пептид представляет собой аналог инкретина с активностью в отношении рецептора глюкагоноподобного пептида (GLP-1) и/или в отношении рецептора глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP). Такие терапевтические пептиды также могут иметь активность в отношении рецептора глюкагона (GCG). Эродируемые таблетки настоящего изобретения содержат терапевтический пептид, который представляет собой агонист одного рецептора GIP, GLP-1 или GCG, двойной агонист рецептора GIP/GLP-1 или тройной агонист рецептора GIP/GLP-1/GCG и может быть использован для лечения по меньшей мере диабета 2 типа (T2D), ожирения, неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFLD) и/или неалкогольного стеатогепатита (NASH) и/или для профилактики снижения когнитивных функций.

Фармацевтические композиции таких агонистов можно использовать при лечении пациентов с по меньшей мере диабетом 2 типа (T2D), ожирением, неалкогольной жировой дистрофией печени (NAFLD) и/или неалкогольным стеатогепатитом (NASH). Введение таких терапевтических пептидов осуществляют перорально. Пероральное введение способствует улучшению соблюдения пациентом режима и обеспечивает возможность самостоятельного введения пациентом терапевтических пептидов.

Для пероральной доставки эффективной дозы пациенту необходимы определенные концентрации пептидов-агонистов в фармацевтических составах. Таким образом, важно, чтобы таблетка, подлежащая введению, надлежащим образом обеспечивала сохранение физической и химической стабильности пептида. Составление пероральной лекарственной формы терапевтического пептида остается сложным и непредсказуемым.

Сложность и непредсказуемость, связанные с составлением терапевтических пептидов в лекарственную форму, приемлемую для перорального введения, частично обусловлены многочисленными свойствами, которыми должен обладать фармацевтический состав, чтобы быть терапевтически пригодным в форме таблетки, в то же время сохраняя функциональные характеристики терапевтического пептида, необходимые для терапевтической эффективности. Кроме того, фармацевтический состав также должен быть безопасным при введении пациентам и хорошо ими переноситься, а также должен подходить для изготовления и хранения. Таким образом, состав должен содержать агенты, которые обеспечивают коммерчески приемлемую стабильность при хранении, стабильность при применении и приемлемое восприятие пациентом.

Неэффективный транспорт биологических препаратов, включая пептиды инкретина, через желудок и/или стенку кишечника является технологической проблемой для пероральной доставки

терапевтических средств. Наибольшая часть активного фармацевтического ингредиента (АФИ) быстро разлагается или не усваивается, что обуславливает системную биодоступность лишь около 1%. Таким образом, для введения эффективной терапевтической дозы требуются большие количества АФИ. В результате большая часть дорогостоящего АФИ расходуется впустую, а пациент может испытывать затруднения при проглатывании большой таблетки.

В WO2019/149880 (Novo Nordisk) описаны фармацевтические композиции, содержащие пептид, такой как пептид GLP-1, и соль N-(8-(2-гидроксibenзиол)амино)каприловой кислоты. Такие фармацевтические композиции получают способом гранулирования.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Неожиданно было обнаружено, что, несмотря на то что таблетки настоящего изобретения получают без стадии гранулирования, эродируемые таблетки настоящего изобретения не только обладают приемлемыми физическими свойствами, но и демонстрируют требуемый профиль растворения и обеспечивают достаточную биодоступность после перорального введения.

Получение более быстро эродируемых таблеток с высокой относительной сплошностью и приемлемыми свойствами прессования в отсутствие микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), которую используют в качестве вспомогательной добавки для прессования, особенно в процессе без гранулирования, было неожиданным. Таблеточные композиции настоящего изобретения, составленные без использования МКЦ, открывают перспективы более широкого диапазона профиля эрозии и обеспечивают возможность модулирования биодоступности агонистов GIP/GLP-1 и других пептидов, сохраняя при этом приемлемые физические свойства таблетки и меньший размер таблетки.

Настоящее изобретение направлено на обеспечение эффективной доставки пептида (инкретина) при пероральном введении с одновременным уменьшением количества АФИ, необходимого для пероральной эффективности.

Настоящее изобретение направлено на обеспечение перорального состава для терапевтических пептидов, обладающих агонистической активностью в отношении рецепторов GIP и GLP-1, которые подходят для перорального введения.

Настоящее изобретение также направлено на обеспечение способа получения эродируемой таблетки, который снижает затраты, связанные с получением АФИ, при этом обеспечивая преимущества, которые заключаются в удобстве и соблюдении режима при пероральном приеме таблетки. Такой способ не включает стадию гранулирования.

Кроме того, настоящее изобретение направлено на обеспечение эродируемой таблетки, которая способна обеспечивать эффективную доставку инкретинов при пероральном введении для достижения улучшенной биодоступности лекарственного средства, превосходящей достижимые в настоящее время уровни.

Настоящее изобретение также направлено на обеспечение эродируемой таблетки с контролируемым высвобождением, причем в одном варианте осуществления таблетка представляет собой таблетку с более медленной эрозией с использованием МКЦ, а в другом варианте

осуществления — таблетку с более быстрой эрозией с уменьшенным содержанием или отсутствием МКЦ.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

5 усилитель проницаемости; и  
смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,75 до 0,98.

Предпочтительно эродируемая таблетка согласно настоящему изобретению имеет среднюю относительную сплошность таблетки от 0,8 до 0,98. Более предпочтительно эродируемая таблетка согласно настоящему изобретению имеет среднюю относительную сплошность таблетки от 0,82 до 0,96. Эродируемая таблетка согласно настоящему изобретению имеет среднюю относительную сплошность 0,82, 0,89, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,96.

10

Предпочтительно эродируемая таблетка согласно настоящему изобретению необязательно дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ). Содержание МКЦ в таблетке предпочтительно составляет до 175 мг. Более предпочтительно оно составляет до 169 мг. Более предпочтительно оно составляет от 84 до 169 мг. Еще более предпочтительно оно составляет 84, 86, 92, 97, 110, 143, 143 и 169 мг. Наиболее предпочтительно оно составляет от примерно 30 до примерно 90 мг.

15

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления предложена эродируемая таблетка в соответствии с настоящим изобретением, в которой усилитель проницаемости в таблетке представляет собой N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат натрия (SNAC или салкапрозат натрия), капрат натрия (C10) или 8-(N-2-гидрокси-5-хлорбензоил)аминокаприловую кислоту (5-CNAC). Предпочтительно усилитель проницаемости представляет собой SNAC, который составляет от примерно 300 до 600 мг в таблетке. Более предпочтительно содержание SNAC в таблетке составляет 300 мг или 600 мг.

20

25

Альтернативно усилитель проницаемости представляет собой C10, который составляет от 300 до 500 мг. Предпочтительно содержание C10 в таблетке составляет 300 мг или 500 мг. Дополнительный альтернативный усилитель проницаемости представляет собой 5-CNAC, содержание которой составляет примерно 500 мг.

30

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления предложена эродируемая таблетка по настоящему изобретению, в которой смазочное вещество представляет собой стеарат магния. Предпочтительно содержание стеарата магния в таблетке составляет от 3 до 30 мг. Более предпочтительно содержание стеарата магния в таблетке составляет 3,10, 4, 6,17, 6,5, 7, 8 и 9,82 мг.

35

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой эродируемую таблетку по настоящему изобретению, в которой содержание терапевтического пептида в таблетке составляет от 1 до 50 мг. Более предпочтительно содержание терапевтической

таблетки составляет от 1 до 36 мг. Еще более предпочтительно содержание терапевтического пептида в таблетке составляет 4, 10, 24 или 36 мг. Более предпочтительно терапевтический пептид обладает агонистической активностью в отношении рецептора глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или рецептора глюкагона (GCG). Предпочтительно терапевтический пептид обладает агонистической активностью в отношении рецептора глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP) и рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). Еще более предпочтительно терапевтический пептид дополнительно обладает активностью в отношении рецептора глюкагона (GCG).

Согласно предпочтительному варианту осуществления терапевтический пептид представляет собой соединение 1 или соединение 2. Данные соединения описаны в WO2020/023386. Другие пептиды, обладающие активностью в отношении GIP и GLP, описаны в WO2016/111971 и WO2013/164483.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления предложена эродируемая таблетка по настоящему изобретению, в которой терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются одновременно. Предпочтительно достигается одновременное высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости. Более предпочтительно высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 60 минут, еще более предпочтительно высвобождение 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 45 минут. Наиболее предпочтительным является достижение высвобождения 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости в течение 30 минут. Предпочтительно высвобождение 80% достигается в течение 20–60 минут, более предпочтительно 25–60 минут, еще более предпочтительно 30–60 минут или 45–60 минут. Предпочтительным вариантом осуществления является вариант осуществления, в котором терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются в течение 30–60 минут. Высвобождение усилителя проницаемости измеряют с помощью ВЭЖХ.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления предложена эродируемая таблетка по настоящему изобретению, которая не содержит МКЦ, причем терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются в течение 15–30 минут. Альтернативно содержание МКЦ может быть снижено.

Эродируемая таблетка по настоящему изобретению предпочтительно покрыта пленочным покрытием в количестве  $4\% \pm 1\%$  (масс./масс.).

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предложена косметическая композиция, содержащая эродируемую таблетку по настоящему изобретению, причем таблетка покрыта пленочным покрытием в количестве  $4\% \pm 1\%$  (масс./масс.).

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка по настоящему изобретению, причем размер круглого пуансона таблеточного пресса для таблетки составляет от примерно 10 до примерно 12 мм.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения предложен способ получения эродируемой таблетки по настоящему изобретению, включающий смешивание терапевтического пептида, усилителя проницаемости, смазочного вещества и, необязательно, микрокристаллической целлюлозы и прессования смешанных компонентов до достижения средней относительной  
5 сплошности от 0,75 до 0,98.

Предпочтительно описанный выше способ обеспечивает среднюю относительную  
сплошность таблетки от 0,8 до 0,98. Еще более предпочтительно средняя относительная  
сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96. Более предпочтительно она составляет 0,82, 0,89, 0,90, 0,91,  
10 0,92, 0,93, 0,96. Однако способ настоящего изобретения не включает стадию гранулирования или  
применение гранулята. Предпочтительно способ настоящего изобретения представляет собой  
способ прямого прессования.

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения предложена эродируемая  
таблетка для перорального введения, полученная способом, описанным выше. Предпочтительно  
эродируемая таблетка имеет среднюю относительную сплошность от 0,75 до 0,98, более  
15 предпочтительно от 0,82 до 0,98 и еще более предпочтительно от 0,82 до 0,96.

В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения  
диабета, включающий стадии введения субъекту, нуждающемуся в этом, эродируемой таблетки по  
настоящему изобретению. Предпочтительно эродируемую таблетку вводят один раз в день, два раза  
в день, через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть  
20 дней или один раз в неделю. Предпочтительным вариантом осуществления является ежедневное  
введение.

В соответствии с шестым аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения  
ожирения, включающий стадии перорального введения субъекту, нуждающемуся в этом,  
эродируемой таблетки по настоящему изобретению. Предпочтительно эродируемую таблетку  
25 вводят один раз в день, два раза в день, через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один  
раз в пять дней, один раз в шесть дней или один раз в неделю. Предпочтительным вариантом  
осуществления является ежедневное введение.

В соответствии с седьмым аспектом настоящего изобретения предложена эродируемая  
таблетка для применения в лечении сахарного диабета, дислипидемии, жировой дистрофии печени,  
30 метаболического синдрома, неалкогольного стеатогепатита и ожирения или для профилактики  
снижения когнитивных функций. Предпочтительно таблетка предназначена для применения в  
лечении сахарного диабета II типа.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления предложена  
эродируемая таблетка по настоящему изобретению для применения в лечении ожирения.

35 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения  
предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид  
или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом таблетка также содержит МКЦ в количестве от 84 до 169 мг.

В соответствии с дополнительным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом таблетка также содержит МКЦ в количестве от примерно 30 до примерно 90 мг, и при этом усилитель проницаемости представляет собой SNAC в количестве от 300 до 600 мг.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом таблетка также содержит МКЦ в количестве от примерно 30 до примерно 90 мг, и при этом усилитель проницаемости представляет собой SNAC в количестве от 300 до 600 мг, причем смазочное средство представляет собой стеарат магния в количестве от 3 до 30 мг.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом таблетка также содержит МКЦ в количестве от примерно 30 до примерно 90 мг, и при этом терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются одновременно таким образом, что достигается одновременное высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом таблетка также содержит МКЦ в количестве от примерно 30 до примерно 90 мг, причем высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 30 минут.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, причем таблетка также содержит МКЦ в количестве от примерно 30 до примерно 90 мг, при этом сердцевина таблетки покрыта пленочным покрытием в количестве  $4\% \pm 1\%$  (масс./масс.).

5 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

10 смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом таблетка также содержит МКЦ в количестве от примерно 30 до примерно 90 мг, причем терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются в течение 30–60 минут, при этом терапевтический пептид обладает активностью в отношении рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).

15 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

20 смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом таблетка также содержит МКЦ в количестве от примерно 30 до примерно 90 мг, причем терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются в течение 30–60 минут, при этом терапевтический пептид обладает активностью в отношении каждого из рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), и рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), и рецептора глюкагона (GCG).

25 В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

усилитель проницаемости; и

30 смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются в течение 15–30 минут.

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

35 усилитель проницаемости; и

смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются в

течение 15–30 минут, и при этом сердцевина таблетки покрыта пленочным покрытием в количестве  $4\% \pm 1\%$  (масс./масс.).

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления предложена эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;

5 усилитель проницаемости; и  
смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,82 до 0,96, при этом терапевтический пептид и усилитель проницаемости высвобождаются в течение 15–30 минут, причем достигается одновременное высвобождение более 80%  
10 терапевтического пептида и усилителя проницаемости.

В одном варианте осуществления усилитель проницаемости выбран из группы, состоящей из деканоата натрия (C10), тауродезоксихолата натрия (NaTDC), лауроилкарнитина (LC), додецилмальтозида (C12-мальтозид), додецилфосфатидилхолина (DPC), N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата натрия (SNAC) и рамнолипида.

15 Термин «агонист GLP-1» или «терапевтический пептид, обладающий активностью GLP-1», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое полностью или частично активирует рецептор GLP-1 человека. Термин «агонист GLP-1», а также конкретные агонисты, описанные в настоящем документе, охватывают их солевые формы. Термин «агонист GLP-1» может включать аналог GLP.

20 В некоторых вариантах осуществления термин «аналог GLP-1» относится к пептиду или соединению, которое представляет собой вариант человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1 (7–37)). Человеческий GLP-1 (7–37) имеет последовательность  
NAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG.

Термин «агонист GIP» или «терапевтический пептид, обладающий активностью GIP»,  
25 используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое полностью или частично активирует рецептор GIP человека. GIP представляет собой пептид из 42 аминокислот, который, как и GLP-1, также известен как инкретин. GIP играет физиологическую роль в гомеостазе глюкозы посредством стимуляции секреции инсулина из бета-клеток поджелудочной железы в присутствии глюкозы.

30 В некоторых вариантах осуществления термин «аналог GIP» относится к пептиду или соединению, которое представляет собой вариант человеческого GIP. Человеческий GIP имеет последовательность  
YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNWKNHNTQ.

Термин «агонист GCG» или «терапевтический пептид, обладающий активностью глюкагона», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое полностью  
35 или частично активирует рецептор глюкагона человека. Глюкагон повышает концентрацию глюкозы и жирных кислот в кровотоке.

В некоторых вариантах осуществления термин «аналог GCG» относится к пептиду или соединению, которое представляет собой вариант человеческого GCG. Человеческий GCG имеет последовательность HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT.

5 Каждый из терапевтических пептидов настоящего изобретения может быть модифицирован для увеличения периода полувыведения пептида или для обеспечения требуемого физиологического эффекта.

Используемый в настоящем документе термин «усилитель проницаемости» относится к агенту, который улучшает пероральную доставку терапевтических пептидов посредством увеличения пассивной проницаемости или посредством активации парацеллюлярного канала  
10 лекарственных средств, посредством раскрытия плотных соединений, и/или изменения эпителиальной мембраны для усиления трансклеточного проникновения.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В настоящем изобретении предложена таблетка для перорального введения. Таблетки являются эродируемыми и содержат терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую  
15 соль, усилитель проницаемости и смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,75 до 0,98.

Разработанные эродируемые таблетки настоящего изобретения предпочтительно представляют собой монолитные дозированные формы, предназначенные для одновременного высвобождения активного ингредиента и усилителя проницаемости в желудке. Данные монолитные  
20 дозированные формы могут иметь форму таблеток без покрытия или таблеток с пленочным покрытием. Сердцевины эродируемых таблеток не разрушаются, и, следовательно, они высвобождают лекарственное средство и усилитель проницаемости посредством эрозии.

Эродируемые таблетки настоящего изобретения не требуют разрыхлителя, такого как кросповидон, который обычно используют в составах таблеток для обеспечения их распада. Кроме  
25 того, таблетки настоящего изобретения получают способом прямого прессования, а не способом гранулирования. Таким образом, процессы и способы получения, описанные в настоящем документе, следует понимать как не включающие в себя стадии сухого гранулирования или помола, за исключением случаев, когда явно указано иное.

Отсутствие разрыхлителя в сочетании с соответствующими технологическими условиями, такими как высокое давление прессования (например, от 60 до 300 МПа), приводит к получению  
30 таблетки, которая медленно эродирует, что приводит к одновременному медленному высвобождению лекарственного средства и усилителя проницаемости, а не к быстрому высвобождению вследствие разрушения таблетки.

Эродируемые таблетки настоящего изобретения, содержащие терапевтическое пептидное  
35 лекарственное средство и усилитель проницаемости (такой как SNAC, 5-CNAC или C-10), добавленный в больших количествах (таких как 300 мг или 600 мг усилителя проницаемости на таблетку), предназначены для эрозии таким образом, что высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 60 минут.

Предпочтительно высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 45 минут и более предпочтительно в течение 30 минут.

Настоящее изобретение также относится к способу прямого прессования, который обеспечивает получение эродируемой таблетки согласно настоящему изобретению. Способ  
5 прессования настоящего изобретения имеет преимущество, заключающееся в уменьшении количества отдельных операций по сравнению со способом гранулирования. В свою очередь, это снижает риск нестабильности пептида, химической или физической. Неожиданно было обнаружено, что физические свойства таблеток, как ни удивительно, сохранялись при использовании способа  
10 прямого прессования. Как правило, в данной области необходимо использовать процесс гранулирования, такой, как описан в EP2827845B, для получения таблеток, содержащих терапевтические пептиды, которые подходят для перорального введения, поскольку терапевтические пептиды имеют неудовлетворительные физические свойства, что обычно требует применения процесса гранулирования.

Важным признаком предложенного способа является результирующая пористость таблетки.  
15 В связи с этим давление прессования регулируют для достижения требуемой пористости. Применяют высокое целевое давление прессования, и полученная средняя относительная сплошность составляет от 0,75 до 0,98, предпочтительно от 0,8 до 0,98 и еще более предпочтительно от 0,82 до 0,96. Относительная сплошность таблетки количественно определяет, насколько таблетка является твердой, т. е. непористой. Ее рассчитывают путем деления плотности таблетки на  
20 истинную плотность материала. Плотность таблетки может быть определена посредством измерения ее массы и объема, причем объем определяют по толщине таблетки и информации о конструкции пуансона. Истинную плотность порошковой смеси, как правило, определяют методом гелиевой пикнометрии, в котором измеряют плотность, исключая все пустоты. Альтернативно пористость может быть рассчитана по формуле: Пористость = (1 – относительная сплошность). Пористость  
25 таблетки предпочтительно составляет от 0,04 до 0,18. Более предпочтительно она составляет 0,04, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,14 или 0,18.

Эродируемые таблетки, содержащие терапевтические пептиды, полученные способом прямого прессования, представлены в примерах с использованием соединения 1 или соединения 2. Такие агонисты представляют собой агонисты пептидов GIP/GLP-1.

30 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предложен еще один вариант эродируемой таблетки, имеющий относительно более быстрый профиль растворения. Такие таблетки выполнены с возможностью эрозии в течение 30 минут благодаря уменьшению содержания или полному исключению микрокристаллической целлюлозы (МКЦ). МКЦ обычно используют в качестве вспомогательной добавки для прессования.  
35 Преимущество исключения или снижения содержания микрокристаллической целлюлозы заключается в получении таблетки меньшего размера. Преимущество таблетки меньшего размера заключается в том, что ее легче проглотить, и, следовательно, это может способствовать улучшению соблюдения режима пациентами, в частности испытывающими затруднения при проглатывании.

Такие таблетки имеют более высокую скорость эрозии по сравнению с таблетированным составом, содержащим большее количество микрокристаллической целлюлозы, и при этом значительное влияние на профиль прессования таблетки неожиданно отсутствует. Показано, что эродируемая таблетка по настоящему изобретению, содержащая 10 мг терапевтического пептида (соединения 1 или соединения 2, как показано ниже) и 300 мг или 600 мг SNAC, без добавления микрокристаллической целлюлозы и использование стеарата магния в качестве смазочного вещества обеспечивают более быстрое растворение, как описано выше.

Эродируемые таблетки согласно настоящему изобретению могут дополнительно иметь пленочное покрытие, которое может быть нанесено как для замедления, так и для ускорения растворения сердцевин таблеток. Пленочное покрытие представляет собой водный раствор покрытия, который наносят на сердцевину таблетки. Предпочтительно на сердцевину таблетки наносят примерно  $4\% \pm 1\%$  (масс./масс.) покрытия. Полученные в результате эродируемые таблетки с более медленным высвобождением и более быстрым высвобождением, имеющие косметическое покрытие, имеют преимущество, заключающееся в том, что пациенту легче обращаться с ними и проглатывать их благодаря более гладкому финишному покрытию. Примером косметического пленочного покрытия является покрытие Opadry Blue 03K 105008, которое состоит из ГПМЦ 2910, TiO<sub>2</sub>, триацетина и алюминиевого лака FD&C Blue 2.

В представленных ниже примерах описаны эродируемые таблетки, полученные способом прямого прессования. Предпочтительно эродируемые таблетки согласно настоящему изобретению содержат терапевтический пептид, который обладает агонистической активностью в отношении рецептора глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или рецептора глюкагона (GCG). Более предпочтительно эродируемые таблетки согласно настоящему изобретению содержат терапевтический пептид, который обладает агонистической активностью в отношении каждого из рецептора глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). Предпочтительно терапевтический пептид представляет собой соединение 1 или соединение 2, определение которых приведено ниже.

Терапевтический пептид также может иметь агонистическую активность в отношении рецепторов GLP-1, GIP и глюкагона (GCG). Способ прямого прессования также может быть применен к другим терапевтическим пептидам, включая пептиды, которые являются агонистами в отношении рецептора амилина, и пептиды, которые являются агонистами в отношении рецепторов как амилина, так и кальцитонина.

В настоящем изобретении также предложено совместное введение терапевтического пептидного агониста в соответствии с настоящим изобретением с одним или более дополнительными терапевтическими пептидными агонистами или непептидными агонистами.

Другие пептидные агонисты или непептидные агонисты могут быть включены в состав эродируемой таблетки настоящего изобретения. Эродируемые таблетки настоящего изобретения, содержащие терапевтический пептид, могут быть составлены совместно с одним или более агентами, выбранными из группы, состоящей из метформина, тиазолидиндиона,

сульфонилмочевины, ингибитора дипептидилпептидазы 4, натрий-зависимого котранспортера глюкозы, ингибитора SGLT-2, модулятора ростового фактора дифференцировки 15 (GDF15), модулятора пептида тирозин-тирозин (PYY), модифицированного инсулина, амилина, двойного агониста рецепторов амилина и кальцитонина и агониста оксинтомодулина (ОХМ). В одном варианте осуществления эродируемая таблетка настоящего изобретения содержит терапевтический пептид в комбинации фиксированных доз совместно с одним или более агентами, выбранными из группы, состоящей из метформина, тиазолидиндиона, сульфонилмочевины, ингибитора дипептидилпептидазы 4, натрий-зависимого котранспортера глюкозы, ингибитора SGLT-2, GDF15, PYY, модифицированного инсулина, амилина, двойного агониста рецепторов амилина и кальцитонина и ОХМ.

Эродируемые таблетки могут различаться по количеству смазочного вещества, необходимого для процесса прессования, которое обычно составляет от 0,5% до 5% и более предпочтительно от примерно 1 до примерно 5%.

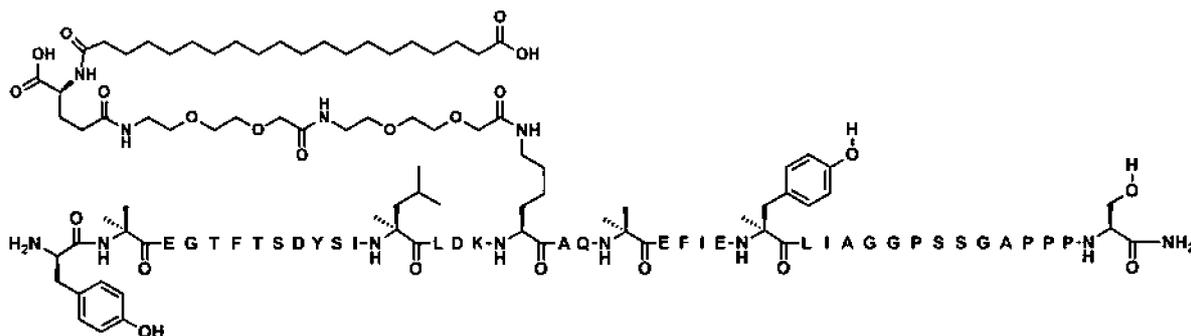
Для обеспечения оптимального формования эродируемой таблетки при масштабировании производства может потребоваться добавление соответствующего количества микрокристаллической целлюлозы для достижения надежного таблеточного состава, который обеспечивает одновременное высвобождение в пределах диапазона, описанного выше в отношении таблеток с более медленным и более быстрым высвобождением. Добавление маннита, лактозы или другого разбавителя вместо микрокристаллической целлюлозы или в дополнение к ней может быть предпочтительным для обеспечения надежного способа изготовления при сохранении требуемого профиля растворения.

Получение соединений 1 и 2 описано в заявке РСТ номер РСТ/US2019/042822, публикации номер WO2020/023386. Соединение 2 также может быть получено способом, описанным в WO2021/034815.

### Соединение 1

**(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- $\alpha$ MeL-LDKK((2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетил)<sub>2</sub>-( $\gamma$ -Glu)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-CO<sub>2</sub>H)AQ-Aib-EFIE- $\alpha$ MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:1)**

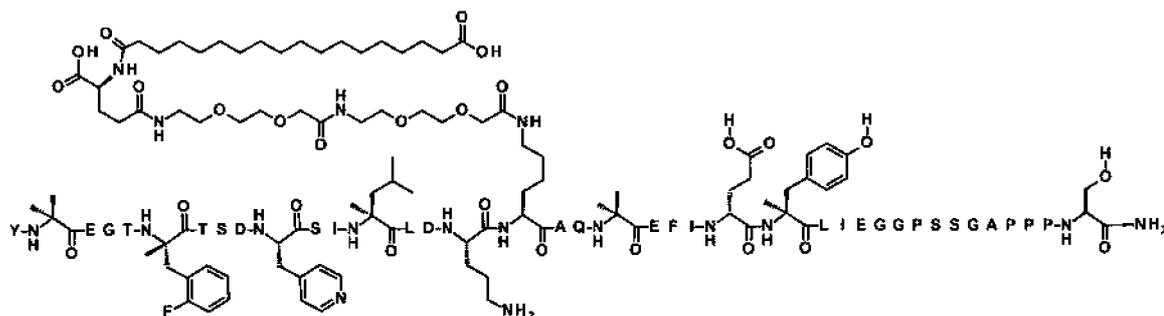
Структура SEQ ID NO:1 изображена ниже с применением стандартных однобуквенных кодов аминокислот за исключением остатков D-Tyr1, Aib2,  $\alpha$ MeL13, K17, Aib20,  $\alpha$ MeY25 и Ser39, при этом структуры этих аминокислотных остатков были расширены:



### Соединение 2

**Y-Aib-EGT- $\alpha$ MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- $\alpha$ MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетил)<sub>2</sub>-( $\gamma$ -Glu)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-CO<sub>2</sub>H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- $\alpha$ MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:2)**

Структура SEQ ID NO:2 изображена ниже при помощи стандартных однобуквенных кодов аминокислот за исключением остатков Aib2,  $\alpha$ MeF(2F)6, 4Pal10,  $\alpha$ MeL13, Orn16, K17, Aib20, D-Glu24  $\alpha$ MeY25 и Ser39, при этом структуры этих аминокислотных остатков расширены:



Оба соединения 1 и 2 являются терапевтическими пептидными агонистами в отношении обоих рецепторов GIP и GLP-1, как описано в WO2020/023386.

### Описание и примеры твердых составов для пероральной доставки пептида

Разработаны монолитные дозированные формы, предназначенные для одновременного высвобождения активного ингредиента и усилителя проницаемости в желудке. Данные монолитные дозированные формы разработаны в виде таблеток без покрытия или таблеток с пленочным покрытием. Сердцевины таблеток не распадаются, и они высвобождают лекарственное средство и усилитель проницаемости посредством эрозии.

5 Таблетки, содержащие пептидное лекарственное средство и усилитель проницаемости (такой как SNAC), добавленный в больших количествах (например, 300 мг или 600 мг на таблетку), выполнены с возможностью эрозии в течение 45 минут. Может ли конкретный усилитель проницаемости усиливать абсорбцию пептида, невозможно предсказать заранее. Данные таблетки не содержат разрыхлитель, который обычно используют в таблеточных составах, и их получают посредством прямого прессования. Отсутствие разрыхлителя в сочетании с соответствующими технологическими условиями, такими как высокое давление прессования, способствует медленной эрозии таблеток, что приводит к одновременному медленному высвобождению лекарственного средства и усилителя проницаемости, а не к быстрому высвобождению вследствие разрушения таблетки. Способ прямого прессования используют для уменьшения количества отдельных операций и, следовательно, снижения риска нестабильности пептида, химической или физической. Применение способа прямого прессования не является очевидным вследствие неудовлетворительных физических свойств пептидов, что обычно требует применения процесса гранулирования. Примером этого является применение соединения 1 и 2 в качестве терапевтических пептидных агонистов.

10 Разработан еще один вариант таких таблеток с новой композицией с относительно более быстрым профилем растворения. Такие таблетки выполнены с возможностью эрозии в течение 30 минут путем уменьшения содержания или полного исключения микрокристаллической целлюлозы, обычно используемой в качестве вспомогательной добавки для прессования. Уменьшение содержания или исключение микрокристаллической целлюлозы приводит к получению таблеток меньшего размера, которые легче проглотить и которые, вероятно, будут более востребованы у пациентов, в частности испытывающих затруднения при проглатывании. Такие таблетки имеют более высокую скорость эрозии по сравнению с таблеточным составом, содержащим большее количество микрокристаллической целлюлозы, и это неожиданно не влияет на профиль прессования таблетки. Показано, что таблеточный состав, содержащий 10 мг пептидного лекарственного средства (соединение 1, соединение 2) и 300 мг или 600 мг SNAC без добавления микрокристаллической целлюлозы, и использование обычного количества стеарата магния в качестве смазочного вещества обеспечивают более быстрое растворение, как описано выше.

25 Кроме того, также разработаны таблетки с пленочным покрытием с использованием сердцевин с более низкой и более высокой скоростью растворения, которые предназначены для получения конечного продукта с улучшенными характеристиками удобства в обращении и проглатывания.

30 Несмотря на то что концепция протестирована с использованием двух описанных пептидов, ее можно применять к другим пептидам и с изменением количества смазочного вещества, необходимого для обработки, как правило, в диапазоне от 0,5% до 5%. При необходимости для оптимальной технологичности при масштабировании производства добавляют соответствующее количество микрокристаллической целлюлозы для достижения надежного таблеточного состава, который обеспечивает одновременное высвобождение в пределах диапазона, упомянутого выше в

отношении таблеток с более медленным и более быстрым высвобождением. Вариантом также является добавление маннита или другого разбавителя вместо микрокристаллической целлюлозы или в дополнение к ней, что может обеспечивать устойчивый процесс производства при сохранении требуемого профиля растворения.

- 5                   Примеры вышеупомянутых дозированных форм, способа их получения и данные о растворимости представлены ниже.

**Композиция примеров 1–6: таблетки, содержащие соединение 1 и различные количества SNAC**

- 10                   Таблетки, содержащие соединение 1 и различные количества SNAC, получали посредством смешивания ингредиентов в подходящем смесителе, а затем их прессования в таблетки с использованием соответствующего оборудования для таблетирования. В малом масштабе все компоненты взвешивали и переносили в ступку. После смешивания с помощью пестика в течение 5–10 мин смесь из ступки переносили во флакон и перемешивали еще 5–10 мин в смесителе Turbula. Целевую массу этой смеси помещали в пресс-форму, которую устанавливали вместе с соответствующими пуансонами на ручной односторонний гидравлический пресс, и прессовали в
- 15                   таблетки. Композиция, масса таблетки, размер таблеточного пуансона и целевые значения давления прессования для каждого из примеров таблеток, содержащих соединение 1, показаны в таблице 1. Условия смешивания, параметры таблеточного пуансона и таблетирования дополнительно модифицированы при масштабировании производства для достижения оптимальной технологичности и требуемых свойств таблетки в зависимости от используемого масштаба и
- 20                   производственного оборудования.

**Таблица 1. Композиция и параметры таблетирования для примеров 1–6 таблеточных составов, содержащих соединение 1**

Компонент	Количество на таблетку (мг)					
	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6
Соединение 1	10,00 <sup>a</sup>	10,00 <sup>b</sup>	10,00 <sup>a</sup>	10,00 <sup>b</sup>	10,00 <sup>a</sup>	10,00 <sup>b</sup>
SNAC	300,00	300,00	600,00	600,00	300,00	300,00
МКЦ	86,00 <sup>a</sup>	Нет	169,00 <sup>a</sup>	Нет	86,00 <sup>a</sup>	Нет
Стеарат магния	4,00	3,10	8,00	6,17	4,00	3,10
Общая целевая масса таблетки (мг)	400,00	313,10 <sup>b</sup>	787,00	616,17 <sup>b</sup>	400,00	313,10 <sup>b</sup>
Размер таблеточного пуансона	10 мм, круглый	10 мм, круглый	12 мм, круглый	12 мм, круглый	10 мм, круглый	10 мм, круглый
Целевое давление прессования (МПа)	191	191	159	159	96	96

<b>Средняя относительная сплошность</b>	0,92	0,90	0,92	0,90	0,86	0,82
---	------	------	------	------	------	------

а. Количество лекарственного средства корректировали по активности и соответствующим образом изменяли количество микрокристаллической целлюлозы для сохранения постоянной общей массы таблетки

5 б. Количество лекарственного средства корректировали по активности и соответствующим образом изменяли общую массу таблетки

Испытание на растворение таблеток, описанных в примерах 1–6, проводили с использованием прибора USP Apparatus 2 (оснащенного сосудом емкостью 1 л и соответствующей лопастной мешалкой), содержащего 500 мл 50 мМ фосфатного буфера со значением pH 6,8, при 37 °С и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Количество высвобожденного соединения и SNAC измеряли с помощью ВЭЖХ. Одновременное высвобождение более 80% лекарственного средства и SNAC достигнуто в течение 30 минут для примеров 2, 4 и 6 и в течение 45 минут для примеров 1, 3 и 5. В таблицах 2А, В показаны результаты этих испытаний на растворение таблеток, описанных в примерах 1–6.

15 **Таблица 2А, В. Результаты испытания на растворение таблеток, описанных в примерах 1–6, содержащих соединение 1**

**Таблица 2А**

Время (мин)	Пример 1		Пример 2		Пример 3	
	Соединение 1	SNAC	Соединение 1	SNAC	Соединение 1	SNAC
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	15,3	22,3	34,5	46,9	10,2	15,0
6	31,4	40,6	59,3	73,0	22,8	27,6
9	46,0	56,1	83,2	96,5	32,7	39,0
15	69,2	79,4	98,9	109,1	49,8	53,2
21	82,3	92,5	102,2	111,5	64,2	64,8
30	92,5	103,0	102,4	112,2	76,1	76,2
45	99,1	108,9	99,8	111,9	90,3	86,7

**Таблица 2В**

Время (мин)	Пример 4		Пример 5		Пример 6	
	Соединение 1	SNAC	Соединение 1	SNAC	Соединение 1	SNAC
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	11,9	19,3	11,1	20,5	29,2	41,5
6	25,7	36,6	25,9	34,9	57,1	72,9
9	39,2	51,0	38,1	47,2	74,8	84,5
15	61,3	73,5	56,0	65,1	88,5	98,6
21	72,3	88,4	71,7	81,0	93,4	104,2
30	92,5	98,8	85,8	95,8	90,3	103,7
45	96,7	103,8	100,2	111,1	94,7	103,5

**Примеры композиций 7–13: таблетки, содержащие соединение 2 и SNAC, с различной лекарственной нагрузкой, полученные при различном давлении прессования**

5 Таблетки, содержащие соединение 2 и SNAC, с различной лекарственной нагрузкой, полученные при различном давлении прессования, получали с использованием такой же процедуры, как описано для примеров 1–6, за исключением того, что стадию смешивания в смесителе Turbula не проводили. Композиция, масса таблетки, размер таблеточного пуансона и значения давления прессования для каждого из примеров таблеток, содержащих соединение 2, показаны в таблице 3.

**Таблица 3. Композиция и параметры таблетирования для примеров 7–13 таблеточных составов, содержащих соединение 2**

Компонент	Количество на таблетку (мг)						
	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12	Пример 13
Соединение 2		4,00	4,00	24,00	24,00	36,00	36,00
SNAC	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00	300,00
МКЦ	86,00	92,00	92,00	97,00	97,00	110,00	110,00
Стеарат магния	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Общая целевая масса таблетки (мг)	390,00	400,00	400,00	425,00	425,00	450,00	450,00
Размер пуансона	10 мм, круглый	10 мм, круглый	10 мм, круглый	10 мм, круглый	10 мм, круглый	10 мм, круглый	10 мм, круглый
Целевое давление прессования (МПа)	191	191	280	191	280	191	280
Средняя относительная сплошность	0,92	0,90	0,92	0,90	0,91	0,90	0,92

10 Испытание на растворение одной таблетки в примере 7 проводили с использованием прибора USP Apparatus 2 (оснащенного сосудом емкостью 100 мл и соответствующей лопастной мешалкой), содержащего 50 мл среды для растворения, состоящей из 0,01 н. HCl (pH 2,0), которую предварительно уравнивали при 37 °С, и при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Во время испытания на растворение таблетку извлекали в определенные моменты

15 времени для измерения размера оставшейся части. Количество высвобожденного соединения и SNAC измеряли с помощью ВЭЖХ. Таблетка подвергалась эрозии, а не разрушению. В момент времени 0 размер таблетки составлял 10 мм. Через 21 мин размер таблетки составлял 6 мм, а через 41 мин размер таблетки составлял 3 мм. Даже при низком значении pH, при котором основной компонент таблетки (SNAC) имеет низкую растворимость, за 45 минут все же была достигнута

20 полная эрозия таблетки.

Испытание на растворение таблеток в примерах 8–13 проводили с использованием прибора USP Apparatus 2 (оснащенного сосудом емкостью 1 л и соответствующей лопастной мешалкой),

содержащего 500 мл среды для растворения, состоящей из 50 мМ фосфатного буфера со значением рН 6,8, которую предварительно уравнивали при 37 °С, и при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Как показано в таблицах 4А, В, соединение 2 и SNAC высвобождались медленно и одновременно, и высвобождение более 80% было достигнуто в течение 45 минут.

5 **Таблица 4А, В. Результаты испытания на растворение таблеток, описанных в примерах 8–13, содержащих соединение 2**

**Таблица 4А**

Время (мин)	Пример 7		Пример 8		Пример 10	
	% высвобождения		% высвобождения		% высвобождения	
	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	SNAC
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	10,19	14,31	11,94	17,63	11,51	16,53
6	18,56	24,32	21,69	30,06	23,14	29,32
9	24,31	32,35	31,88	41,78	35,35	43,01
15	42,44	46,42	48,56	59,99	53,42	60,73
21	55,63	59,92	Н/П	Н/П	71,25	79,53
22	Н/П	Н/П	63,25	76,63	Н/П	Н/П
30	66,75	71,10	76,50	90,27	84,47	93,33
45	84,31	88,75	90,06	104,67	99,98	108,18
60	98,00	98,04	95,88	107,66	105,65	114,41

**Таблица 4В**

Время (мин)	Пример 11		Пример 12		Пример 13	
	% высвобождения		% высвобождения		% высвобождения	
	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	SNAC
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	10,65	15,82	11,89	15,50	11,91	15,63
6	19,99	25,86	22,31	27,43	20,28	25,47
9	28,66	35,17	33,52	39,30	29,27	34,95
15	42,27	49,88	50,45	56,98	43,21	50,07
21	56,89	64,83	63,45	71,40	54,92	61,92
22	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
30	71,16	78,49	78,42	87,64	70,59	80,21
45	88,67	98,28	94,18	102,94	85,16	94,33
60	98,63	108,56	102,22	110,41	94,08	103,75

**Примеры композиций 14–19: твердые дозированные формы, содержащие соединение 2 и различные типы и количества усилителей проницаемости**

Примеры таблеток 14, 15, 17–19 получали с использованием такой же процедуры, как описано для примеров 1–6, за исключением того, что стадию смешивания в смесителе Turbula не проводили. Примеры 14, 18 содержат SNAC, пример 15 содержит CNAC, а примеры 16, 17 и 19 содержат С10. Композиция, масса таблетки, размер таблеточного пуансона и значения давления прессования для каждого из примеров таблеток, содержащих соединение 2, показаны в таблице 5.

Капсулы с немедленным высвобождением (пример 16) получали посредством смешивания ингредиентов в подходящем смесителе с последующим наполнением оболочек капсул. В малом масштабе все компоненты взвешивали и переносили в ступку. После смешивания с помощью пестика в течение 5–10 мин целевой массой этой смеси вручную наполняли оболочки капсул со множеством утрамбовок и придавливаний. Композиция, масса состава и размер капсулы показаны в таблице 5. Условия смешивания, размер капсулы и параметры капсулирования дополнительно модифицированы при масштабировании производства для достижения оптимальной технологичности в зависимости от используемого масштаба и производственного оборудования.

**Таблица 5. Подробная информация о композиции и единице дозирования для примеров 14–19 составов, содержащих соединение 2**

Компонент	Количество на таблетку (мг)					
	Пример 14	Пример 15	Пример 16	Пример 17	Пример 18	Пример 19
Соединение 2	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
SNAC	300,00	Нет	Нет	Нет	600,00	Нет
C10	Нет	Нет	500,00	500,00	Нет	300,00
5-CNAC	Нет	350,00	Нет	Нет	Нет	Нет
МКЦ	86,00	86,00	Нет	143,00	169,00	86,00
Стеарат магния	4,00	4,00	Нет	7,00	8,00	4,00
Общая целевая масса состава (мг)	400,00	450,00	510,00	660,00	787,00	400,00
Размер дозированной формы	10 мм, круглый	10 мм, круглый	Размер капсулы из ГПМЦ 00EL	12 мм, круглый	12 мм, круглый	10 мм, круглый
Целевое давление прессования (МПа)	191	191	Н/П	88	159	64
Средняя относительная плотность	0,89	Н/П	Н/П	0,96	0,92	0,92

Н/П: не применимо

Испытание на растворение таблеток в примерах 14 и 17–19 проводили с использованием прибора USP Apparatus 2 (оснащенного сосудом емкостью 1 л и соответствующей лопастной мешалкой), содержащего 500 мл среды для растворения, состоящей из 50 мМ фосфатного буфера со значением pH 6,8, которую предварительно уравнивали при 37 °С, и при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Количество высвобожденного соединения и усилителя проницаемости измеряли с помощью ВЭЖХ. Как показано в таблицах 6А и 6В, соединение 2 и усилители проницаемости высвобождались медленно и одновременно, и высвобождение более 80% было достигнуто в течение 45 минут.

Испытание на растворение единичных дозированных форм в примерах 15, 16 выполняли с использованием прибора USP Apparatus 2 (оснащенного сосудом емкостью 100 мл и

соответствующей лопастной мешалкой), содержащего 50 мл среды для растворения, состоящей из 50 мМ фосфатного буфера со значением pH 6,8, которую предварительно уравнивали при 37 °С, и при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Как показано в таблице 6А, пептид и 5-CNAC высвобождались медленно и одновременно, и высвобождение более 80% было достигнуто в течение 45 минут. Для капсулы с немедленным высвобождением (пример 16) высвобождение соединения 2 и С10 происходило немедленно и одновременно, и высвобождение более 80% было достигнуто в течение 30 минут после гидратации оболочки капсулы (начала высвобождения).

**Таблица 6А, В. Результаты испытания на растворение для дозированных форм, описанных в примерах 14–19**

10 **Таблица 6А**

Время (мин)	Пример 14		Пример 15		Пример 16	
	% высвобождения		% высвобождения		% высвобождения	
	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	5-CNAC	Соединение 2	С10
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	14,00	15,80	15,60	17,07	0,00	0,00
6	27,50	30,72	25,53	27,27	0,00	0,00
9	Н/П	Н/П	34,37	36,02	Н/П	Н/П
10	44,00	47,52	Н/П	Н/П	0,00	0,00
15	58,50	60,85	53,63	53,80	3,50	3,11
20	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	32,70	30,10
21	72,00	72,17	68,22	68,54	Н/П	Н/П
25	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	70,20	63,96
30	85,00	83,98	77,09	73,24	113,75	100,29
45	96,00	93,18	93,85	87,12	114,25	101,95
60	104,50	99,27	101,22	91,91	113,65	102,22

**Таблица 6В**

Время (мин)	Пример 17		Пример 18		Пример 19	
	% высвобождения		% высвобождения		% высвобождения	
	Соединение 2	С10	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	С10
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	9,50	10,24	10,50	14,73	13,00	14,28
6	19,50	19,59	29,50	32,73	26,50	25,53
9	Н/П	Н/П	42,50	45,17	37,50	37,08
10	33,00	32,67	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
15	46,50	43,63	62,00	60,83	55,00	53,70
20	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
21	59,00	53,87	73,00	67,17	68,00	67,27
25	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
30	71,50	64,34	86,50	76,57	85,00	82,33
45	81,00	72,97	95,50	84,90	103,50	92,48
60	91,00	82,73	102,00	89,00	112,00	100,40

**Композиция примеров 20–24: таблетки, содержащие соединение 2 и SNAC, с пленочным покрытием и без него**

Сердцевины таблеток получали с использованием такой же процедуры, как описано для примеров 1–6, за исключением того, что стадию смешивания в смесителе Turbula не проводили.

5 Композиция, масса таблетки, размер таблеточного пуансона и значения давления прессования для каждого из примеров таблеток, содержащих соединение 2, показаны в таблице 7.

Для нанесения пленочного покрытия использовали настольный дражировочный котел для нанесения водного раствора покрытия на основе ГПМЦ (система Opatry 03K) на сердцевины таблеток. Для достижения визуально приятного результата покрытия на сердцевины таблеток наносили примерно 4% +/- 1% (масс./масс.) покрытия.

**Таблица 7. Композиция и параметры таблетирования для примеров 20–24 таблеточных составов, содержащих соединение 2**

Компонент	Количество на таблетку (мг)				
	Пример 20	Пример 21	Пример 22	Пример 23	Пример 24
Соединение 2	10,00 <sup>a</sup>	10,00 <sup>b</sup>	10,00 <sup>a</sup>	10,00 <sup>b</sup>	10,00 <sup>b</sup>
SNAC	300,00	300,00	300,00	600,00	300,00
МКЦ	84,00 <sup>a</sup>	Нет	84,00 <sup>a</sup>	Нет	Нет
Стеарат магния	6,00	5,00	6,00	9,82	5,00
Общая целевая масса таблетки (мг)	400,00	315,00 <sup>b</sup>	400,00	619,82 <sup>b</sup>	315,00 <sup>b</sup>
Размер таблеточного пуансона	10 мм, круглый	10 мм, круглый	10 мм, круглый	12 мм, круглый	10 мм, круглый
Целевое давление прессования (МПа)	191	191	191	159	191
Средняя относительная сплошность	0,93	0,92	0,91	0,92	0,91
Пленочное покрытие	Да	Нет	Нет	Нет	Да

15 а. Количество лекарственного средства корректировали по активности и соответствующим образом изменяли количество микрокристаллической целлюлозы для сохранения постоянной общей массы таблетки

б. Количество лекарственного средства корректировали по активности и соответствующим образом изменяли общую массу таблетки

20 Испытание на растворение таблеток из примеров 20–24 проводили с использованием прибора USP Apparatus 2 (оснащенного сосудом емкостью 1 л и соответствующей лопастной мешалкой), содержащего 500 мл 50 мМ фосфатного буфера со значением pH 6,8, при 37 °C и

5 скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Количество высвобожденного соединения и SNAC измеряли с помощью ВЭЖХ. Как показано в таблицах 8А, 8В, одновременное высвобождение более 80% лекарственного средства и SNAC достигнуто в течение 30 минут для примеров 21, 23 и 24 и в течение 45 минут для примеров 20 и 22. Добавление пленочного покрытия к сердцевине таблетки не влияет на профиль высвобождения *in vitro*.

**Таблица 8. Результаты испытания на растворение таблеток, описанных в примерах 20–24**

**Таблица 8А**

Время (мин)	Пример 20		Пример 21		Пример 22	
	% высвобождения		% высвобождения		% высвобождения	
	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	SNAC
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	2,66	3,18	14,19	18,57	15,52	22,87
6	14,19	16,63	30,60	37,30	25,71	33,38
9	25,72	29,22	47,01	51,20	32,36	43,25
15	47,01	51,65	71,85	73,65	45,22	58,15
21	66,08	70,30	88,70	87,97	55,42	70,63
30	87,81	90,55	102,01	97,58	66,06	83,47
45	97,57	101,80	101,12	99,40	80,24	100,87
60	99,79	101,05	100,67	99,85	90,44	108,68

**Таблица 8В**

Время (мин)	Пример 23		Пример 24	
	% высвобождения		% высвобождения	
	Соединение 2	SNAC	Соединение 2	SNAC
0	0,00	0,00	0,00	0,00
3	19,95	29,18	22,61	29,57
6	40,79	53,87	48,32	60,32
9	56,30	71,63	67,83	82,37
15	79,36	101,23	90,88	115,80
21	94,87	114,16	103,30	125,55
30	101,52	126,88	104,18	128,75
45	101,52	118,15	104,18	126,58
60	100,64	122,63	104,18	131,80

**Композиция, полученная с использованием сухого гранулирования**

10 Таблетки получали посредством предварительного смешивания внутригранулярных ингредиентов в подходящем смесителе с последующим сухим гранулированием с применением подхода комкования или вальцевания, измельчением этих комков в гранулы с использованием соответствующего сита, добавлением экстрагранулярных ингредиентов, смешиванием и, наконец, прессованием их в таблетки с использованием соответствующего оборудования для таблетирования.

15 Пептидное лекарственное средство и усилитель проницаемости, использованные в данном примере, представляют собой соединение 2 и SNAC соответственно. В малом масштабе соединение 2, SNAC и стеарат магния взвешивали и переносили в ступку. После смешивания с помощью пестика в

течение 3 мин смесь из ступки переносили во флакон и перемешивали еще 10 мин в смесителе Turbula. Небольшое количество этой смеси добавляли в соответствующую пресс-форму, которую устанавливали вместе с соответствующими пуансонами на ручной односторонний гидравлический пресс, и прессовали, используя давление приблизительно 38 МПа, с получением тонких комков, называемых жетонами, имеющих относительную сплошность 0,67–0,74. Эти комки преобразовывали в гранулы, пропуская их через сито 30 меш посредством осторожного просеивания вручную. Эти гранулы переносили обратно во флакон и добавляли необходимое количество микрокристаллической целлюлозы с последующим перемешиванием в течение 5 минут в смесителе Turbula. Наконец, добавляли необходимое количество стеарата магния и перемешивали в течение 5 мин в смесителе Turbula. Целевую массу этой смеси помещали в пресс-форму, которую устанавливали вместе с соответствующими пуансонами на ручной односторонний гидравлический пресс, и прессовали в таблетки. Композиция, масса таблетки, размер таблеточного пуансона и целевые значения давления прессования для данного примера таблетки, полученной с применением сухого гранулирования, показаны в таблице 9.

15 **Таблица 9. Композиция и параметры таблетирования для композиции, полученной с применением сухого гранулирования**

Компонент	Количество на таблетку (мг)
<b>Интрагранулярные компоненты</b>	
Соединение 2	10,00 <sup>a</sup>
Салкапрозат натрия (SNAC)	300,00
Стеарат магния	3,00
<b>Экстрагранулярные компоненты</b>	
Микрокристаллическая целлюлоза	86,00 <sup>a</sup>
Стеарат магния	1,00
Общая целевая масса таблетки (мг)	400,00
Размер таблеточного пуансона	10 мм, круглый
Целевое давление прессования (МПа)	191
Средняя относительная сплошность	0,92

<sup>a</sup> Количество лекарственного средства корректировали по активности и соответствующим образом изменяли количество микрокристаллической целлюлозы для сохранения постоянной общей массы таблетки.

20 Испытание на растворение данных таблеток проводили с использованием прибора USP Apparatus 2 (оснащенного сосудом емкостью 1 л и соответствующей лопастной мешалкой), содержащего 500 мл 50 мМ фосфатного буфера со значением pH 6,8, при 37 °C и скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. Результаты представлены в таблице 9 ниже.

**Таблица 9. Результаты испытания на растворение для таблеток, полученных с применением сухого гранулирования**

Время (мин.)	% высвобождения	
	Соединение 2	SNAC
0	0,0	0,0
3	6,7	11,6
6	12,6	18,8
9	18,4	24,6
15	28,8	35,3
21	38,6	44,8
30	51,7	57,6
45	69,2	72,5
60	86,0	86,3
75	94,9	95,0
90	105,1	102,8

**Исследования состава для перорального приема, содержащего соединение 1, у яванских макаков**

**5 Бионалитический метод**

Концентрации соединения 1 в плазме определяли методом ЖХ/МС, с помощью которого измеряли содержание интактного соединения 1, пептида и соответствующее увеличение времени. Для каждого анализа соединение 1 и IS экстрагировали из 100% плазмы обезьяны. Данная процедура включала в себя первоначальное тщательное перемешивание образца плазмы (50 мкл) со смесью ацетонитрил : вода : муравьиная кислота (50 : 50 : 0,1; 25 мкл) и смесью 2-пропанол : метанол (50 : 50; 250 мкл). При центрифугировании образовывались два отдельных слоя, при этом соединение 1 и IS содержались в надосадочном слое. После перемещения 200 мкл надосадочного слоя в планшет для осаждения белка Sirocco планшет центрифугировали (при соответствующих условиях). Затем в каждую лунку планшета Sirocco добавляли 600 мкл смеси вода : муравьиная кислота (100 : 2; 600 мкл) и встряхивали планшет на вортексе, герметично закрывали и центрифугировали. После кондиционирования планшета SPE образец переносили из планшета Sirocco (700 мкл) в планшет Waters SPE и центрифугировали. После промывки планшет SPE элюировали смесью ацетонитрил : муравьиная кислота (100 : 2; 80 мкл) в смесь Invitrosol : вода : вода : муравьиная кислота 100 : 2 (35 : 15 : 50; 100 мкл). Последний образец (25 мкл) загружали в колонку Waters ACQUITY UPLC ВЕН C18, 130 Å (2,1 мм X 100 мм, 1,7 мкм). Выходящий из колонки поток направляли в масс-спектрометр Sciex API 5500 для обнаружения и количественного определения.

### Фармакокинетические исследования

Самцам яванского макака вводили однократную внутривенную дозу (0,05 мг/кг) или пероральный состав (10 мг/таблетка) соединения 1. Внутривенная доза представлена в 40 мМ Трис при pH 8 в объеме дозы 0,5 мл/кг. У каждого животного собирали кровь перед введением дозы и через 0,5, 3, 6, 12, 24, 72, 96, 168, 240, 336 и 504 часа после введения дозы для определения фармакокинетических характеристик.

Самцам и самкам яванского макака однократно вводили пероральный состав (10 мг/таблетка) соединения 1. У каждого животного собирали кровь перед введением дозы и через 0,5, 3, 6, 12, 24, 72, 96, 168, 240, 336 и 504 часа после введения дозы для определения фармакокинетических характеристик.

### Фармакокинетические параметры

**Таблица 10. Индивидуальные и средние фармакокинетические параметры после введения однократной внутривенной дозы 10,2 нмоль/кг (0,05 мг/кг) самцам яванского макака (n = 2)**

Соединение (доза)	Идентификационный номер животного	T <sub>1/2</sub>	C <sub>0</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>	CL
		(час)	(нмоль/л)	(ч*нмоль/л)	(мл/час/кг)
Соединение 2 (10,2 нмоль/кг)	1	94	248	19 493	0,52
	2	98	205	18 219	0,56
	Среднее	96	226	18 856	0,54

Условные сокращения: AUC<sub>0-inf</sub> = площадь под кривой от 0 часов до бесконечности, CL = клиренс, C<sub>0</sub> = расчетная концентрация плазмы в нулевой момент времени, T<sub>1/2</sub> = период полувыведения.

**Таблица 11. Средние фармакокинетические параметры после введения однократной пероральной дозы соединения 1 + 300 мг SNAC яванским макакам**

Состав примера		T <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	AUC <sub>0-inf</sub> (ч*нмоль/л)	CL/F (мл/ч/кг)	F (%)
Пример 1 (10 мг соединения 1, 300 мг SNAC/таблетка)	Среднее (n = 4)	84	3,8	151	13 203	78	1,00
	SD	15	1,5	84,7	8056	57	0,60
Пример 2 (10 мг соединения 1, 300 мг SNAC/таблетка)	Среднее (n = 4)	94	3,1	253	23 202	78	1,79
	SD	11	2,3	285	26 720	64	2,13
Пример 1 (10 мг соединения 1, 300 мг SNAC/таблетка)	Среднее (n = 6)	92	3	258	24 141	45	2,16
	SD	9,2	0	179	18 836	39	1,77

<b>Пример 2 (10 мг соединения 1, 300 мг SNAC/таблетка)</b>	<b>Среднее (n = 6)</b>	85	2,6	132	9941	160	0,80
	<b>SD</b>	10	1,0	117	9818	188	0,69

Условные сокращения:  $AUC_{0-inf}$  = площадь под кривой от 0 часов до бесконечности,  $CL/F$  = клиренс/биодоступность,  $T_{max}$  = время до максимальной концентрации,  $C_{max}$  = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме,  $T_{1/2}$  = период полувыведения,  $F$  = пероральная биодоступность.

5 **Таблица 12. Средние фармакокинетические параметры после введения однократной пероральной дозы соединения 1 + 600 мг SNAC яванским макакам**

Соединение (доза)		$T_{1/2}$ (ч)	$T_{max}$ (ч)	$C_{max}$ (нмоль/л)	$AUC_{0-inf}$ (ч*нмоль/л)	$CL/F$ (мл/ч/кг)	$F$ (%)
<b>Пример 3 (10 мг соединения 1, 600 мг/таблетка SNAC)</b>	<b>Среднее (n = 4)</b>	83	5,3	115	9886	323	0,80
	<b>SD</b>	9,7	4,5	127	10 495	467	0,85
<b>Пример 4 (10 мг соединения 1, 600 мг/таблетка SNAC)</b>	<b>Среднее (n = 6)</b>	90	3	294	25 268	29	2,24
	<b>SD</b>	7,3	0	213	17 247	11	1,27

Условные сокращения:  $AUC_{0-inf}$  = площадь под кривой от 0 часов до бесконечности,  $CL/F$  = клиренс/биодоступность,  $T_{max}$  = время до максимальной концентрации,  $C_{max}$  = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме,  $T_{1/2}$  = период полувыведения,  $F$  = пероральная биодоступность.

10

**Исследования состава для перорального приема, содержащего соединение 2, у яванских макаков**

**Фармакокинетика соединения 2 у яванских макаков: внутривенное введение**

**Биоаналитическое заключение**

15

Концентрации соединения 2 в плазме определяли методом ЖХ/МС. Соединение 2 и внутренний стандарт (IS) экстрагировали из 100% плазмы обезьяны (25 мкл) с использованием 50 мМ бикарбоната аммония. После центрифугирования переносили надосадочную жидкость и добавляли биотинилированное антитело 2B10 вместе с биотинилированным антителом 5C9 (по 5 мкл каждого). Затем образцы центрифугировали, добавляли гранулы стрептавидина T1 (20 мкл) в течение 30 минут и элюировали аналит из гранул с 30%-м ацетонитрилом с 5%-й муравьиной кислотой в воде с последующим перемешиванием. Последний образец (10 мкл), содержащий 31%-й ацетонитрил в 10%-й муравьиной кислоте, загружали в колонку Supelco Analytical Discovery BIO Wide Pore C5-3, 5 см x 0,1 мм для анализа ЖХ/МС.

20

**Фармакокинетика:**

ФК соединения 2 в плазме оценивали у самцов яванского макака после однократной в/в дозы (50 нмоль/кг). Образцы крови собирали в течение 504 часов. Собирали плазму из образцов крови посредством центрифугирования и хранили в замороженном состоянии до анализа.

- 5 Концентрации соединения 2 в плазме определяли в течение 504 часов после введения дозы. ФК-параметры для одного животного экстраполировали с использованием данных о зависимости концентрации от времени до 72 часов после введения дозы.

**Таблица 13. Фармакокинетические параметры соединения 2 у яванских макаков после однократной в/в дозы 50 нмоль/кг**

Соединение 2 Доза (нмоль/кг)	Идентификационный номер животного	T <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	AUC <sub>0-inf</sub> (ч*нмоль/л)	CL (мл/ч/кг)
50	1*	80	0,5	1182	НО	НО
	2	87	0,08	926	84 232	0,59
	Среднее	84	0,3	1054	84 232	0,59

- 10 Условные сокращения: AUC<sub>0-inf</sub> = площадь под кривой от 0 до бесконечности; CL = клиренс; C<sub>max</sub> = максимальная концентрация; T<sub>max</sub> = время при максимальной концентрации; T<sub>1/2</sub> = период полувыведения; НО = нет отчета. \*образцы для животного 1 собирали в течение 72 часов.

**Фармакокинетика соединения 2 у яванских макаков: пероральное введение****Биоаналитическое заключение**

- 15 Для измерения концентраций соединения 2 в плазме яванских макаков использовали жидкостную хроматографию / масс-спектрометрию высокого разрешения (ЖХ/МС-ВР). Стандарты и контрольные образцы получали в плазме яванских макаков с использованием соединения 2 и любые разведения, необходимые для доведения образцов до количественного диапазона, также осуществляли в плазме контрольных яванских макаков. Для контроля вариабельности анализа во все стандарты и образцы добавляли IS.

- 20 Для исследований с примерами 14, 15, 16, 17, 18, 19. Соединение 2 и IS экстрагировали из плазмы обезьяны (50 мкл) посредством осаждения белка с помощью изопропилового спирта и метанола (50 : 50 об./об.). Затем образцы центрифугировали (4000 об/мин в течение 10 минут) и переносили надосадочную жидкость в планшет для осаждения белка Sirico. После  
25 центрифугирования (4000 об/мин в течение 20 минут) образцы загружали на планшет для микроэлюирования Sep-Pak tC18 SPE, который кондиционировали 2%-м раствором муравьиной кислоты в воде. Затем соединения промывали 2%-м раствором муравьиной кислоты в воде и элюировали с использованием 2%-го раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле в планшет, содержащий 1x Invitrosol и 1%-й раствор муравьиной кислоты в воде, перед введением аликвоты  
30 (20 мкл) в колонку Advantage Armor C18, 3 мкм, 30 x 0,5 мм, для анализа ЖХ/МС.

Для исследований с примерами 20, 21, 22, 23, 24. Соединение 2 и IS экстрагировали из плазмы обезьяны (50 мкл) путем захвата антителом с использованием биотинилированных антител

IBA395 и IBA5C9 (1 : 1, 2 мкг/лунка). Образцы смешивали на шейкере для планшетов в течение 1 часа, после чего добавляли 20 мкл магнитных гранул высокой емкости. Затем образцы смешивали в течение 30 минут перед двукратной промывкой фосфатно-солевым буферным раствором и элюированием 100 мкл 1%-го раствора муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле (70/30% об./об.).

5 Аликвоту (20 мкл) вводили в колонку 2x Sprite AC1842 C18, 5 мкм, 40 x 2,1 мм, для анализа ЖХ/МС.

**Для исследований с композицией, полученной с применением сухого гранулирования.**

10 Соединение 2 и IS экстрагировали из плазмы обезьяны (50 мкл) посредством осаждения белка с помощью метанола. Затем образцы центрифугировали (3000 об/мин в течение 10 минут) и надосадочную жидкость переносили в планшет Lo-bind и сушили при 55 °С в течение 1 часа или досуха. Затем образцы разводили 1%-м раствором муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле (50 : 50 об./об.) и вводили аликвоту (20 мкл) в колонку 2x Sprite AC1842 Armor C18, 5 мкм, 40 x 2,1 мм, для анализа ЖХ/МС.

**Фармакокинетика:**

15 Фармакокинетические (ФК) параметры соединения 2 определяли после введения однократной пероральной дозы 10 мг соединения 2 в различных составах самцам и самкам яванского макака. Образцы крови собирали до 504 часов после введения дозы. Собирали плазму из образцов крови посредством центрифугирования и хранили в замороженном состоянии до анализа. Концентрации соединения 2 в плазме определяли в течение 504 часов после введения дозы. Средние  
20 фармакокинетические параметры после введения однократной в/в или пероральной дозы соединения 2 яванским макакам представлены в таблицах 14, 15, 16 и 17.

**Таблица 14. Средние фармакокинетические параметры после введения однократной пероральной дозы соединения 2 (10 мг или 590 нмоль/кг) с SNAC (300 или 600 мг) яванским макакам**

Пример состава		Доза (нмоль/кг)	T <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	AUC <sub>0-inf</sub> (ч*нмоль/л)	CL/F (мл/ч/кг)	F (п/о / в/в) (%)
Пример 14 (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 3)	627	92,1	5	402	24 021	51,8	2,22
	SD	68,8	7,28	2	387	18 900	55,0	1,59
Пример 22 (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 6)	573	70,4	5	690	39 996	15,6	4,19
	SD	67,0	5,51	2	340	11 625	6,10	1,24
Пример 20 (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 6)	643	75,1	6	476	43 026	29,6	3,92
	SD	93,1	14,0	5	469	48 276	22,5	4,03
Пример 21 (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 6)	670	63,3	2	499	35 569	23,6	3,24
	SD	80,3	9,02	1	223	19 913	11,6	2,02
Пример 21 (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 6)	560	69,7	4	786	54 887	37,3	5,41
	SD	88,2	20,8	4	595	44 554	57,4	4,03
Пример 24 (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 6)	576	64,2	3	678	47 748	16,1	4,75
	SD	82,3	4,8	1	462	33 343	8,31	2,74
Пример 18 (600 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 2)	557	80,1	9	596	38 502	27,1	3,99
Пример 23 (600 мг/таблетка SNAC)	Среднее (n = 6)	516	83,0	5	996	77 307	10,7	8,74
	SD	85,4	8,75	4	560	56 402	8,65	5,71

Условные сокращения: AUC<sub>0-inf</sub> = площадь под кривой от 0 часов до бесконечности,

- 5 CL/F = кажущийся клиренс, T<sub>max</sub> = время до максимальной концентрации, C<sub>max</sub> = максимальная концентрация в плазме, T<sub>1/2</sub> = период полувыведения, F = биодоступность.

**Таблица 15. Средние фармакокинетические параметры после введения однократной пероральной дозы соединения 2 (10 мг или 569 нмоль/кг) с капратом натрия (C10, 300 или 500 мг) яванским макакам**

Пример состава		Доза (нмоль/кг)	T <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	AUC <sub>0-inf</sub> (ч*нмоль/л)	CL/F (мл/ч/кг)	F (п/о / в/в) (%)
Пример 19 (300 мг/таблетка C10)	Среднее (n = 3)	555	68,1	9	516	58 503	118	5,66
	SD	71,8	16,4	13	640	82 987	180	7,63
Пример 17 (500 мг/таблетка C10)	Среднее (n = 3)	578	140	3	370	20 131	83,8	2,16
	SD	51,5	115	0	286	15 151	112	1,64
Пример 16 (500 мг/капсула C10)	Среднее (n = 3)	573	82,7	3	180	12 084	162	1,31
	SD	55,0	17,3	0	227	14 963	182	1,63

Условные сокращения: AUC<sub>0-inf</sub> = площадь под кривой от 0 часов до бесконечности,

- 5 CL/F = кажущийся клиренс, T<sub>max</sub> = время до максимальной концентрации, C<sub>max</sub> = максимальная концентрация в плазме, T<sub>1/2</sub> = период полувыведения, F = биодоступность.

**Таблица 16. Средние фармакокинетические параметры после введения однократной пероральной дозы соединения 2 (10 мг или 619 нмоль/кг) с 8-(N-2-гидрокси-5-хлорбензоил)аминокаприловой кислотой (5-CNAC, 300 мг) яванским макакам (n = 3)**

Пример состава		Доза (нмоль/кг)	T <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	AUC <sub>0-inf</sub> (ч*нмоль/л)	CL/F (мл/ч/кг)	F (п/о / в/в) (%)
Пример 15 (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее	619	64,6	4	331	22 112	31,4	2,07
	SD	55,9	4,50	2	172	10 868	10,6	0,833

- 10 Условные сокращения: AUC<sub>0-inf</sub> = площадь под кривой от 0 часов до бесконечности, CL/F = кажущийся клиренс, T<sub>max</sub> = время до максимальной концентрации, C<sub>max</sub> = максимальная концентрация в плазме, T<sub>1/2</sub> = период полувыведения, F = биодоступность.

**Таблица 17. Средние фармакокинетические параметры у яванских макаков после введения однократной пероральной дозы соединения 2 (10 мг или 590 нмоль/кг) с SNAC (300 мг), полученной с применением сухого гранулирования**

Пример состава		Доза (нмоль/кг)	T <sub>1/2</sub> (ч)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нмоль/л)	AUC <sub>0-inf</sub> (ч*нмоль/л)	CL/F (мл/ч/кг)	F (п/о / в/в) (%)
Сухое гранулирование (300 мг/таблетка SNAC)	Среднее	529	72,0	2,5	207	16 364	34,1	1,86
	SD	32,9	10,6	1,0	25,0	3914	10,3	0,54

Несмотря на то что способы сухого гранулирования чаще используются для таблеток, содержащих материалы с неудовлетворительными физическими свойствами и/или низкими дозами, иллюстративные композиции, полученные с использованием соединения 2 и SNAC с применением прямого прессования, приводили к более высокой биодоступности по сравнению с композицией, полученной с использованием соединения 2 и SNAC с применением сухого гранулирования.

#### Клиническое исследование

Проводили исследование с использованием многократных нарастающих доз для изучения безопасности, переносимости и фармакокинетики эродлируемых таблеток, содержащих соединение 2, которые вводили здоровым участникам один раз в день в виде 3 последовательных пероральных доз. Таблетки, имеющие композицию, указанную ниже в таблице 18, получали с использованием способа прямого прессования, описанного выше для примера 22 в таблице 7. Средняя относительная сплошность таблеток составляла 0,90.

**Таблица 18. Таблетки, полученные для применения в клиническом исследовании**

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)	
	4 мг	12 мг
Соединение 2	4,000	12,00
SNAC	300,0	300,0
МКЦ	90,0	82,00
Стеарат магния	6,000	6,000
Общая масса таблетки	400,0	400,0

Пероральные дозы соединения 2 для данного исследования обобщены в следующие 4 «когорты доз»:

- когорта 1, доза 4 мг: 1 таблетка, содержащая 4 мг соединения 2 + 300 мг SNAC;
- когорта 2, доза 8 мг: 2 таблетки, содержащие по 4 мг соединения 2 + 300 мг SNAC;
- когорта 3, доза 12 мг: 1 таблетка, содержащая 12 мг соединения 2 + 300 мг SNAC;
- когорта 4, доза 24 мг: 2 таблетки, содержащие по 12 мг соединения 2 + 300 мг SNAC.

Достаточное количество участников случайным образом распределяли по типу экспериментального вмешательства таким образом, чтобы приблизительно 10 пригодных для оценки участников (8, получающих соединение 2, и 2, получающих плацебо) из каждой из 4 когорт доз завершили исследование. В каждой когорте участников, соответствующих критериям участия,

случайным образом распределяли на группы приема 3 доз соединения 2 или плацебо один раз в день. Данные для 4 когорт приведены ниже в таблице 18 в сравнении с данными в/в введения, полученными из отдельного исследования, имеющего аналогичный дизайн протокола и проведенного в том же клиническом учреждении.

5 **Таблица 18. Нормализованные по дозе значения AUC(0–168) и AUC(0–∞) для соединения 2**

Параметр	В/в 0,5 мг	Перорально 8 мг + 600 мг SNAC	Перорально 24 мг + 600 мг SNAC	Перорально 12 мг + 300 мг SNAC	Перорально 4 мг + 300 мг SNAC
Нормализованная по дозе AUC(0–168) (нг·ч/мл·мг) <sup>a</sup>	22 800 <sup>e</sup>	587	683	617	460
Пероральная биодоступность на основе AUC(0–168) (%) <sup>b</sup>	100	2,58	2,99	2,71	2,02
Нормализованная по дозе AUC(0–∞) (нг·ч/мл·мг) <sup>c</sup>	49 200 <sup>e</sup>	1420	1630	1570	1060
Пероральная биодоступность на основе AUC (0–∞) (%) <sup>d</sup>	100	2,89	3,32	3,20	2,15

Условные сокращения: AUC(0–168) = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до 168 ч; AUC(0–∞) = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности; в/в = внутривенно; SNAC = салкапрозат натрия.

- <sup>a</sup> Нормализованная по дозе AUC(0–168) = AUC(0–168) / суммарная пероральная доза соединения 2 за 3 дня
- 10 <sup>b</sup> Пероральная биодоступность на основе AUC(0–168) = нормализованная по дозе AUC(0–168) при пероральном введении / нормализованная по дозе AUC(0–168) при в/в введении
- <sup>c</sup> Нормализованная по дозе AUC(0–∞) = AUC(0–∞) / суммарная пероральная доза соединения 2 за 3 дня
- 15 <sup>d</sup> Пероральная биодоступность на основе AUC(0–∞) = нормализованная по дозе AUC(0–∞) при пероральном введении / нормализованная по дозе AUC(0–∞) при в/в введении

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эродируемая таблетка для перорального введения, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;
- 5           усилитель проницаемости; и  
          смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,75 до 0,98.
2. Эродируемая таблетка по п. 1, средняя относительная сплошность которой составляет от 0,8 до 0,98.
- 10 3. Эродируемая таблетка по п. 1 или п. 2, средняя относительная сплошность которой составляет от 0,82 до 0,96.
4. Эродируемая таблетка по любому из предшествующих пунктов, необязательно дополнительно содержащая микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).
5. Эродируемая таблетка по п. 4, в которой содержание МКЦ составляет до максимум 175 мг.
- 15 6. Эродируемая таблетка по п. 4 или п. 5, в которой содержание МКЦ составляет до максимум 169 мг.
7. Эродируемая таблетка по любому из пп. 4–6, в которой содержание МКЦ составляет от примерно 30 до примерно 90 мг.
8. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–7, в которой усилитель проницаемости  
20 представляет собой N-[8-(2-гидроксibenzoил)амино]каприлат натрия (SNAC), салкапрозат натрия, капрат натрия (C10) или 8-(N-2-гидрокси-5-хлорбензоил)аминокаприловую кислоту (5-CNAC).
9. Эродируемая таблетка по п. 8, в которой усилитель проницаемости представляет собой SNAC в количестве от примерно 300 до 600 мг.
10. Эродируемая таблетка по п. 8 или п. 9, в которой содержание SNAC составляет 300 мг или  
25 600 мг.
11. Эродируемая таблетка по п. 8, в которой усилитель проницаемости представляет собой C10 в количестве от 300 до 500 мг.
12. Эродируемая таблетка по п. 11, в которой содержание C10 составляет 300 мг или 500 мг.
13. Эродируемая таблетка по п. 8, в которой усилитель проницаемости представляет собой 5-  
30 CNAC, и при этом содержание 5-CNAC в таблетке составляет примерно 500 мг.
14. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–13, в которой смазочное вещество представляет собой стеарат магния.
15. Эродируемая таблетка по п. 14, в которой содержание стеарата магния составляет от 3 до 30 мг.
- 35 16. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–15, в которой содержание терапевтического пептида составляет от 1 до 50 мг.
17. Эродируемая таблетка по п. 16, в которой содержание терапевтического пептида составляет от 1 до 36 мг.

18. Эродируемая таблетка по п. 16 или п. 17, в которой терапевтический пептид обладает агонистической активностью в отношении одного или более из рецептора глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP), рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и рецептора глюкагона (GCG).
- 5 19. Эродируемая таблетка по п. 18, в которой терапевтический пептид обладает агонистической активностью в отношении каждого из рецептора глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).
20. Эродируемая таблетка по п. 18 или п. 19, в которой терапевтический пептид дополнительно обладает агонистической активностью в отношении рецептора глюкагона (GCG).
- 10 21. Эродируемая таблетка по п. 19, в которой терапевтический пептид представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.
22. Эродируемая таблетка по п. 19, в которой терапевтический пептид представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.
23. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–22, в которой терапевтический пептид и усилитель  
15 проницаемости высвобождаются одновременно.
24. Эродируемая таблетка по п. 23, в которой достигается одновременное высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости.
25. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–24, в которой высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 60 минут.
- 20 26. Эродируемая таблетка по п. 25, в которой высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 45 минут.
27. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–3 и 8–24, в которой высвобождение более 80% терапевтического пептида и усилителя проницаемости достигается в течение 30 минут.
28. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–27, в которой сердцевина таблетки покрыта  
25 пленочным покрытием в количестве  $4\% \pm 1\%$  (масс./масс.).
29. Косметическая композиция, содержащая эродируемую таблетку по любому из пп. 1–28, причем таблетка покрыта пленочным покрытием в количестве  $4\% \pm 1\%$  (масс./масс.).
30. Способ получения эродируемой таблетки, включающий смешивание терапевтического пептида или его фармацевтически приемлемой соли, усилителя проницаемости, смазочного  
30 вещества и необязательно микрокристаллической целлюлозы и прессование смешанных компонентов до достижения средней относительной сплошности от 0,75 до 0,98.
31. Способ по п. 30, в котором средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,8 до 0,98.
32. Способ по п. 30 или п. 31, в котором средняя относительная сплошность таблетки составляет  
35 от 0,82 до 0,96.
33. Эродируемая таблетка для перорального введения, полученная способом по любому из пп. 30–32.

34. Эродируемая таблетка для перорального введения по п. 33, содержащая терапевтический пептид или его фармацевтически приемлемую соль;  
усилитель проницаемости; и  
смазочное вещество, причем средняя относительная сплошность таблетки составляет от 0,75  
5 до 0,98.
35. Способ лечения диабета, включающий стадии:  
перорального введения субъекту, нуждающемуся в этом, эродируемой таблетки по любому из  
пп. 1–29 и 33–34.
36. Способ лечения диабета по п. 35, в котором эродируемую таблетку вводят один раз в день,  
10 два раза в день, через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз  
в шесть дней или один раз в неделю.
37. Способ лечения диабета по п. 35 или п. 36, в котором эродируемую таблетку вводят один раз  
в день.
38. Способ лечения ожирения, включающий стадии:  
15 перорального введения субъекту, нуждающемуся в этом, эродируемой таблетки по любому  
из пп. 1–29 и 33–34.
39. Способ лечения ожирения по п. 38, в котором эродируемую таблетку вводят один раз в день,  
два раза в день, через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз  
в шесть дней или один раз в неделю.
- 20 40. Способ лечения ожирения по п. 38 или п. 39, в котором эродируемую таблетку вводят один  
раз в день.
41. Способ лечения по меньшей мере одного состояния, выбранного из группы, состоящей из  
сахарного диабета, дислипидемии, жировой дистрофии печени, метаболического синдрома,  
неалкогольного стеатогепатита, ожирения и профилактики снижения когнитивных функций,  
25 включающий введение эродируемой таблетки по любому из пп. 1–29 и 33–34 пациенту,  
нуждающемуся в этом.
42. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–29 и 33–34 для применения в лечении сахарного  
диабета, дислипидемии, жировой дистрофии печени, метаболического синдрома, неалкогольного  
стеатогепатита, ожирения и для профилактики снижения когнитивных функций.
- 30 43. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–29 и 33–34 для применения в лечении сахарного  
диабета II типа.
44. Эродируемая таблетка по любому из пп. 1–29 и 33–34 для применения в лечении ожирения.