

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491391 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61P 25/16* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2023.03.01

---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНЫЕ  
ДИФЕНИЛДИАЗОЛА, И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) 22159408.8

(32) 2022.03.01

(33) EP

(86) PCT/EP2023/055160

(87) WO 2023/166045 2023.09.07

(71) Заявитель:

МОДАГ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

Гизе Армин, Лефин Йоханнес (DE),  
Дель Веско Эмануэла (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение дифенилдиазола общей формулы (A) или (A\*), и способы их применения для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности  $\alpha$ -синуклеинопатий.

---

A1

202491391

202491391

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581640EA/022

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИФЕНИЛДИАЗОЛА, И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (A) или (A\*), и способы его применения для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности  $\alpha$ -синуклеинопатий.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Известно большое количество неврологических и нейродегенеративных заболеваний, многие из которых в настоящее время неизлечимы. К нейродегенеративным заболеваниям относятся болезнь Хантингтона (HD), болезнь Халлервордена-Шпатца, болезнь Альцгеймера (AD), старческая деменция, болезнь Крейцфельда-Якоба (CJD), атеросклеротическая деменция, болезнь Паркинсона (PD), облитерирующий церебральный тромбангиит (болезнь Бюргера) и многие другие.

Один класс нейродегенеративных заболеваний,  $\alpha$ -синуклеинопатии, характеризуется внутриклеточным накоплением белковых агрегатов, олигомеров, протофибрилл и фибрилл, содержащих преимущественно  $\alpha$ -синуклеин. Примерами  $\alpha$ -синуклеинопатий являются болезнь Паркинсона (PD), деменция с тельцами Леви (DLB) и множественная системная атрофия (MSA).

Фенотип заболевания зависит от локализации патологических изменений, которые могут преимущественно поражать вегетативную, nigro-стриарную, понто-церебеллярную и корковую системы. У пациентов с MSA наблюдается дисавтономия в сочетании либо с преобладающим паркинсонизмом (MSA-P), либо с церебеллярной атаксией (MSA-C) (Gilman, 2008). У пациентов с PD преобладает гипокинетически-ригидный фенотип (Berg, 2018), тогда как у пациентов с DLB наблюдается сочетание когнитивных и двигательных нарушений (McKeith, 2017). Эффективных терапий, позволяющих замедлить прогрессирование заболевания, не существует (Levin, 2016). Ингибирование агрегации  $\alpha$ -синуклеина является рациональным терапевтическим вмешательством, направленным на ключевой патофизиологический процесс  $\alpha$ -синуклеинопатий (Wong, 2017; Meissner, 2019).

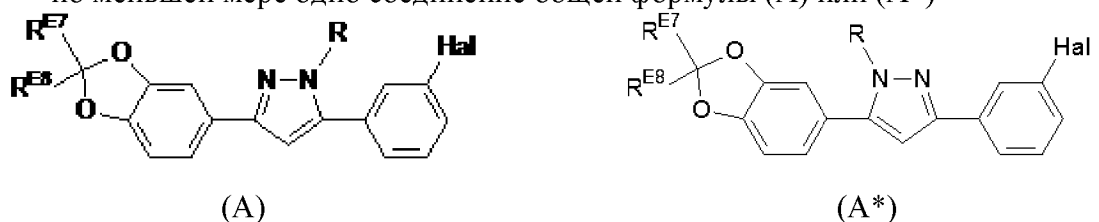
Считается, что патологическое воздействие на нервные клетки при  $\alpha$ -синуклеинопатиях индуцируется образованием небольших агрегатов  $\alpha$ -синуклеина (олигомеров) и последующим образованием мембранных пор. Было показано, что олигомеры  $\alpha$ -синуклеина являются наиболее важными нейротоксичными видами, и их таргетируют соединения, раскрытые в международной патентной заявке № PCT/EP2009/004144. Одно конкретное соединение, anle138b, низкомолекулярное соединение, демонстрирует сильные модифицирующие заболевание эффекты на животных моделях  $\alpha$ -синуклеинопатий. В этих исследованиях, anle138b продемонстрировал высокую биодоступность при пероральном приеме и проникновение через гематоэнцефалический барьер, что привело к 5-кратному повышению уровня anle138b в мозге по сравнению с

плазмой (Wagner, 2013). В ряде различных мышинных моделей, anle138b сильно ингибировал накопление олигомеров, дегенерацию нейронов и прогрессирование заболевания *in vivo* (Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018; Wagner, 2015; Brendel, 2019; Levin, 2014; Heras-Garvin, 2019; Wegrzynowicz, 2019).

Anle138b представляет собой высоколипофильную молекулу, что может объяснить ее способность преодолевать гематоэнцефалический барьер головного мозга и проникать в клетки-мишени, однако это представляет собой проблему для разработки состава. Пероральная фармацевтическая композиция, пригодная для введения человеку, с эффектом при малом потреблении пищи/натошак, была бы полезной.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая: по меньшей мере одно соединение общей формулы (A) или (A\*)



или его стереоизомер, рацемат, гидрат или сольват,

в которой

R выбран из водорода; C<sub>1-4</sub> алкила; и -C<sub>1-4</sub> алкиленгалогена;

Hal выбран из F, Cl, Br и I; и

R<sup>E7</sup> и R<sup>E8</sup> независимо представляют собой H или F;

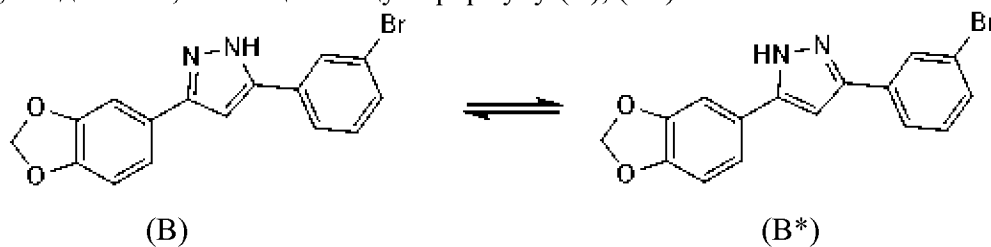
и фармацевтически приемлемый эксципиент, где эксципиент содержит по меньшей мере один моноэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля и/или по меньшей мере один диэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля,

где

жирная кислота независимо выбрана из C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирных кислот; и

полиэтиленгликоль независимо выбран из полиэтиленгликолей, содержащих от примерно 20 до примерно 40 единиц этиленоксида. В некоторых вариантах осуществления, ПЭГ содержит примерно 32 единицы этиленоксида. В некоторых вариантах осуществления, жирная кислота независимо выбрана из C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> жирных кислот.

В конкретных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит соединение, в котором каждый из R, R<sup>E7</sup> и R<sup>E8</sup> представляет собой H, и Hal представляет собой Br, соединение, имеющее общую формулу (B), (B\*)



или их смесь.

Экципиент может дополнительно включать моноглицерид жирной кислоты, диглицерид жирной кислоты и/или триглицерид жирной кислоты, где жирная кислота независимо выбрана из C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирных кислот. Экципиент может дополнительно включать полиэтиленгликоль (ПЭГ), содержащий от примерно 20 до примерно 40 единиц этиленоксида, и в конкретных вариантах осуществления, примерно 32 единицы этиленоксида. В некоторых вариантах осуществления, жирная кислота независимо выбрана из C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> жирных кислот.

В некоторых вариантах осуществления, эксципиент содержит смесь моноэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля и/или диэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, где жирные кислоты могут быть получены из природного источника, например, растительного источника, включая кокосовое масло и/или гидрогенизированное кокосовое масло. В конкретных вариантах осуществления, эксципиент содержит смесь моноэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля и/или диэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, где жирные кислоты содержат до 15% масс. каприловой кислоты (C8), до 12% масс. каприновой кислоты (C10), от 30 до 50% масс. лауриновой кислоты (C12), от 5 до 25% масс. миристиновой кислоты (C14), от 4 до 25% масс. пальмитиновой кислоты (C16) и от 5 до 35% масс. стеариновой кислоты (C18).

В некоторых вариантах осуществления, эксципиент содержит от примерно 50% масс. до примерно 80% масс., предпочтительно, от примерно 60% масс. до примерно 75% масс., более предпочтительно, примерно 72% масс. по меньшей мере одного моноэфира жирной кислоты и полиэтиленгликоля и/или по меньшей мере одного диэфира жирной кислоты и полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент дополнительно содержит от примерно 10% масс. до примерно 30% масс., предпочтительно, от примерно 15% масс. до примерно 25% масс., более предпочтительно, примерно 20% масс. моноглицерида жирной кислоты, диглицерида жирной кислоты. и/или триглицерида жирной кислоты. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент дополнительно содержит от примерно 5% масс. до примерно 20% масс., предпочтительно, от примерно 5% масс. до примерно 10% масс., более предпочтительно, примерно 8% масс. полиэтиленгликоля, содержащего от примерно 20 до примерно 40 единиц этиленоксида, или примерно 32 единицы этиленоксида.

Экципиент может иметь диапазон плавления в диапазоне от примерно 33°C до примерно 64°C, предпочтительно, от примерно 35°C до примерно 55°C, более предпочтительно, от примерно 42,5°C до примерно 47,5°C, еще более предпочтительно, примерно 44°C. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент имеет гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) от примерно 1 до примерно 16, предпочтительно, от примерно 7 до примерно 14, примерно 11 или примерно 14.

Процесс получения эксципиента не ограничен. Экципиент может быть получен, например, реакцией алкоголиза между полиэтиленгликолем и триглицеридом жирной кислоты или полиглицеридом гидрогенизированного растительного масла с ПЭГ, например, гидрогенизированного кокосового масла или пальмоядрового масла с ПЭГ,

например, ПЭГ-32.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит от примерно 3% масс. до примерно 5% масс. соединения общей формулы (A) или (A\*) или их смеси и от примерно 95% масс. до примерно 97% масс. эксципиента, в расчете на 100% масс. всей фармацевтической композиции. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит от примерно 3% масс. до примерно 5% масс. соединения общей формулы (B) или (B\*) или их смеси и от примерно 95% масс. до примерно 97% масс. эксципиента, в расчете на 100% масс. всей фармацевтической композиции.

Кроме того, предложена пероральная дозированная форма, содержащая описанный в настоящем документе фармацевтический препарат. Пероральная дозированная форма может иметь форму капсулы, например ГПМЦ капсулы или желатиновой капсулы. В некоторых вариантах осуществления, пероральная дозированная форма содержит от примерно 1 мг до примерно 100 мг соединения, т.е. соединения формул (A), (A\*) или их смесей или (B), (B\*) или их смесей, от примерно 5 мг до примерно 50 мг соединения или от примерно 10 мг до примерно 30 мг соединения.

Кроме того, в настоящем документе предложены способы лечения или профилактики заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания, например  $\alpha$ -синуклеинопатии, где терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции или пероральной дозированной формы, раскрытых в настоящем документе, вводят пациенту, нуждающемуся в этом. Кроме того, предложена фармацевтическая композиция или пероральная дозированная форма для применения при лечении или профилактике заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания, например, при лечении или профилактике  $\alpha$ -синуклеинопатии. Кроме того, предложено соединение, выбранное из формул (A), (A\*) или их смесей или (B), (B\*) или их смесей, и фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий по меньшей мере один моноэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля и/или по меньшей мере один диэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля,

где жирная кислота независимо выбрана из C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирных кислот; и

полиэтиленгликоль независимо выбран из полиэтиленгликолей, содержащих от примерно 20 до примерно 40 единиц этиленоксида,

для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания, например, при лечении или профилактике  $\alpha$ -синуклеинопатии.  $\alpha$ -Синуклеинопатия может быть выбрана из множественной системной атрофии (MSA), болезни Паркинсона (PD) или деменции с тельцами Леви (DLB), предпочтительно, множественной системной атрофии (MSA). Фармацевтическую композицию или лекарственное средство можно вводить перорально и вводить субъекту независимо от приема пищи.

Кроме того, предложены фармацевтические композиции, стандартные дозированные формы и способы по любому из следующих пунктов:

1. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (A), (A\*) или их смесь и эксципиент, содержащий глицериды лауроилполиоксила-32, где глицериды лауроилполиоксила-32 содержат смесь моно-, ди- и триглицеридов, моноэфир и/или диэфир жирных кислот ПЭГ и свободный ПЭГ.

2. Фармацевтическая композиция по пункту 1, содержащая соединение формулы (B), (B\*) или их смесь и эксципиент, содержащий глицериды лауроилполиоксила-32, где глицериды лауроилполиоксила-32 содержат смесь моно-, ди- и триглицеридов, моноэфир и/или диэфир жирных кислот ПЭГ и свободный ПЭГ.

3. Фармацевтическая композиция по пункту 2, содержащая от примерно 50 мг до примерно 300 мг соединения формулы (B), (B\*) или их смеси.

4. Пероральная дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пунктов 1-3, в частности по пункту 2 или 3.

5. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при однократном введении здоровому субъекту натощак пероральная дозированная форма, содержащая 50 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  anle138b в плазме примерно 54,3 нг/мл, где пероральная дозированная форма, содержащая 100 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  anle138b в плазме примерно 156 нг/мл, пероральная дозированная форма, содержащая 200 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  anle138b в плазме примерно 458 нг/мл, или пероральная дозированная форма, содержащая 300 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  anle138b в плазме примерно 704 нг/мл.

6. Пероральная дозированная форма по пункту 4 или пункту 5, где при однократном введении голодному здоровому субъекту, пероральная дозированная форма, содержащая 50 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $AUC(0-24)$  в плазме anle138b примерно 113 нг\*ч/мл, пероральная дозированная форма, содержащая 100 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $AUC(0-24)$  в плазме anle138b примерно 366 нг\*ч/мл, пероральная дозированная форма, содержащая 200 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $AUC(0-24)$  в плазме anle138b примерно 1090 нг\*ч/мл или пероральная дозированная форма, содержащая 300 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $AUC(0-24)$  в плазме anle138b примерно 1650 нг\*ч/мл.

7. Пероральная дозированная форма по любому из пунктов 4-6, где при однократном введении голодному здоровому субъекту, пероральная дозированная форма, содержащая 50 мг соединения, обеспечивает среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 3,94 часа, композиция, содержащая 100 мг пероральной дозированной формы, обеспечивает среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 10,79 часов, пероральная дозированная форма, содержащая 200 мг соединения, обеспечивает среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 12,76 часа, или пероральная дозированная форма, содержащая 300 мг соединения, обеспечивает среднее геометрическое значение  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 16,22 часа.

8. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при введении голодному

здоровому субъекту один раз в день в течение по меньшей мере 7 дней, пероральная дозированная форма, содержащая 100 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 135 нг/мл в 1 день и примерно 70,9 нг/мл в 7 день, пероральная дозированная форма, содержащая 200 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 447 нг/мл в 1 день и примерно 128 нг/мл в 7 день, или пероральная дозированная форма, содержащая 300 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 910 нг/мл в 1 день и примерно 307 нг/мл в 7 день.

9. Пероральная дозированная форма по пункту 4 или пункту 8, где при введении голодному здоровому субъекту один раз в день в течение по меньшей мере 7 дней, пероральная дозированная форма, содержащая 100 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $AUC(0-\tau)$  в плазме anle138b. примерно 261 нг\*ч/мл в 1 день и примерно 141 нг\*ч/мл в 7 день, пероральная дозированная форма, содержащая 200 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $AUC(0-\tau)$  в плазме anle138b примерно 905 нг\*ч/мл в 1 день и примерно 308 нг\*ч/мл в 7 день, или пероральная дозированная форма, содержащая 300 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $AUC(0-\tau)$  в плазме anle138b примерно 2210 нг\*ч/мл в 1 день и примерно 633 нг\*ч/мл в 7 день.

10. Пероральная дозированная форма по любому из пункта 4 или пункта 8-9, где при введении голодному здоровому субъекту один раз в день в течение по меньшей мере 7 дней, пероральная дозированная форма, содержащая 100 мг соединения, обеспечивает среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 4,23 часа в 7 день, пероральная дозированная форма, содержащая 200 мг соединения, обеспечивает среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 9,48 часа в 7 день, или пероральная дозированная форма, содержащая 300 мг соединения, обеспечивает среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 6,07 часа в 7 день.

11. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при однократном введении здоровому субъекту натощак, пероральная дозированная форма, содержащая 150 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 442 нг/мл и/или среднюю геометрическую  $AUC(0-24)$  в плазме anle138b примерно 896 нг\*ч/мл и/или среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 11,3 часа.

12. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при однократном введении здоровому субъекту после еды, пероральная дозированная форма, содержащая 150 мг соединения, обеспечивает среднюю геометрическую  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 196 нг/мл и/или среднюю геометрическую  $AUC(0-24)$  в плазме anle138b примерно 641 нг\*ч/мл и/или среднее геометрическое  $T_{1/2}$  в плазме anle138b примерно 15,22 часа.

13. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при введении композиции, содержащей 150 мг соединения, пациенту после еды один раз в день в течение 7 дней подряд, в 1 день обеспечивается средняя геометрическая  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 462 нг/мл и/или  $AUC(0-24)$  anle138b примерно 1040 нг\*ч/мл.

14. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при введении пероральной

дозированной формы, содержащей 150 мг соединения, пациенту после еды один раз в день в течение 7 дней подряд, на 7 день обеспечивается средняя геометрическая  $C_{max}$  anle138b в плазме примерно 160 нг/мл и/или  $AUC(0-24)$  anle138b примерно 388 нг\*ч/мл и/или  $T_{1/2}$  anle138b примерно 11,7 часов.

15. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при введении композиции, содержащей 300 мг соединения, пациенту после еды один раз в день в течение 7 дней подряд, в 1 день обеспечивается средняя геометрическая  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 933 нг/мл и/или  $AUC(0-24)$  anle138b примерно 2500 нг\*ч/мл.

16. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при введении композиции, содержащей 300 мг соединения, пациенту после еды один раз в день в течение 7 дней подряд, на 7 день обеспечивается средняя геометрическая  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 365 нг/мл и/или  $AUC(0-24)$  anle138b примерно 722 нг\*ч/мл и/или  $T_{1/2}$  anle138b примерно 12,1 часа.

17. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при введении композиции, содержащей 150 мг соединения, пациенту натошак два раза в день в течение 7 дней подряд, в 1 день обеспечивается средняя геометрическая  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 546 нг/мл и/или  $AUC(0-24)$  anle138b примерно 993 нг\*ч/мл.

18. Пероральная дозированная форма по пункту 4, где при введении композиции, содержащей 150 мг соединения, пациенту натошак два раза в день в течение 7 дней подряд, на 7 день обеспечивается средняя геометрическая  $C_{max}$  в плазме anle138b примерно 182 нг/мл и/или  $AUC(0-24)$  anle138b примерно 297 нг\*ч/мл и/или  $T_{1/2}$  anle138b примерно 14,2 часа.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-3 или пероральная дозированная форма по любому из пунктов 4-18 для применения при лечении или профилактике заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания.

20. Фармацевтическая композиция для применения или пероральная дозированная форма для применения по пункту 19, где заболевание представляет собой  $\alpha$ -синуклеинопатию, например, где синуклеинопатия представляет собой множественную системную атрофию (MSA), болезнь Паркинсона (PD) или деменцию с тельцами Леви (DLB), предпочтительно, множественную системную атрофию (MSA).

21. Способ лечения или профилактики заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пунктов 1-3 или пероральной дозированной формы по любому из пунктов 4-18.

22. Способ по пункту 21, где заболевание представляет собой  $\alpha$ -синуклеинопатию, например, где синуклеинопатия представляет собой множественную системную атрофию (MSA), болезнь Паркинсона (PD) или деменцию с тельцами Леви (DLB), предпочтительно, множественную системную атрофию (MSA).



Пероральную дозированную форму можно вводить в одной или нескольких единицах, где каждая единица содержит от примерно 10 мг до примерно 50 мг, или примерно 10 мг, или 30 мг соединения формулы (B), (B\*) или их смеси.

### ЧЕРТЕЖИ

Фиг. 1 представляет график, показывающий распределение частиц по размерам наноизмельченного anle138b. Ось Y показывает объем (%), ось X показывает размер частиц (мкм) в log масштабе.

Фиг. 2A-2D представляют графики, показывающие профили ФК Стax каждой из 3 крыс в каждой группе в исследовании состава на крысах, описанном в примере 1.2.

Фиг. 3 представляет логарифмический график концентраций в плазме anle138b после однократной дозы DP у здоровых добровольцев.

Фиг. 4A и 4B представляют логарифмические графики концентраций anle138b DP в плазме при многократном дозировании в 1 день (4A) и 7 день (4B) у здоровых добровольцев.

Фиг. 5 представляет логарифмический график влияния пищи на концентрации однократной дозы anle138b DP в плазме.

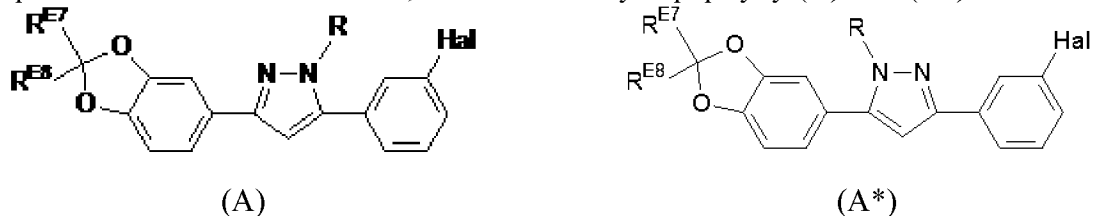
### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение общей формулы (A) или (A\*),

и фармацевтически приемлемый эксципиент, где эксципиент содержит по меньшей мере один моноэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля и/или по меньшей мере один диэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля.

Композиции по настоящему изобретению обладают полезными свойствами, включая безопасность, хорошую биодоступность и/или незначительное влияние или отсутствие влияния приема пищи на биодоступность, в частности, измеренную с помощью AUC.

Раскрытые в настоящем документе фармацевтические композиции включают, в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ), бициклические соединения, раскрытые в РСТ/EP2009/004144, имеющие общую формулу (A) или (A\*).



или их стереоизомер, рацемат, гидрат или сольват,

где

R выбран из водорода, C<sub>1-4</sub> алкила или C<sub>1-4</sub> алкиленгалогена;

Hal представляет собой F, Cl, I или Br; и

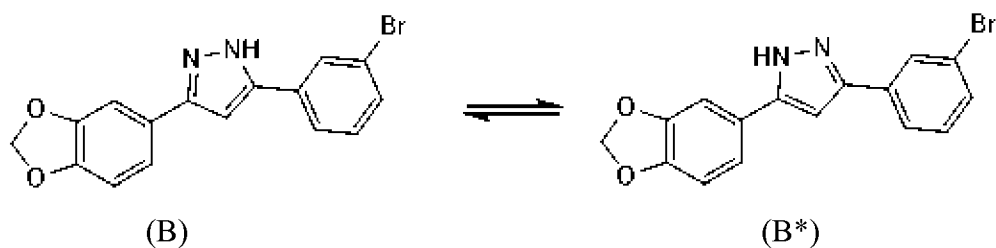
каждый из R<sup>E7</sup> и R<sup>E8</sup> независимо представляет собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из R<sup>E7</sup>, R<sup>E8</sup> и R представляет собой

водород (H).

В некоторых вариантах осуществления, Hal представляет собой Br.

В некоторых вариантах осуществления, АФИ представляет собой anle138b. Используемый в настоящем документе термин «anle138b» представляет собой подвид дифенилпиразола общих формул (A) и (A\*). Его химическое название 3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-(3-бромфенил)-1H-пиразол, он существует в виде таутомеров, имеющих следующие формулы (B) и (B\*).



Anle138b представляет собой первое в своем классе соединение, которое модулирует токсичные олигомеры на основе высокоаффинного связывания со структурным эпитопом, связанного с ошибочным сворачиванием по амилоидогенному пути. Показано, что связывание дестабилизирует токсичные олигомеры, предотвращает образование олигомерных пор в мембранах и блокирует прион-подобное распространение агрегации  $\alpha$ -синуклеина (Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018; Camilleri, 2020; Ghio, 2019). Anle138b продемонстрировал структурно-зависимое связывание с патологическими агрегатами и сильно ингибировал образование патологических олигомеров *in vitro* и *in vivo* для  $\alpha$ -синуклеина, а также для других связанных с заболеванием амилоидогенных белков, таких как прионный белок, Абета (Амилоид бета, A $\beta$ ) и tau (Wagner, 2013; Martinez Hernandez, 2018; Camilleri, 2020; Ghio, 2019; Deeg, 2015; Reiner, 2018; Wagner, 2015). Молекулярный механизм действия anle138b также был изучен с помощью полноатомного молекулярно-динамического моделирования в масштабе времени в несколько микросекунд. Эта работа дает представление о механизме связывания anle138b. Было показано, что anle138b связывается с малыми олигомерами и его способность напрямую модулировать эти структуры в процессе образования пептидных агрегатов. Важно отметить, что anle138b не связывается с мономером и, следовательно, не влияет на его физиологическую функцию. Не желая быть связанными теорией, было показано, что anle138b уменьшает общее количество межмолекулярных водородных связей в олигомерах, препятствует выборке агрегированного состояния и ремоделирует конформационные распределения внутри малых пептидных агрегатов олигомеров (Matthes, 2017).

В принципе, по меньшей мере одно соединение общей формулы (A) или (A\*) или любой его стереоизомер, рацемат, гидрат или сольват может быть использовано при получении фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе.

Понятно, что любой таутомер, кристаллическая форма или аморфная форма по меньшей мере одного соединения, имеющего общую формулу (A) или (A\*), может быть

использована при получении раскрытых в настоящем документе фармацевтических композиций.

В предпочтительном варианте осуществления, anle138b (формулы (B), (B\*) или смеси) используют при получении фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе.

В соответствии с настоящим изобретением термины «состав» и «фармацевтическая композиция» могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к композиции для введения субъекту, предпочтительно, пациенту-человеку. Под «фармацевтически приемлемым эксципиентом» подразумевают нетоксичный твердый, полутвердый или жидкий носитель или разбавитель. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент придает композиции повышенную биодоступность по сравнению с соединением, не входящим в состав. Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат по меньшей мере одно соединение, имеющее общую формулу (A), (A\*) или их смесь, и фармацевтически приемлемый эксципиент, где эксципиент содержит по меньшей мере один моноэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля (ПЭГ) и/или по меньшей мере один диэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля (ПЭГ). Кроме того, эксципиент может дополнительно содержать глицерид, такой как моноглицерид жирной кислоты, диглицерид жирной кислоты, триглицерид жирной кислоты или их смесь. Кроме того, эксципиент может дополнительно содержать полиэтиленгликоль (ПЭГ), который не реагирует с жирной кислотой (т.е. «свободный полиэтиленгликоль» или «свободный ПЭГ»).

В одном варианте осуществления, эксципиент содержит сложный эфир жирной кислоты полиэтиленгликоля (ПЭГ) (в частности, по меньшей мере один моноэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля и по меньшей мере один диэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля), глицерид (в частности, моноглицерид жирной кислоты, диглицерид жирной кислоты и триглицерид жирной кислоты) и свободный полиэтиленгликоль.

Полиэтиленгликоль и жирная кислота, которые присутствуют в моноэфире и/или диэфире жирной кислоты и полиэтиленгликоля, глицериде и свободном полиэтиленгликоле, соответственно, могут быть одинаковыми или разными. Для простоты производства, полиэтиленгликоль и жирная кислота, которые присутствуют в сложном эфире ПЭГ и жирной кислоты, глицериде и свободном полиэтиленгликоле, соответственно, являются одинаковыми.

Количества по меньшей мере одного моноэфира и/или диэфира жирной кислоты и ПЭГ в эксципиенте конкретно не ограничены и предпочтительно, находятся в диапазоне от примерно 50% масс. до примерно 80% масс., более предпочтительно, от примерно 60% масс. до примерно 75% масс., еще более предпочтительно, примерно 72% масс. В предпочтительном варианте осуществления, эксципиент содержит от примерно 10% масс. до примерно 30% масс., более предпочтительно, от примерно 15% масс. до примерно 25% масс., еще более предпочтительно, примерно 20% масс. глицеридов. Предпочтительно, эксципиент содержит от примерно 5% масс. до примерно 20% масс., более предпочтительно, от примерно 5% масс. до примерно 10% масс., еще более

предпочтительно, примерно 8% масс., свободного полиэтиленгликоля, например, ПЭГ 1500. В некоторых вариантах осуществления, эксципиент включает примерно 72% масс. по меньшей мере одного моноэфира и/или диэфира жирной кислоты и ПЭГ, примерно 20% масс. глицерида и примерно 8% масс. свободного ПЭГ.

Все из, по меньшей мере, одного моноэфира и/или диэфира жирной кислоты и ПЭГ, глицерида и свободного полиэтиленгликоля в фармацевтической композиции по настоящему изобретению считаются частью эксципиента и принимаются во внимание при определении вышеуказанных количеств.

Жирная кислота представляет собой монокарбоновую кислоту, имеющую алифатическую цепь. Алифатическая цепь может быть разветвленной или линейной и обычно является линейной. В одном варианте осуществления, алифатическая цепь может включать заместитель гидроксигруппы. В качестве жирной кислоты, в настоящем изобретении можно использовать один тип или смесь жирных кислот. Благодаря доступности можно выбирать смеси жирных кислот.

Жирная кислота может быть ненасыщенной (т.е. содержащей двойные связи углерод-углерод) или насыщенной, обычно насыщенной. Если используется смесь жирных кислот, жирные кислоты, предпочтительно, будут преимущественно насыщенными, например, смесь будет содержать по меньшей мере 75% масс. насыщенных жирных кислот, более предпочтительно, по меньшей мере 80% масс. насыщенных жирных кислот.

Состав жирной кислоты определяется, среди прочего, по длине ее алифатической цепи. Жирные кислоты обычно имеют алифатические цепи, длина которых составляет от 8 до 22 атомов углерода (C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>), и в некоторых вариантах осуществления, от 8 до 18 атомов углерода (C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>). Примеры подходящих жирных кислот включают каприловую кислоту (C<sub>8</sub>:0), каприновую кислоту (C<sub>10</sub>:0), лауриновую кислоту (C<sub>12</sub>:0), миристиновую кислоту (C<sub>14</sub>:0), пальмитиновую кислоту (C<sub>16</sub>:0), стеариновую кислоту (C<sub>18</sub>:0), олеиновую кислоту (C<sub>18</sub>:1), линолевую кислоту (C<sub>18</sub>:2),  $\gamma$ -линолевую кислоту (C<sub>18</sub>:3), рицинолевую кислоту (C<sub>18</sub>:1, (ОН)), арахидоновую кислоту (C<sub>20</sub>:0) и/или бегеновую кислоту (C<sub>22</sub>:0). Предпочтительно, жирная кислота включает лауриновую кислоту (C<sub>12</sub>:0). Более предпочтительно, жирные кислоты содержат лауриновую кислоту (C<sub>12</sub>:0) в комбинации с миристиновой кислотой (C<sub>14</sub>:0), пальмитиновой кислотой (C<sub>16</sub>:0) и/или стеариновой кислотой (C<sub>18</sub>:0) и необязательно, в комбинации с каприловой кислотой (C<sub>8</sub>:0) и/или каприновой кислотой (C<sub>10</sub>:0). Еще более предпочтительно, жирные кислоты включают лауриновую кислоту (C<sub>12</sub>:0), миристиновую кислоту (C<sub>14</sub>:0), пальмитиновую кислоту (C<sub>16</sub>:0) и стеариновую кислоту (C<sub>18</sub>:0) и необязательно, каприловую кислоту (C<sub>8</sub>:0) и/или каприновую кислоту (C<sub>10</sub>:0). Кроме того, предпочтительно, жирные кислоты включают каприловую кислоту (C<sub>8</sub>:0), каприновую кислоту (C<sub>10</sub>:0), лауриновую кислоту (C<sub>12</sub>:0), миристиновую кислоту (C<sub>14</sub>:0), пальмитиновую кислоту (C<sub>16</sub>:0) и стеариновую кислоту (C<sub>18</sub>:0). (C<sub>x</sub>:<sub>y</sub>) представляет собой обозначение, используемое для жирных кислот, где x означает количество атомов углерода в цепи жирной кислоты, и y означает количество ненасыщенных углеродных связей в цепи жирной кислоты.

Далее массовые проценты основаны на общей массе жирных кислот.

Каприловая кислота может отсутствовать. В предпочтительном варианте осуществления, жирная кислота включает каприловую кислоту, предпочтительно, в количестве по меньшей мере 0,5% масс., более предпочтительно, по меньшей мере 1% масс., еще более предпочтительно, по меньшей мере 3% масс. Предпочтительно, жирная кислота включает не более 20% масс., более предпочтительно, не более 15% масс., еще более предпочтительно, не более 10% масс. каприловой кислоты. Жирная кислота предпочтительно, содержит не более 15% масс. каприловой кислоты.

Каприновая кислота может отсутствовать. В предпочтительном варианте осуществления, жирная кислота включает каприновую кислоту предпочтительно, в количестве по меньшей мере 0,5% масс., более предпочтительно, по меньшей мере 1% масс., еще более предпочтительно, по меньшей мере 3% масс. Предпочтительно, жирная кислота включает не более 20% масс., более предпочтительно, не более 15% масс., еще более предпочтительно, не более 10% масс. каприновой кислоты. Жирная кислота предпочтительно, содержит не более 12% масс. каприновой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, жирная кислота включает лауриновую кислоту, предпочтительно, в количестве по меньшей мере 20% масс., более предпочтительно, по меньшей мере 30% масс., еще более предпочтительно, по меньшей мере 40% масс. Предпочтительно, жирная кислота включает не более 60% масс. лауриновой кислоты, более предпочтительно, не более 50% масс. лауриновой кислоты. Жирная кислота, предпочтительно, содержит от 30 до 50% масс. лауриновой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, жирная кислота включает миристиновую кислоту, предпочтительно, в количестве по меньшей мере 1% масс., более предпочтительно, по меньшей мере 5% масс., еще более предпочтительно, по меньшей мере 10% масс.. Предпочтительно, жирная кислота включает не более 40% масс., более предпочтительно, не более 30% масс., еще более предпочтительно, не более 25% масс. миристиновой кислоты. Жирная кислота, предпочтительно, содержит от 5 до 25% масс. миристиновой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, жирная кислота включает пальмитиновую кислоту предпочтительно, в количестве по меньшей мере 1% масс., более предпочтительно, по меньшей мере 4% масс., еще более предпочтительно, по меньшей мере 5% масс., еще более предпочтительно, по меньшей мере 10% масс. Предпочтительно, жирная кислота включает не более 40% масс., более предпочтительно, не более 30% масс., еще более предпочтительно, не более 25% масс. пальмитиновой кислоты. Жирная кислота, предпочтительно, содержит от 4 до 25% масс. пальмитиновой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, жирная кислота включает стеариновую кислоту, предпочтительно, в количестве по меньшей мере 1% масс., более предпочтительно, по меньшей мере 5% масс., еще более предпочтительно, по меньшей мере 10% масс. Предпочтительно, жирная кислота включает не более 40% масс., более предпочтительно, не более 35% масс., еще более предпочтительно, не более 30% масс., еще

более предпочтительно, не более 25% масс. стеариновой кислоты. Жирная кислота, предпочтительно, содержит от 5 до 35% масс. стеариновой кислоты.

Также предусмотрены смеси одной или нескольких вышеупомянутых жирных кислот.

Смесь жирных кислот в типовом составе может быть представлена (в массовых процентах, % масс., в расчете на общую массу жирных кислот) следующим образом:

- до 15% масс. каприловой кислоты,
- до 12% масс. каприновой кислоты,
- от 30 до 50% масс. лауриновой кислоты,
- от 5 до 25% масс. миристиновой кислоты,
- от 4 до 25% масс. пальмитиновой кислоты и
- от 5 до 35% масс. стеариновой кислоты.

Жирная кислота может быть природного или синтетического происхождения, предпочтительно, природного происхождения. Некоторых жирных кислот много в растительных и животных жирах. Неограничивающие примеры включают кокосовое масло, пальмоядровое масло, подсолнечное масло, масло рисовых отрубей, сафлоровое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, пальмовое масло, оливковое масло, соевое масло, масло виноградных косточек, льняное масло, соевое масло, талловое масло, масла бобовых, масло какао, масло ши и их смеси. Предпочтительно, жирная кислота представляет собой кокосовое масло, пальмоядровое масло или их смеси, более предпочтительно, кокосовое масло. Также можно использовать гидрогенизированные жирные кислоты, такие как гидрогенизированное кокосовое масло или гидрогенизированное пальмоядровое масло, предпочтительно, гидрогенизированное кокосовое масло.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) представляет собой соединение формулы  $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ . Он также известен как полиэтиленоксид или Макрогол. Среднее количество повторяющихся единиц этиленоксида ( $n$ ) может варьироваться и находиться в диапазоне, например, от примерно 6 до примерно 200, предпочтительно, от примерно 6 до примерно 100, более предпочтительно, от примерно 6 до примерно 40, еще более предпочтительно, от примерно 20 до 40. В некоторых вариантах осуществления, ПЭГ содержит в среднем примерно 32 единиц этиленгликоля (т.е. ПЭГ-32). ПЭГ моноэфира и/или диэфира жирной кислоты и ПЭГ может включать цепи ПЭГ разной длины, т.е. разные количества звеньев этиленгликоля (этиленоксида, ЭО). Раскрытый в настоящем документе моноэфир и/или диэфир жирной кислоты и ПЭГ может иметь ПЭГ, имеющий молекулярную массу от примерно 300 до примерно 2000 г/моль (Да). В некоторых вариантах осуществления, ПЭГ имеет молекулярную массу от примерно 260 до примерно 10000 г/моль, предпочтительно, от примерно 260 до примерно 4400 г/моль, более предпочтительно, от примерно 260 до примерно 1800 г/моль, еще более предпочтительно, от примерно 880 до 1800 г/моль. В некоторых вариантах осуществления, ПЭГ имеет молекулярную массу примерно 1500 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления, эксципиент содержит моноэфир и диэфир жирной кислоты и ПЭГ, каждый из которых содержит ПЭГ примерно с 32 единицами этиленгликоля и жирную кислоту, как определено выше. Жирная кислота может представлять собой каприловую кислоту ( $C_8$ ), каприновую кислоту ( $C_{10}$ ), лауриновую кислоту ( $C_{12}$ ), миристиновую кислоту ( $C_{14}$ ), пальмитиновую кислоту ( $C_{16}$ ) и/или стеариновую кислоту ( $C_{18}$ ). В некоторых вариантах осуществления, предпочтительная жирная кислота включает лауриновую кислоту ( $C_{12}$ ). В некоторых вариантах осуществления, моно-, ди- и триглицериды содержат глицерин и компонент жирной кислоты, который включает каприловую кислоту ( $C_8$ ), каприновую кислоту ( $C_{10}$ ), лауриновую кислоту ( $C_{12}$ ), миристиновую кислоту ( $C_{14}$ ), пальмитиновую кислоту ( $C_{16}$ ) и/или стеариновую кислоту ( $C_{18}$ ), предпочтительно, включая лауриновую кислоту ( $C_{12}$ ).

Эксципиент обычно является не водным. Он может иметь форму полутвердого воскообразного материала, который является амфифильным по своей природе. Благодаря своей структуре, эксципиент является поверхностно-активным.

Эксципиент обычно представляет собой смесь, поэтому существует диапазон, в котором он плавится, а не конкретная точка плавления. Диапазон плавления эксципиента может находиться в диапазоне от примерно  $33^{\circ}\text{C}$  до примерно  $64^{\circ}\text{C}$ , предпочтительно, от примерно  $35^{\circ}\text{C}$  до примерно  $55^{\circ}\text{C}$ , более предпочтительно, от примерно  $42,5^{\circ}\text{C}$  до примерно  $47,5^{\circ}\text{C}$ , еще более предпочтительно, примерно  $44^{\circ}\text{C}$ . Если эксципиент содержит смесь соединений, он обычно будет иметь диапазон плавления, а не определенную температуру плавления. В некоторых вариантах осуществления, раскрытый в настоящем документе эксципиент содержит смесь, например, моно-, ди- и триглицеридов и эфиров ПЭГ и жирных кислот, и имеет диапазон плавления с температурой начала плавления примерно  $38^{\circ}\text{C}$  и пиковой температурой плавления примерно  $43^{\circ}\text{C}$ .

Эксципиент также можно охарактеризовать по значению ГЛБ (гидрофильно-липофильного баланса). Значение ГЛБ может, например, находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 16, предпочтительно, от примерно 7 до примерно 14, более предпочтительно, от примерно 11 до примерно 14 или от 11 или 14.

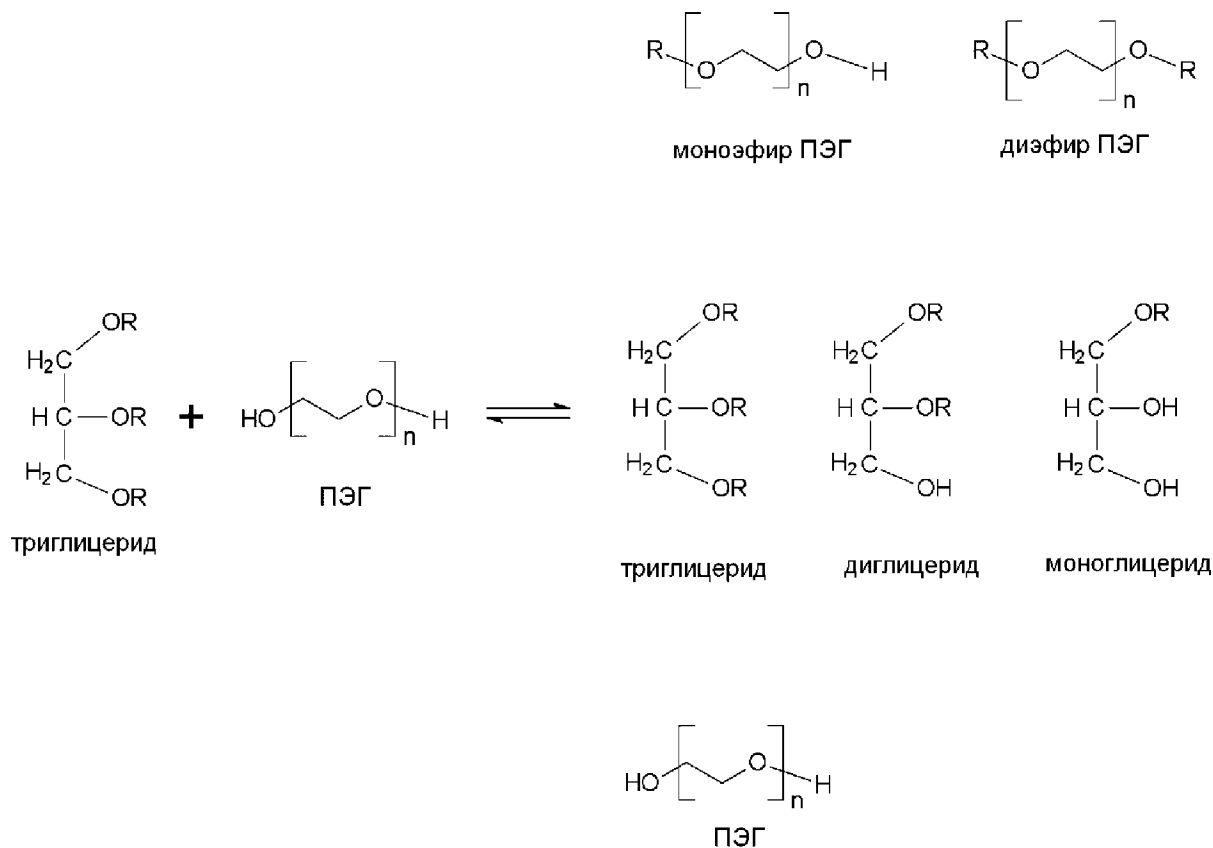
Свойства доставки (например, немедленное высвобождение, замедленное высвобождение) могут быть изменены специалистом в данной области техники путем выбора соответствующей точки плавления и ГЛБ. В конкретных вариантах осуществления, эксципиент и АФИ существуют в виде эмульсии при температуре тела.

Предпочтительным типом эксципиентов являются полиоксилглицериды. Полиоксилглицериды, например, доступны под торговым названием Gelucire®, например Gelucire® 43/01 (моно-, ди- и триглицеридные эфиры жирных кислот ( $C_8$ - $C_{18}$  USP «твердый жир»), Gelucire® 44/14 (глицериды лауроилполиоксила-32), Gelucire® 48/16 (моностеарат полиэтиленгликоля), Gelucire® 50/13 (глицериды стеароилполиоксила-32) и Gelucire® 59/14 (смесь глицеридов лауроилполиоксила-32 и ПЭГ 6000). В предпочтительном варианте осуществления, эксципиентом является Gelucire® 44/14.

Информацию о лауроилполиоксилглицериды и других родственных полимерах

можно найти, например, в Panigrahi, 2017, Jannin, 2009 и Strickley, 2004.

Экспципент может быть синтезирован любым подходящим способом. В одном варианте осуществления, эксципент можно получить путем частичного алкоголиза между глицеридом жирной кислоты и полиэтиленгликолем, например, частичным алкоголизом между необязательно гидрогенизированным кокосовым маслом и/или необязательно гидрогенизированным пальмоядровым маслом и полиэтиленгликолем, таким как ПЭГ-32. Возможная реакция показана на следующей схеме:



«ПЭГ моноэфир» моноэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля.

«ПЭГ-диэфир» диэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля.

«триглицерид» триглицерид жирной кислоты

«диглицерид» диглицерид жирной кислоты

«моноглицерид» моноглицерид жирной кислоты.

«ПЭГ» полиэтиленгликоль

На схеме **R** обозначает остаток по меньшей мере одной жирной кислоты (т.е. -C(O)-R\*, где R\* представляет собой алифатическую цепь жирной кислоты, которая необязательно замещена гидроксигруппой), и **n** обозначает количество повторяющихся единиц этиленоксида в ПЭГ. Жирная кислота HO-C(O)-R\* имеет значения, определенные выше.

В конкретном варианте осуществления, эксципент получают полиглицеридом гидрогенизированного растительного масла с ПЭГ, например, необязательно гидрогенизированного кокосового масла или необязательно гидрогенизированного пальмоядрового масла с полиэтиленгликолем, таким как ПЭГ-32. В другом варианте



осуществления, эксципиент можно получить эстерификацией полиолов с жирной кислотой. Например, эстерификация глицерина с жирной кислотой, эстерификация полиэтиленгликоля (ПЭГ) с жирной кислотой и смешивание. Свободный ПЭГ может присутствовать в эксципиенте. При желании можно добавить дополнительный свободный полиэтиленгликоль.

Количества соединения общей формулы (A) и/или (A\*) и эксципиента в фармацевтической композиции конкретно не ограничены. Фармацевтическая композиция может, например, содержать от примерно 2% масс. до примерно 10% масс., предпочтительно, от примерно 3% масс. до примерно 5% масс., соединения, имеющего общую формулу (A) и/или (A\*). Фармацевтическая композиция может содержать от примерно 90% масс. до примерно 98% масс. (предпочтительно, от примерно 95% масс. до примерно 97% масс.) эксципиента в расчете на 100% масс. всей фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит от примерно 90% масс. до примерно 98% масс., предпочтительно, от примерно 95% масс. до примерно 97% масс. эксципиента, который представляет собой глицериды лауроилполиоксила-32, и от примерно 2% масс. до примерно 10% масс., предпочтительно, от примерно 3% масс. до примерно 5% масс. соединения общей формулы (A) и/или (A\*). В конкретных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит от примерно 90% масс. до примерно 98% масс., предпочтительно, от примерно 95% масс. до примерно 97% масс. эксципиента, который представляет собой глицериды лауроилполиоксила-32, и от примерно 2% масс. до примерно 10% масс., предпочтительно, от примерно 3% масс. до примерно 5% масс., соединения, имеющего общую формулу (B) и/или (B\*).

Фармацевтическую композицию составляют и дозируют способом, соответствующим надлежащей медицинской практике, с учетом клинического состояния отдельного пациента, места доставки фармацевтической композиции, способа введения, схемы введения и других факторов, известных практикующим специалистам. Таким образом, «эффективное количество» фармацевтической композиции для целей настоящего изобретения определяется такими соображениями.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, предпочтительно, составлены для перорального введения и могут находиться в стандартной дозе в форме таблетки, капсулы, каплета и подобного, предпочтительно, капсулы.

В одном варианте осуществления, стандартная дозированная форма содержит от 5 мг до 100 мг, или от 10 мг до 75 мг, или от 10 мг до 50 мг, или 10 мг, или 30 мг соединения, имеющего общую формулу (A), (A\*) или их смесь. В конкретных вариантах осуществления, стандартная дозированная форма содержит от 5 мг до 100 мг, или от 10 мг до 75 мг, или от 10 мг до 50 мг, или 10 мг, или 30 мг соединения, имеющего общую формулу или (B), (B\*) или их смесь.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения предназначена для применения в медицине. В частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначена для лечения или профилактики заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания.

Соединение общей формулы (A) и/или (A\*) можно использовать для приготовления фармацевтической композиции по настоящему изобретению, где фармацевтическая композиция предназначена для лечения или профилактики заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания. В конкретных вариантах осуществления, соединение общей формулы или (B) и/или (B\*) используют для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В следующем варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способ лечения или профилактики заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом. В конкретных вариантах осуществления, способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы или (B) и/или (B\*).

Заболевание, связанное с агрегацией белков, характеризуется наличием агрегированной формы по меньшей мере одного белка или его фрагмента или производного, где белок выбран из группы, состоящей из  $\alpha$ -синуклеина, прионного белка, Абета (Амилоида бета, A $\beta$ ), тау, белка-предшественника амилоида (APP), супероксиддисмутазы, иммуноглобулина, амилоида-A, транстиретина, бета-2-микроглобулина, цистатина C, аполипопротеина A1, TDP-43, островкового амилоидного полипептида, ANF, гельсолина, инсулина, лизоцима, фибриногена, хантингтина, атаксина и других белков с поли-Q удлинением. Предпочтительно,  $\alpha$ -синуклеин, прионный белок, Абета (амилоид бета, A $\beta$ ) и тау, более предпочтительно,  $\alpha$ -синуклеин.

Примеры заболеваний включают, но не ограничены ими, болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию, деменцию с тельцами Леви (DLB), прионовую болезнь, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, спиноцереbellлярные атаксии и другие Поли-Q болезни, наследственную церебральную амилоидную ангиопатию, семейную амилоидную полиневропатию, первичный системный амилоидоз (AL амилоидоз), реактивный системный амилоидоз (AA амилоидоз), диабет II типа, инъекционно-локализованный амилоидоз, бета-2-микроглобулиновый амилоидоз, наследственный не невропатический амилоидоз и Финский наследственный системный амилоидоз. Предпочтительно, заболевание представляет собой болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию (MSA) или деменцию с тельцами Леви (DLB).

Используемые в настоящем документе термины «лечение» и «способ лечения», а также их различные формы включают превентивное (например, профилактическое), лечебное или паллиативное лечение. В контексте настоящего документа, термин «лечение»

включает облегчение или уменьшение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или нарушения. Это состояние, заболевание или нарушение может представлять собой нейродегенеративное заболевание, включая  $\alpha$ -синуклеинопатию, например, MSA, PD, DLB и подобные.

Термин «введение» означает предоставление пациенту фармацевтической композиции или стандартной дозы по настоящему изобретению.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, например соединения, имеющего общую формулу (A) и/или (A\*) или общую формулу (B) и/или (B\*), которое при введении достаточно, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ клетки, ткани, системы, животного или человека, которую ищет врач.

Термины «субъект» и «пациент» используют в настоящем документе взаимозаменяемо, например, по отношению к субъекту-млекопитающему, предпочтительно, человеку или человеку-пациенту.

Формы единственного числа «a», «an» и «the» могут относиться к артиклям во множественном числе, если специально не указано иное.

Термин «% масс.» относится к массовому проценту от общей массы, например общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, стандартная доза включает от примерно 2% масс. до примерно 10% масс. соединения, раскрытого в настоящем документе, в расчете на 100% масс. всей фармацевтической композиции стандартной дозы. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит от примерно 3% масс. до примерно 5% масс. соединения, раскрытого в настоящем документе, и от примерно 95% масс. до примерно 97% масс. эксципиента в расчете на 100% масс. всей фармацевтической композиции.

В контексте настоящего документа, ссылка на общий вес дозированной формы в случае капсулы относится к общему весу содержимого капсулы, исключая вес самой капсулы. Тип капсулы не является ограничивающим и может быть изготовлен из натуральных или синтетических материалов, включая желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ).

В контексте настоящего документа, термин «один раз в день» и «QD» относятся к введению дозы один раз в день, примерно один раз в 24 часа. В контексте настоящего документа, термин «два раза в день» и «BID» относятся к введению дозы два раза в день, обычно один раз утром и один раз вечером.

Термин «примерно», используемый в контексте настоящего документа, предназначен для обозначения числовых значений, которые он модифицирует, обозначая такое значение как переменное в пределах погрешности. Если не указана конкретная погрешность, такая как стандартное отклонение от среднего значения, приведенного в диаграмме или таблице данных, термин «примерно» следует понимать как означающий тот диапазон, который будет охватывать указанное значение, и диапазон, который также будет включен путем округления до этой цифры в большую или меньшую сторону с учетом

значимых цифр.

Термин «комбинированная терапия» относится к введению двух или нескольких терапевтических агентов для лечения описанного в настоящем документе терапевтического нарушения. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной дозированной форме с фиксированным соотношением активных ингредиентов или в нескольких отдельных дозированных формах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента. В любом случае, схема лечения обеспечит благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении нарушений, описанных в настоящем документе. Неограничивающим примером является лечение болезни Паркинсона, при котором соединение, имеющее общую формулу (A) и/или (A\*) или общую формулу (B) и/или (B\*), можно вводить в комбинации с, например, дофаминергическим активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) или антипаркинсоническим АФИ, который увеличивает активность, связанную с дофамином, в мозге. Такие АФИ могут быть выбраны, например, из предшественников дофамина, агонистов дофамина, ингибиторов деградации дофамина и/или агонистов дофамина, ингибиторов дофа-декарбоксилазы и других АФИ (Cacabelos, 2017). Терапевтические соединения, которые можно вводить вместе с соединением общей формулы (A) или (A\*), включают лево-DOPA, карбидопа, опикапон, разагилин и подобные.

Фармакокинетические (ФК) термины «Tmax», «Cmax», «T<sub>1/2</sub>», «AUC<sub>0-t</sub>», «AUC<sub>0-24</sub>» и «AUC<sub>0-inf</sub>» являются терминами, известными в данной области техники. Tmax относится ко времени максимальной наблюдаемой концентрации, Cmax относится к максимальной наблюдаемой концентрации, T<sub>1/2</sub> относится к времени, необходимому для снижения Cmax до половины, AUC<sub>0-t</sub> представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нулевого времени до заданного значения времени, t; AUC<sub>0-24</sub> представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нуля до 24 часов, и AUC<sub>0-inf</sub> представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности. В конкретных вариантах осуществления, соединение общей формулы (B) и/или (B\*) (т.е. anle138b) измеряют в плазме крови, и раскрытые в настоящем документе фармакокинетические параметры относятся к измерениям anle138b.

Термин «биодоступность» или сокращенно «БД» относится к количеству лекарственного средства, т.е. соединения, имеющего общую формулу (A) или (A\*), абсорбированного в организме и оказывающего фармацевтический эффект. Например, биодоступность может относиться к доле лекарственного средства в системном кровообращении после введения субъекту или пациенту после еды или натощак.

В области фармацевтических составов хорошо известно, что на фармакокинетические (ФК) характеристики некоторых композиций влияет наличие или отсутствие пищи в желудочно-кишечной (ЖК) системе. «Исследование влияния пищи» обычно проводят для наблюдения за влиянием пищи на биодоступность лекарственного

средства (БД) между лечением после еды и натощак. Соответственно, введение пероральной дозированной формы, проявляющей пищевой эффект, предпочтительно, можно осуществлять в условиях «натощак», например, за 1 час до или через 2 часа после еды. Используемый в настоящем документе термин «независимо от пищи» или «независимо от приема пищи» означает, что на воздействие лекарственного средства на человека пища существенно не влияет, и что лекарственный продукт, то есть фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, можно вводить независимо от состояния сытости субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления, где однократную дозу соединения формулы (B), (B\*) или их смеси вводят здоровому субъекту, отношение AUC натощак (0-24) к AUC (0-24) после еды anle138b составляет менее 1,5, предпочтительно, менее 1,4.

Требования FDA США к исследованию влияния пищи, а также определения состояний натощак и «состояния после еды» можно найти по адресу <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2001-D-0040-0003> (July 22, 2020), вся информация которого включена в настоящий документ посредством ссылки.

Для вышеизложенных вариантов осуществления, каждый вариант осуществления, раскрытый в настоящем документе, рассматривается как применимый к каждому из других раскрытых вариантов осуществления. Например, признаки, перечисленные в вариантах осуществления композиции, могут быть использованы в вариантах осуществления применения, описанных в настоящем документе, и наоборот.

После описания раскрытия со ссылкой на некоторые предпочтительные варианты осуществления, другие варианты осуществления станут очевидными для специалиста в данной области техники из рассмотрения описания. Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано ссылкой на следующие примеры, подробно описывающие получение композиции и способы применения настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что многие модификации как материалов, так и способов могут быть реализованы на практике, не выходя за рамки изобретения.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1.1: Исследования состава anle138b**

Anle138b представляет собой липофильное соединение. Проводят исследования для оценки подходов к увеличению растворимости anle138b для разработки состава.

Составы готовят в виде желатиновых капсул и тестируют на загрузку лекарственного средства, растворение *in vitro* в биорелевантной среде растворения 0,1N HCl, искусственном желудочном соке (SGF) и искусственном кишечном соке натощак (FaSSIF) и *in vivo* (ФК у крыс).

В ходе первоначального скрининга эксципиентов готовят три состава, в которых anle138b демонстрирует растворимость. Композиция составов и данные о растворении из 0,1N раствора HCl представлены в Таблице 1.

### **Таблица 1: Тестируемые составы anle138b**

№ носитель	Состав (% каждого ингредиента)	Загрузка (мг)	0ч* %	2ч* %	4ч* %
1	ПЭГ400+Kolliphor®	25	94,7	92,5	84,1
1	RH40+TPGS+этанол ПЭГ400+Kolliphor®	50	91,0	43,8	12,3
2	RH40+TPGS+этанол Транскутол+Солютол	25	93,2	90,2	87,9
2	HS+TPGS (20:60:20) Транскутол+Солютол	50	91,0	76,6	41,4
3	HS+TPGS (20:60:20) ПЭГ400+Caprylol® 90+Kolliphor® RH40 (35:20:45)	50	94,5	94,2	47,5

\* Процент высвобождения anle138b из состава в 0,1N растворе HCl, ч=час(ы).

Caprylol® 90=монокаприлат пропиленгликоля (тип II);

Kolliphor® RH40=гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-40;

Солютол=полиэтиленгликоль (15)-гидроксистеарат;

TPGS=витамин E, D-α-токоферилполиэтиленгликольсукцинат;

Транскутол=моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

Носители 1, 2 и 3 выбирают как имеющие хорошую растворимость, и их дополнительно тестируют на растворение в среде 0,1N HCl. Данные о растворении показывают, что носитель 1 демонстрирует медленное растворение при дозе 25 мг и слишком быстрое растворение при дозе 50 мг. Носитель 2 демонстрирует медленное растворение при дозе 25 мг и слишком быстрое растворение при дозе 50 мг. Носитель 3 демонстрирует хороший профиль растворения для дозы 50 мг и его дополнительно тестируют в искусственном желудочном соке (SGF) и искусственном кишечном соке натощак (FaSSIF). В обеих средах в образце начинают образовываться крупные хлопья, которые увеличиваются со временем и могут объяснить наблюдаемый профиль быстрого высвобождения через 60 минут.

В Таблицах 2А и 2В представлены скорости растворения состава с носителем 3 как среднее значение для трех образцов в SGF и FaSSIF, соответственно.

**Таблица 2А:** Растворение состава anle138b с носителем 3 в SGF  
50 мг/мл anle138b в носителе 3. % высвобождения в SGF

Время (мин)	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Среднее	ОСО %
5	29,293	43,893	66,454	46,547	40,222
15	59,634	59,182	70,950	63,255	10,541
30	84,425	79,404	84,882	82,904	3,666
45	72,357	93,465	41,047	68,956	38,247
60	72,765	86,934	58,712	72,804	19,382
90	47,701	50,821	49,848	49,457	3,228

120	51,712	49,143	39,873	46,909	13,276
бесконечность	45,141	49,329	35,425	40,238	12,298

**Таблица 2В:** Растворение состава anle138b в носителе 3 в FaSSIF  
50 мг/мл anle138b в носителе 3. % высвобождения в FaSSIF

Время (мин)	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Среднее	ОСО %
5	94,030	114,596	108,047	105,557	9,954
15	106,864	111,794	101,109	106,589	5,017
30	107,077	112,012	95,475	104,855	8,096
45	73,405	91,249	56,471	73,708	23,594
60	51,508	87,395	47,848	62,250	35,105
90	66,738	76,173	41,934	61,615	28,703
120	40,946	44,224	31,375	38,848	17,185
бесконечность	37,827	40,422	31,784	36,677	12,084

Визуальные наблюдения в обеих средах (SGF и FaSSIF): внешний вид образца начинает меняться от мелкой суспензии до крупных хлопьев/комков, которые увеличиваются со временем после 45-60 минут анализа растворения. Это соответствует падению % заявленного, наблюдаемому после этого момента.

Во втором подходе, тестируют повышение растворимости за счет наноизмельчения АФИ. Носитель готовят путем растворения 1% масс./об. HPMC Pharmacoat 603 (Shin-Etsu) и 0,25% масс./об. лаурилсульфата натрия (SLS) в чистой воде; anle138b, и суспензию подвергают 3 последовательным циклам измельчения (по 99 минут каждый), выполненным с помощью Retsch Mill MM200 с использованием иттрий-циркониевых микроносителей диаметром 0,6 мм, после чего полученную суспензию извлекают и сохраняют при постоянном магнитном перемешивании до введения дозы. Среднее распределение частиц по размерам (PSD) наноизмельченного образца следующее: D(10) 0,07 мкм, D(50) 0,156 мкм и D(90) 1,57 мкм. На Фиг. 1 показан график распределения частиц по размерам для двух партий наноизмельченного состава.

В Таблицах 3А и 3В представлены скорости растворения наноизмельченного состава как среднее значение для трех образцов в SGF и FaSSIF, соответственно.

**Таблица 3А:** Растворение наноизмельченного состава anle138b в SGF  
Выделение наноизмельченного состава anle138b в концентрации 50 мг/мл в SGF

Время (мин)	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Среднее	ОСО %
5	1,195	1,950	1,928	1,931	0,916
15	1,1663	1,581	1,650	1,631	2,702
30	1,226	1,288	1,284	1,631	2,702
45	1,105	0,925	0,955	0,955	9,692
60	0,907	0,319	0,928	0,718	48,148
90	0,705	0,514	0,610	0,610	15,664
120	0,637	0,599	0,516	0,584	10,596
бесконечность	0,884	0,469	0,431	0,595	42,257

**Таблица 3В:** Растворение наноизмельченного состава anle138b в FaSSIF

50 мг/мл anle138b в носителе 3. % высвобождения в FaSSIF

Время (мин)	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Среднее	ОСО %
5	8,656	8,607	8,843	8,702	1,433
15	8,826	8,848	8,665	8,779	1,138
30	8,972	9,240	9,031	9,081	1,550
45	9,027	8,980	8,911	8,973	0,653
60	9,040	8,818	9,000	8,953	1,321
90	9,593	9,371	9,388	9,451	1,308
120	9,201	9,334	9,370	9,302	0,957
бесконечность	9,287	9,242	9,399	9,310	0,868

Наноизмельченный состав демонстрирует профиль медленного и устойчивого высвобождения, при котором через 2 часа высвобождается менее 10% АФИ. Это считают неприемлемым профилем выделения. Лекарственный препарат представляет собой тонкоизмельченную суспензию на протяжении всего процесса растворения.

В третьем подходе, anle138b составляют с одним солюбилизатором, глицеридами лауроилполиоксила-32, также известными под торговым названием Gelucire® 44/14, смесью одного моноэфира и/или диэфира жирной кислоты, моно-, ди- и триглицеридами жирных кислот и свободным ПЭГ.

В Таблицах 4А и 4В представлены скорости растворения состава anle138b в глицеридах лауроилполиоксил-32 в капсулах как среднее значение для трех образцов в SGF и FaSSIF, соответственно.

**Таблица 4А:** Растворение anle138b в глицеридах лауроилполиоксила-32 в SGF  
50 мг/мл лауроилполиоксил-32 глицеридов anle138b в SGF

Время (мин)	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Среднее	ОСО %
5	6,335	6,987	11,501	8,274	34,001
15	35,601	54,012	46,824	45,479	20,401
30	71,137	93,224	72,555	78,972	15,655
45	91,814	109,075	71,892	90,927	20,464
60	98,409	111,684	81,575	97,223	15,521
90	99,598	108,475	85,179	97,751	12,028
120	93,646	99,305	80,709	92,422	12,065
бесконечность	88,403	99,305	79,128	88,945	11,355

**Таблица 4В:** Растворение anle138b в глицеридах лауроилполиоксила-32 в FaSSIF  
50 мг/мл лауроилполиоксил-32 глицеридов anle138b в FaSSIF

Время (мин)	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Среднее	ОСО %
5	8,853	8,059	9,341	8,751	7,392
15	58,037	63,880	60,453	60,790	4,830
30	96,011	104,515	102,318	100,948	4,373
45	107,572	113,679	113,458	111,570	3,105
60	111,606	113,454	113,458	112,872	0,973



90	112,110	113,409	113,194	112,904	0,617
120	111,288	112,338	111,845	111,823	0,470
бесконечность	112,159	110,403	111,572	111,378	0,803

Таблицы 4А и 4В показывают, что капсулы растворяются примерно через 15-30 минут после сеансов растворения и обеспечивают устойчивый профиль высвобождения в биологически значимых искусственных жидкостях (искусственном желудочном соке (SGF) и искусственном кишечном соке натошак (FaSSIF)) и считаются подходящими для клинического использования.

Состав, содержащий глицериды лауроилполиоксила-32 («Gelucire® 44/14»), выбирают для дальнейшей доклинической и клинической разработки. Исследования приводят к идентификации состава, состоящего из полутвердого состава в капсулах размера 00 (2 дозы, 10 мг и 30 мг anle138b на капсулу, соответственно, и 1 плацебо) с глицеридами лауроилполиоксила-32 (Gelucire®). 44/14) в качестве эксципиента.

### Пример 1.2. Исследование состава на крысах

Исследование на крысах проводят для оценки фармакокинетики anle138b у самцов крыс Sprague Dawley (n=3/группа) после однократного перорального введения различных составов anle138b, как показано ниже в Таблице 5.

**Таблица 5:** состав anle138b, использованный в исследовании на крысах

Состав	Anle138 (10 мг/кг; 2 мл/кг)	Композиция
A		ПЭГ400 (35%) (Sigma) Capryol® 90 (20%) (Gattefosse) Kolliphor® PX40 (45%) (Sigma)
B	Наноизмельченный	Суспензия в HPMC Pharmacoat 603 (1% масс./об.) (Shin-Etsu)
C		ПЭГ400 (Sigma)
D		Глицериды лауроилполиоксила-32 (Gattefosse)

Capryol® 90=монокаприлат пропиленгликоля (тип II);

Kolliphor® RH40=гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-40.

Приготовление состава А. Носитель готовят путем взвешивания Kolliphor® RH40 (Sigma Aldrich; 45% от конечного объема); ПЭГ400 (Sigma Aldrich; 35% конечного объема) и Caprylol 90 (Gattefosse; 20% конечного объема). Смесь перемешивают и нагревают примерно до 50°C (используя баню с контролем термостатом) в течение примерно 15 минут до получения прозрачной жидкости. Anle138b добавляют к носителю, сохраняемому при непрерывном перемешивании при 50°C. Смесь перемешивают еще 15 минут и обрабатывают ультразвуком в течение 10 минут до получения визуально прозрачного раствора.

Приготовление дозированного состава В. Носитель получают путем растворения 1%

масс./об. HPMC Pharmacoat 603 (Shin-Etsu) и 0,25% масс./об. лаурилсульфата натрия (SLS) в чистой воде; anle138b, и суспензию подвергают 3 последовательным циклам измельчения (каждый по 99 минут), выполняемым с помощью Retsch Mill MM200 с использованием иттрий-циркониевых микроносителей диаметром 0,6 мм, после чего полученную суспензию извлекают и сохраняют при постоянном магнитном перемешивании до введения дозы. Среднее распределение частиц по размерам (PSD) наноизмельченного образца следующее: D(10) 0,07 мкм, D(50) 0,156 мкм и D(90) 1,57 мкм.

Приготовление дозированного состава C: anle138b добавляют к PEG400 (Sigma Aldrich) при постоянном магнитном перемешивании до полного растворения тестируемого материала.

Приготовление дозированного состава D: Носитель (Gattefosse; глицериды лауроилполиоксила-32) нагревают по меньшей мере до температуры, по меньшей мере, на 20°C выше точки плавления и добавляют anle138b при постоянном магнитном перемешивании. Состав сохраняют при температуре 40°C на водяной бане с контролем термостатом, и шприцы и канюли в процедурном кабинете также предварительно собирают и нагревают перед дозированием.

Anle138b составляют в день введения, за исключением состава C, который готовят за день.

Самцов крыс Sprague Dawley (SD) (n=3/состав), полученных из Charles River Italia, содержат в течение 5 дней для акклиматизации. Режим кормления ad libitum, за исключением дня введения дозы, когда пищу дают через 4 часа после введения дозы и удаляют накануне вечером. Животным перорально вводят anle138b (10 мг/кг), полученный, как указано выше. У каждого животного в течение 24 часов после введения дозы получают индивидуальный серийный профиль в плазме.

Фактическую массу тела регистрируют в день введения дозы. Объемы доз корректируют с учетом массы животного на момент введения дозы.

Дозированные составы вводят перорально через желудочный зонд (2 мл/кг); любой оставшийся состав после дозирования выбрасывают.

После перорального введения, образцы крови собирают из хвостовой вены каждой крысы в расписанные моменты времени: до введения дозы, через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы.

Приблизительно 150 мкл крови собирают в пробирки, содержащие антикоагулянт (K3 EDTA), помещают на измельченный влажный лед и затем центрифугируют (2000 g при +4°C в течение 10 минут) как можно скорее и в любом случае в течение 1 часа. Полученную плазму отделяют от пеллета эритроцитов, затем переносят в прозрачные полипропиленовые пробирки с уникальной маркировкой и немедленно замораживают над твердым диоксидом углерода или в морозильной камере при номинальной температуре -20°C.

ФК профилирование осуществляют путем некомпартментного анализа с использованием Phoenix™ WinNonlin. Во всех вычислениях используют номинальное

время отбора проб. Там, где это возможно, системное воздействие anle138b определяют путем расчета площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) от начала введения дозы до последней поддающейся количественному измерению точки времени (AUC<sub>0-t</sub>, t=8 часов) с использованием линейно-логарифмического правила трапеций. Максимальную наблюдаемую пиковую концентрацию в плазме (C<sub>max</sub>) и время, в которое она наблюдается (T<sub>max</sub>), определяют путем проверки наблюдаемых данных.

Относительную биодоступность (%) anle138b между дозированными составами рассчитывают путем сравнения системного воздействия (AUC<sub>0-t</sub>) и округляют по меньшей мере до 2 значащих цифр. Все уровни доз, концентрации в плазме и фармакокинетические параметры указаны для исходного соединения anle138b.

**Результаты:** После однократного перорального введения anle138b в дозе 10 мг/кг самцам крыс, anle138b поддается количественному определению в плазме всех животных в течение 8 часов после введения дозы. T<sub>max</sub> наблюдают между 2 и 8 часами после введения дозы. Между четырьмя оцененными составами наблюдают заметные различия в системном воздействии anle138b, такие как средние значения C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-t</sub>. Значения ФК (среднее значение и диапазоны) представлены в Таблице 6.

**Таблица 6:** Данные ФК из исследования состава на крысах

Состав	AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (ч)
	Среднее/диапазон	Среднее/диапазон	Среднее/диапазон
A	3440 2820-3810	673 567-751	4,00 2,00-4,00
B	861 791-947	244 224-279	2,00 2,00-2,00
C	1700 476-2770	417 221-647	6,00 4,00-8,00
D	4800 3850-5390	1050 902-1160	4,00 4,00-4,00

AUC<sub>0-t</sub>=площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) от начала введения дозы (0) до последней поддающейся количественной оценке временной точки (t), которая составляла 8 часов.

Между четырьмя составами наблюдают различия в системном воздействии anle138b, такие как средние значения C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-8h</sub>. Составы A и D демонстрируют лучшие результаты в отношении AUC и C<sub>max</sub> при введении состава D, в результате чего среднее значение AUC<sub>0-8h</sub> для anle138b примерно в 5,6, 3 и 1,4 раза выше, чем значения, полученные после дозирования составов B, C и A, соответственно.

Используя состав A в качестве эталонной точки, относительная биодоступность (F<sub>rel</sub>%) anle138b, составленного как B по сравнению с A (эталон), составляет примерно 25%, C по сравнению с A (эталон) составляет примерно 49% и D по сравнению с A (эталон)

составляет примерно 140%. Данные ФК у крыс показывают, что после однократного введения, составы А и D демонстрируют лучшую AUC и более высокую C<sub>max</sub>, чем суспензия наноизмельченного anle138b или anle138b в ПЭГ400. Состав D (Gelucire 44/14) в целом демонстрирует более благоприятные AUC и T<sub>max</sub> и выбран для дальнейшей разработки и тестирования.

Фигуры 2A-2D представляют собой графики, показывающие профили ФК C<sub>max</sub> каждого из 3 животных в каждой группе. На Фигуре 2A представлены результаты ФК состава А, на Фигуре 2B представлены результаты ФК состава В, на Фигуре 2C представлены результаты ФК состава С, на Фигуре 2D представлены результаты ФК состава D.

### Пример 1.3 Фаза 1 для лекарственного продукта (DP)

В Таблице 7 представлены ингредиенты DP фазы 1 anle138b.

**Таблица 7.** Ингредиенты лекарственного продукта в дозах 10 и 30 мг.

Ингредиент		10 мг	30 мг
Anle138b	АФИ	10,0 мг	30,0 мг
Глицериды лауроилполиоксила-32	Ph. Eur.	250,0 мг	750,0 мг
<b>Всего</b>		<b>260,0 мг</b>	<b>780,0 мг</b>
Твердые желатиновые капсулы, размер 00	Ph. Eur.	1 шт	1 шт
Желатин	Ph. Eur.	достаточное количество	достаточное количество
Дистиллированная вода*	Ph. Eur.	Н/Д	Н/Д

\*вода испаряется во время сушки соединенных капсул

DP разливают в бутылки из белого полиэтилена высокой плотности (HDPE), закрытые крышками с защитой от вскрытия.

Оценка растворимости в глицеридах лауроилполиоксила-32: Визуальную растворимость АФИ в расплавленных глицеридах лауроилполиоксила-32 оценивают при 55°C. Готовят шесть растворов различной концентрации (вплоть до насыщения), которые затем охлаждают до комнатной температуры. Концентрацию 50 мг (АФИ)/г глицеридов лауроилполиоксила-32 считают эталонной.

Приготовление капсул и исследование стабильности под напряжением: Выбирают две дозы АФИ (10 мг и 30 мг) и готовят соответствующие растворы АФИ в расплавленных глицеридах лауроилполиоксила-32 для заполнения капсул. Эти прототипы капсул соединяют, и затем храня при температуре 40°C/75% ОВ и 50°C/окружающей ОВ и через 15 и 30 дней проверяют на наличие примесей для проверки на любую несовместимость (ОВ: относительная влажность).

Увеличение масштаба за счет технического серийного производства: Производство полутвердых составов в капсулах (две дозы) увеличивают до размера партии, типового для клинического производства (1000-3000 единиц). Также получают партию плацебо.

Получение раствора: Носитель получают плавлением глицеридов лауроилполиоксила-32 при 55°C. Затем добавляют АФИ и перемешивают до полной растворимости.

Получение капсул: Раствором (чистый расплавленный носитель для плацебо) заполняют капсулы с помощью машины HIBAR-P0450 с соответствующей массой наполнения, и затем капсулы соединяют с помощью обвязочной машины BONAPACE - BD3000 с использованием соответствующего раствора желатина в воде. После соединения, визуально поврежденные и/или неправильно закрытые капсулы выбрасывают.

Капсулы оставляют высыхать в течение по меньшей мере 24 часов, и затем проверяют целостность оболочки и соединения, и возможную утечку под вакуумом (Т=55°C и Р <100 мбар; Heraeus VT6130M). Капсулы с утечками материала выбрасывают.

Официальное исследование стабильности технической партии: Тестирование стабильности двух активных партий и одной партии плацебо, упакованных в типовую первичную упаковку (т. е. бутылки из HDPE с влагопоглотителем), проводят, как подробно описано в схеме, показанной ниже в Таблице 8.

**Таблица 8:** Тест стабильности DP

Условия хранения	Время (месяцы)								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
5°C	T*	-	-	(T)	-	(T)	-	(T)	
25°C/60% ОВ		T	T	T	(T)	(T)	(T)	(T)	T
30°C/65% ОВ		(T)	(T)	(T)	(T)	(T)	-	(T)	
40°C/75% ОВ		T	T	T	-	-	-	-	

Пояснение: T=проверено на внешний вид и примеси, связанные с лекарственным средством (способом одиночной ВЭЖХ), растворение и содержание воды титрованием по KF.

(T)=необязательное тестирование (т.е. только хранение). T\*=Предполагается, что в качестве исходных используют результаты тестирования выделения QC (т. е. исследование стабильности проводят в течение 30 дней после тестирования выделения QC).

Капсулы anle138b (тестируемый DP и плацебо) изучают в ходе 36-месячного исследования стабильности, соответствующего требованиям ICH, в долгосрочных условиях (при 25°C/60% ОВ) и 6 месяцев в ускоренных условиях (при 40°C/75% ОВ). Стабильность лекарственного продукта проверяют с использованием стандартных анализов, включая однородность содержимого, наличие примесей, внешний вид, содержание воды, растворение.

Описанный в настоящем документе DP anle138b стабилен в течение по меньшей

мере 18 месяцев при 25°C/60% ОВ, предпочтительно, в течение по меньшей мере 24 месяцев, и более предпочтительно, в течение по меньшей мере 36 месяцев.

Для последующих клинических испытаний, лекарственный продукт с использованием капсул гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) получают, как описано выше, с заменой капсул ГПМЦ на желатиновые капсулы.

### **Пример 2: Исследования на человеке**

**Пример 2.1 Фаза 1** : Безопасность, переносимость и фармакокинетика anle138b: первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на людях (FII) фазы 1.

Anle138b изучают в одноцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с однократной возрастающей дозой (SAD) и многократной возрастающей дозой (MAD) на здоровых добровольцах. Подходящих участников были произвольно распределяют (1:1 для дозорных субъектов и 1:5 для основной группы) для приема плацебо или anle138b (дозы от 50 до 300 мг в день), соответственно. Кроме того, изучают влияние пищи на фармакокинетику (ФК) anle138b у здоровых добровольцев в дозе 150 мг в день (FES, исследование влияния пищи). Участников произвольно распределяют в зависимости от последовательности лечения (после еды → натощак) или (натощак → после еды). Лечение в группах исследования SAD, MAD и FES вводят перорально в твердых желатиновых капсулах, содержащих либо 10 мг, либо 30 мг anle138b с эксципиентом (т.е. глицеридами лауроилполиоксила-32) или только эксципиент. Первичными конечными точками являются безопасность и переносимость, вторичной конечной точкой является фармакокинетика. Оценивают данные всех произвольно распределенных лиц. [Clinicaltrials.gov-identifier: NCT04208152. EudraCT-number: 2019-004218-33]

Результаты: обследуют 196 здоровых добровольцев и в исследование включают 68 участников. Из них все завершают исследование согласно протоколу. Нежелательные явления в этом исследовании на здоровых добровольцах в основном являются легкими, и все они полностью восстановились или разрешились. Никаких аномальных тенденций не наблюдают ни в одном классе систем органов. Исследуемое лекарственное средство является безопасным и хорошо переносится при всех уровнях дозы и достигает значительно более высоких уровней в плазме у людей, чем те, которые необходимы для полной терапевтической эффективности на мышцах MI2, недавно созданной модели  $\alpha$ -синуклеинопатии на грызунах (Wegrzynowicz, 2019; Levin 2022).

### **Способы**

*Дизайн исследования:* Одноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с однократной возрастающей дозой (SAD) и многократной возрастающей дозой (MAD) anle138b в дозах до 300 мг в день у здоровых добровольцев. Влияние пищи (FES) на фармакокинетику anle138b у здоровых субъектов исследуют при использовании доз 150 мг. Участников набирают из базы данных добровольцев Quotient Sciences («CRO», Nottingham, UK). Получают одобрения Совета по этической экспертизе и Агентства по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения

(UK). Это исследование проводят в соответствии с протоколом и следующим законодательством: обновленная версия Международного совета по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP), включая интегрированное Приложение Е6, Положение о лекарственных средствах для использования человеком (клинические исследования), включая поправки № 1928, 2984 и 941. Кроме того, исследование проводят в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и поправках к ней. Данные исследования контролируют. Назначают независимого наблюдателя за исследованием для проверки того, что исследование проводят в соответствии с действующими GCP, нормативными требованиями, протоколом и того, что данные являются достоверными, точными и полными.

Участники представляют собой здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 55 лет, способных понимать характер исследования и любые риски, связанные с участием. Они должны быть готовы сотрудничать и соблюдать ограничения и требования протокола, а также иметь возможность и желание дать письменное информированное согласие. В исследование включают здоровых добровольцев мужского пола и здоровых добровольцев женского пола без детородного потенциала. Подходящие для включения в исследование участники должны были иметь индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup> при скрининге. Для участия в исследовании влияния пищи, субъекты должны иметь возможность съесть 90% завтрака с высоким содержанием жиров, одобренного Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), включая бекон.

*Произвольное распределение и маскирование:* Восемь участников включают в каждую когорту дозирования в части исследования SAD и MAD. Участников случайным образом распределяют на плацебо (N=2) или на anle138b (N=6). Сентинельных субъектов произвольно распределяют 1:1, и основную группу 1:5 для плацебо или anle138b, соответственно. Используют компьютерную схему рандомизации. Всех участников и исследовательский персонал, непосредственно взаимодействующий с участниками, заслепляют о назначении лечения. Аптечки пронумерованы последовательно.

В FES, участники (N=12) не являются заслепленными, поскольку эта когорта не включает плацебо, но произвольно распределена в соотношении 1:1 к последовательностям лечения в двухфакторном перекрестном дизайне. Таким образом, 6 добровольцев случайным образом распределяют в последовательность лечения по отношению к еде: сначала после еды, и затем натошак, и остальные 6 добровольцев: сначала натошак, затем после еды.

*Обоснование безопасной начальной дозы и предела воздействия:* Это исследование проводят в соответствии с рекомендациями EMA (Европейского агентства лекарственных средств) (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1; 20 July 2017) и FDA (Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug

Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) July 2005) для определения дозы при первом исследовании на людях. Безопасная стартовая доза установлена на основании исследований токсичности на животных. В ходе 28-дневного исследования токсичности на крысах, уровень дозы, не вызывающей развитие наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) определяют как 50 мг/кг/день (эквивалентная доза для человека 8,1 мг/кг). Диапазон доз в текущем исследовании разработан так, чтобы начинаться с 50 мг. Планируется, что повышение между дозами будет гибким в зависимости от появляющихся результатов, но не должно превышать 2-кратного увеличения.

*Процедуры:* Испытуемое лекарственное средство произведено компанией Aptuit, Italy. Anle138b в капсуле получают, как описано в примере 1.3 *выше*.

Субъектов проверяют на пригодность к включению в исследование за 28 дней до введения дозы, госпитализируют утром за день до введения дозы (-1 день) в клинический центр и оставляют там до 48 часов после последней дозы. Последующий визит после исследования осуществляют через 5-7 дней после последней дозы для отслеживания безопасности и благополучия. Скрининг добровольцев включает полный медицинский осмотр, сбор анамнеза и изучение медицинского заключения, проверку массы тела и роста для расчета индекса массы тела (ИМТ), процедуры безопасности, такие как анализ крови, проводимый с целью установить безопасность применения ЛП (гематология, клиническая химия и вирусология, сывороточный тест на беременность), ЭКГ по 12 отведениям, показатели жизненно важных функций (кровенное давление, частота сердечных сокращений и температура полости рта), дыхательные тесты на монооксид углерода, проверку на наличие злоупотребления наркотиками, дыхательные тесты на алкоголь и анализ мочи.

При SAD, субъекты получают однократную дозу anle138b или плацебо после отказа от всей еды и питья (кроме воды) в течение как минимум 8 часов перед введением дозы. Дозы в четырех группах SAD составляют 50 мг, 100 мг, 200 мг и 300 мг свободного эквивалента anle138b, QD, когорты A, B, C и D, соответственно. В части MAD, участники получают anle138b или плацебо один раз в день (QD) в течение 7 дней после отказа от еды и питья (кроме воды) в течение как минимум 8 часов перед приемом дозы. Дозировка в трех группах MAD составляет 100 мг, 200 мг и 300 мг свободного эквивалента anle138b, когорты A<sub>M</sub>, B<sub>M</sub> и C<sub>M</sub>, соответственно. После введения дозы проводят проверки рта и рук, чтобы убедиться, что капсулы проглочены. Решения в ходе исследования принимает Совецательный комитет по безопасности (SAC), в состав которого входят главный исследователь, медицинский наблюдатель спонсора и эксперт по ФК. Для продолжения повышения дозы необходимо получить данные как минимум от 6 субъектов в каждой когорте с завершенными оценками безопасности и фармакокинетики в соответствии с протоколом в течение 48 часов после введения дозы, чтобы гарантировать, что как минимум 4 субъекта получили активный IMP. Решение перейти к следующему более высокому уровню дозы основано на безопасности, переносимости и имеющихся фармакокинетических данных через 48 часов после введения. Анализируют следующие



данные: нежелательные явления, показатели жизнедеятельности, лабораторные исследования безопасности, ЭКГ, физикальный осмотр, концентрации в плазме anle138b с промежуточными оценками ФК параметров ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-\tau}$ ,  $AUC_{0-last}$  и  $T_{1/2}$ , где это применимо). Данные предоставлены в SAC в соответствии со стандартной операционной процедурой CRO (SOP) по принятию промежуточных решений по дозе и повышению дозы.

В исследовании влияния пищи (FES), влияние пищи на ФК anle138b изучают с использованием однократной дозы 150 мг anle138b, уровня дозы, который ранее считался безопасным и хорошо переносимым в когортах SAD и MAD. Эту дозу вводят либо i) после стандартного завтрака с высоким содержанием жиров, одобренного FDA, либо ii) натощак, т. е. после воздержания от любой еды и питья (кроме воды) в течение как минимум 8 часов перед введением дозы. В общей сложности, одну когорту из 12 субъектов произвольно распределяют в соотношении 1:1 для 2 последовательностей лечения (после еды → натощак) или (натощак → после еды). Минимальный период вымывания anle138b между каждой дозой составляет по меньшей мере 5 периодов полувыведения.

*Критерии исхода:* Основная цель заключается в оценке безопасности и переносимости однократных (SAD) и многократных (MAD) возрастающих доз anle138b у здоровых субъектов натощак, а также в оценке безопасности и переносимости однократных доз anle138b как натощак, так и после еды (FES). С этой целью регистрируют нежелательные явления (AE), клинические лабораторные тесты, показатели жизнедеятельности, электрокардиограммы (ЭКГ), интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений с использованием формулы Фридеричиа (QTcF), и результаты физикального осмотра. Участникам дают указание немедленно сообщать обо всех потенциальных AE персоналу на месте, и их осматривает врач перед каждой дозой исследуемого препарата. Кроме того, в случае сообщения субъекта о каких-либо новых симптомах или AE проводят физикальный осмотр соответствующей системы организма. AE определяют по стандартным критериям, описанным в протоколе. Подробные параметры ФК представлены в Таблицах 9-10 ниже. Любые клинически значимые отклонения в этих оценках, включая изменения по сравнению с исходным уровнем, необходимо регистрировать как AE.

Вторичными критериями оценки являются пероральная ФК однократной (SAD) и многократной (MAD) возрастающих доз anle138b натощак, а также влияние одновременного приема с пищей на ФК anle138b. С этой целью, образцы крови для ФК берут в 1 день (и для MAD, на 7 день) до введения дозы и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 и 20 часов после введения, в дни со 2 по 6 только перед введением дозы (MAD) и через 24, 30, 36 и 48 часов после последней дозы. Анализ в плазме anle138b проводят в Aptuit. Было замечено, что момент времени последних количественных данных увеличивается с увеличением дозы следующим образом: SAD: от дозы 50 мг (субъекты варьируются от 8 до 24 часов) до дозы 300 мг (субъекты варьируются от 36 до 48 часов). MAD: от дозы 100 мг (субъекты варьируются от 8 до 36 часов) до дозы 300 мг (субъекты

варьируются от 20 до 48 часов). В FES, субъекты варьируются от 24 до 48 часов.

Управление данными осуществляет CRO с использованием проверенной электронной индивидуальной регистрационной карты (eCRF) и подвергает проверкам на согласованность и достоверность данных. Запросы к данным поднимают в базе данных eCRF исследования сотрудники по управлению данными и решают с помощью клинического персонала.

АЕ и лекарственные средства кодируют с использованием Медицинского словаря нормативной деятельности (MedDRA) (v22.1). Отдел анализа данных проводит независимую проверку кодирования в Отделе исследования данных. Данные клинической химии и гематологии (а также другие лабораторные данные по безопасности) собирает центральная лаборатория (The Doctors Laboratory) и передает в электронном виде в CRO. Все демографические данные и даты отбора проб сопоставляют с соответствующими данными в базе данных исследования. Данные контролирует внешняя организация (Wirral Clinical Consultancy Ltd, Heswall, UK). Мониторинг включает проведение начального посещения, промежуточного контрольного посещения и заключительного посещения места исследования. Базу данных закрывают после того, как все запросы решены.

*Статистический анализ:* Исследование носит поисковый характер, формальный расчет размера выборки не проводят. Основываясь на опыте предыдущих исследований аналогичного плана, по восемь субъектов в каждой когорте включают в части 1 (SAD) и 2 (MAD), и всего двенадцать субъектов в часть 3 (FES). Популяции и наборы анализов определяют для данных о безопасности и ФК после блокировки базы данных с использованием критериев, определенных в плане отчетности и анализа. Популяцию безопасности и набор анализов безопасности для SAD и MAD определяют после блокировки базы данных, но до открытия слепого исследования. Статистический анализ и составление сводных таблиц, чертежей и списков для всех данных по безопасности (АЕ, показатели жизнедеятельности, ЭКГ и лабораторные оценки безопасности), включая изменения по сравнению с исходным уровнем, как это требуется в этом исследовании, проводят с использованием статистического пакета SAS (v9.4). Дополнительную статистику предоставляют для данных, связанных с ФК, включая коэффициент вариации (CV%), среднее геометрическое, геометрический CV% и геометрический n (т.е. количество субъектов с наблюдением, которые включены в преобразование на основе натурального логарифма). При CAP и MAP оценивают пропорциональность дозы. Для оценки дозы проводят формальный статистический анализ log-преобразованных ФК параметров  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  для SAD (1 день), и  $AUC_{0-tau}$  и  $C_{max}$  для MAD (1 день и 7 день) для оценки пропорциональности дозы с использованием следующей степенной модели:

$$\log_e (AUC \text{ или } C_{max}) = \mu + \beta x \log_e (\text{доза})$$

Связь между параметром ФК (y) и дозой определена следующим образом:

$$y = \alpha * \text{доза}^\beta, \text{ где } y \text{ представляет собой } AUC \text{ или } C_{max}.$$

Пропорциональность дозы требует, чтобы  $\beta=1$  для дозозависимых параметров. После логарифмического преобразования это становится линейной зависимостью:

$$\text{Log}(y) = \mu + \beta * \log(\text{доза})$$

где  $\mu = \log(\alpha)$  представляет точку пересечения, и  $\beta$  представляет наклон линейной модели. Используя эту модель, можно оценить  $\beta$  (меру пропорциональности дозы) и получить 90% доверительный интервал (ДИ) для  $\beta$  (Gough, 1995; Smith, 2000). Оценка  $\beta$  вместе с ее 90% ДИ ( $\beta_l$ ,  $\beta_u$ ) используют для количественной оценки степени непропорциональности. При MAD, формальный статистический анализ проводят по фармакокинетическим параметрам  $AUC_{0-\tau}$  и  $C_{\max}$  для оценки накопления дозы. Log-преобразованные  $AUC_{0-\tau}$  и  $C_{\max}$  подвергают модели смешанных эффектов, где лечение (уровень дозы), день (1 день или 7) и взаимодействие по дням лечения являются фиксированными эффектами, и субъект является случайным эффектом. Скорректированные средние значения, полученные из модели, включая различия для каждого сравнения, представляющего интерес, и соответствующие 90% ДИ, обратно преобразуют в log шкале для получения скорректированных средних геометрических, скорректированных средних геометрических отношений (GMR) и 90% ДИ отношения. GMR и 90% ДИ предоставлены для каждого лечения и в целом, т.е. 7 день/1 день. В FES, формальный статистический анализ проводят по фармакокинетическим параметрам  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-\text{last}}$  и  $AUC_{0-24}$  для оценки влияния еды на anle138b. Параметры ФК подвергают естественному логарифмическому преобразованию и анализируют с использованием модели смешанных эффектов с условиями лечения (т. е. состоянием, относящимся к еде), периодом и последовательностью в качестве фиксированных эффектов, и субъектом, встроенным в последовательность, в качестве случайного эффекта. Предоставляют скорректированные GMR и 90% ДИ для скорректированных GMR для сравнения между состояниями после еды и натощак, где соотношения определены как после еды/натощак.

**Результаты.** Из 196 человек, прошедших проверку на соответствие требованиям, 89 не прошли скрининг, 39 вошли в резерв и 68 включены в исследование. Из включенных участников, 32 субъекта (4 группы дозирования по 8 человек) включены в часть SAD, 24 субъекта (3 группы дозирования по 8 человек) включены в часть MAD и 12 субъектов включены в часть FES. В части SAD, 8 участников получают плацебо. В части MAD, 6 участников получают плацебо. Все участники завершают исследование, как и планировалось согласно протоколу. Отсев или досрочное прекращение участия отсутствует. Демографические характеристики исследуемой популяции на исходном уровне являются схожими для всех когорт и групп. Из 32 участников части SAD, 3 (9%) являются женщинами, все остальные участники, включая участников части MAD и FES, являются мужчинами. Во всех группах, 100% исследуемого лекарственного средства принимают в соответствии со схемой.

Основными показателями этого исследования являются безопасность и переносимость. Серьезных нежелательных явлений (SAE) и АЕ, приведших к отмене исследуемого лекарственного средства, в любой части исследования не наблюдается. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, регистрируют в сопоставимых количествах в группах, получающих лечение, и в группах, получающих плацебо. В

отношении сообщений о АЕ не наблюдают зависимости от дозы. Все АЕ полностью восстановлены. Таким образом, показано, что ежедневное пероральное введение anle138b безопасно и хорошо переносится вплоть до максимальной суточной дозы 300 мг на субъекта, принимаемой в течение 7 дней подряд. Вторичным показанием является ФК.

#### Исследование anle138b-P1-01 Часть 1 (SAD)

В Таблице 9 показаны ключевые фармакокинетические параметры anle138b (CV%) у здоровых добровольцев после перорального введения однократной дозы anle138b DP. Для T<sub>max</sub> показана медиана (диапазон). Сокращения: T<sub>max</sub>: Время достижения максимального пика; C<sub>max</sub>: Максимальная концентрация; AUC: Площадь под кривой (= воздействие); T<sub>1/2</sub>: период полувыведения в плазме; ч: час; нг: нанограмм; мл: миллилитр; НП: Не применимо. Максимальные концентрации достигнуты через 0,5-2 часа после введения (медиана T<sub>max</sub> составляет от 1 до 1,5 часов после введения).

**Таблица 9.** Ключевые фармакокинетические параметры anle138b (CV%) у здоровых добровольцев натощак после однократного перорального приема anle138b DP

Лечение	T <sub>max</sub> * (ч)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>(0-24)</sub> (нг.ч/мл)	AUC <sub>(0-last)</sub> (нг.ч/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч)
Когорта А 50 мг	1,00 (0,50-2,00)	54,3 (58,5)	113 (66,0)	109 (68,4)	3,942 (201,3)
Когорта В 100 мг	1,50 (0,50-2,00)	156 (30,5)	366 (23,4)	372 (26,6)	10,799 (57,6)
Когорта С 200 мг	1,50 (1,00-2,00)	458 (56,3)	1090 (55,8)	11:30 (57,2)	12,761 (30,9)
Когорта D 300 мг	1,50 (1,50-2,00)	704 (49,5)	1650 г, (48,6)	1720 г, (47,1)	16,221 (32,3)

\*Медиана (диапазон)

В целом, фармакокинетические данные демонстрируют, что лекарственное средство системно доступно после перорального введения с быстрой абсорбцией и двухфазным выведением. Практическое время конечного полувыведения составляет ~12 часов. Потенциальное терапевтическое воздействие (на основе доклинических моделей *in vivo*) уже достигнуто после однократного приема anle138b в дозе 100 мг. При увеличении доз 200 или 300 мг, терапевтическое воздействие соответственно увеличивается без каких-либо проблем с безопасностью.

После перорального введения DP, концентрации в плазме anle138b становятся количественно оцениваемыми через 0,5 часа после введения у всех субъектов и остаются количественно оцениваемыми до 24 часов после введения в группе с самой низкой дозой и до 48 часов после введения в группе с самой высокой дозой. Концентрации в плазме anle138b при однократной дозе (Фиг. 3, логарифмический график).

Значения S<sub>max</sub> увеличиваются сверхпропорционально в диапазоне доз от 50 до 200

мг и пропорционально от 200 до 300 мг. Увеличение дозы в 2 раза с 50 мг до 100 мг приводит к увеличению  $C_{max}$  примерно в 2,9 раза, и увеличению AUC в 3,3 раза. Еще одно двукратное увеличение дозы со 100 мг до 200 мг приводит к увеличению  $C_{max}$  примерно в 2,9 раза и увеличению AUC в 3,0 раза. Увеличение дозы в 1,5 раза с 200 мг до 300 мг приводит к увеличению  $C_{max}$  примерно в 1,5 раза и AUC в 1,5 раза.

Период полувыведения anle138b является переменным.  $T_{1/2}$  составляет 3,9 часа в группе, принимающей 50 мг, и 10,8 и 12,8 часа, соответственно, в группах, принимающих 100 и 200 мг.  $T_{1/2}$  увеличивается до 16,2 ч в группе, принимающей 300 мг. Предполагается, что изменчивость  $T_{1/2}$  обусловлена различиями во времени достижения последней количественной концентрации у разных субъектов, что приводит к неточной характеристике истинной фазы конечного выведения, особенно в когорте, принимающей 50 мг. Изменение дозы также может быть связано с аутоингибированием лекарственным средством его метаболических путей, таких как CYP1A2.

#### Исследование anle138b-P1-01, часть 2 (MAD)

После перорального введения anle138b в форме капсулы, концентрации в плазме anle138b являются количественно определяемыми через 0,5 часа после введения у всех субъектов и остаются количественно определяемыми в течение 24 часов после введения во всех группах дозирования. Это наблюдается как в 1 день, так и в 7 день (Фиг. 4А и 4В, соответственно).

$T_{max}$ , по-видимому, относительно не подвергается влиянию многократного приема. Максимальные концентрации достигнуты через 1,0-2,0 часа после введения (средний  $T_{max}$  составляет от 1 до 1,5 часов после введения). В 1 день, значения  $C_{max}$  увеличиваются сверхпропорционально в диапазоне доз от 100 до 300 мг. Увеличение дозы в 2 раза со 100 мг до 200 мг приводит к увеличению  $C_{max}$  в 3,3 раза и увеличению AUC в 3,5 раза. Увеличение дозы в 1,5 раза с 200 мг до 300 мг приводит к увеличению  $C_{max}$  в 2,0 раза и увеличению AUC в 2,4 раза (Таблица 10). Повторное введение капсул anle138b натошак приводит к снижению воздействия  $C_{max}$  и AUC. Таким образом, по сравнению с 1 днем,  $C_{max}$  и AUC в группе, принимающей 100 мг, снижаются примерно на 53%,  $C_{max}$  и AUC в группе, принимающей 200 мг, снижаются примерно на 70%, и  $C_{max}$  и AUC в группе, принимающей 300 мг, снижаются примерно на 66% и 71%. Таким образом, коэффициенты накопления ниже 0,54 на когорту. Индивидуальные значения  $C_{max}$  и AUC на 7 день увеличиваются примерно пропорционально дозе с увеличением дозы.

Многократный прием также имеет тенденцию приводить к уменьшению периода полувыведения по сравнению с однократными возрастающими дозами в Части 1 исследования, за исключением  $T_{1/2}$  в группе 200 мг, который составляет примерно 10 часов и, таким образом, в значительной степени аналогично в MAD и в SAD. Эта презентация может относиться к аутоиндукции лекарственным средством его метаболических путей.

**Таблица 10:** Среднее геометрическое (CV%) ключевых фармакокинетических параметров anle138b у здоровых добровольцев натошак после многократного перорального приема anle138b в форме капсул.

Лечение		$T_{max}^*$ (ч)	$C_{max}$ (нг/мл)	$AUC_{(0-tau)}$ (нг.ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
Когорта $A_M$ 100 мг	1 день	1,00 (1,00-1,50)	135 (38,9)	261 (42,5)	НП
	7 день	1,25 (1,00-1,50)	70,9 (55,4)	141 (40,7)	4,231 (119,6)
Когорта $B_M$ 200 мг	1 день	1,50 (1,00-2,02)	447 (58,0)	905 (60,7)	НП
	7 день	1,00 (1,00-1,50)	128 (55,5)	308 (34,1)	9,484 (78,8)
Когорта $C_M$ 300 мг	1 день	1,50 (1,50-2,00)	910 (94,9)	2210 (81,1)	НП
	7 день	1,50 (1,00-1,50)	307 (55,9)	633 (37,3)	6,068 (0,1)

\*Медиана (диапазон); НП=неприменимо

В целом, повторный ежедневный прием приводит к снижению  $C_{max}$  и  $AUC$  anle138b от ~50 до ~70%. Это снижение при многократном приеме соответствует результатам, полученным в исследованиях на животных с повторным введением. Снижение воздействия, вероятно, является результатом индукции метаболизирующих ферментов, таких как CYP1A2 (окислительный метаболизм). Снижение уровней anle138b также наблюдают для минимальных уровней (т.е. до приема дозы). Следует отметить, что устойчивое состояние воздействия, судя по остаточным уровням, достигнуто к 5 дню.

Таким образом, ФК данные демонстрируют, что исследуемое лекарственное средство является безопасным и хорошо переносится при всех уровнях дозы. Практическое время полувыведения составляет ~12 часов.  $C_{max}$  и  $AUC$  после однократного введения anle138b увеличиваются с увеличением дозы. Потенциальные уровни терапевтического воздействия ( $AUC_{(0-24)} > 300$  нг\*ч/мл) получают при дозе 100 мг. Максимальные концентрации достигают через 0,5-2 часа после введения (медиана  $T_{max}$  составляет от 1 до 1,5 часов после введения). Конечный период полувыведения составляет ~12 часов. Часть исследования MAD в целом подтверждает  $T_{max}$ . Значения  $C_{max}$  и  $AUC$  после 7-дневного ежедневного приема снижаются примерно на 50-70%, вероятно, из-за индукции метаболизирующих ферментов CYP, особенно CYP1A2.

В целом, потенциальное терапевтическое воздействие, основанное на доклинических моделях *in vivo*, достигнуто после однократного приема дозы 100 мг. При

увеличении дозы до 200 или 300 мг, уровни воздействия соответственно увеличиваются без каких-либо проблем с безопасностью.

### Часть исследования 3: Влияние еды

После перорального введения anle138b как натощак, так и после еды, концентрации в плазме anle138b становятся количественно определяемыми через 0,5-1,0 часа после введения и остаются количественно определяемыми в течение 24-48 часов после введения (Фиг. 5).

Максимальные концентрации достигнуты между 1 и 2 часами после введения (медиана  $T_{max}$  1,25 часа после введения) натощак и между 1,5 и 3 часами после введения (медиана  $T_{max}$  3,00 часа после введения) после еды (Таблица 10). Изменение схемы приема пищи с голодания на прием пищи приводит к тому, что примерно 74% (90% ДИ: 61%, 84%) дозы являются биодоступными после еды по сравнению с состоянием натощак.  $C_{max}$  снижается примерно наполовину при приеме пищи (средняя  $C_{max}$  при приеме пищи 196 нг/мл (диапазон 110-479), натощак 442 нг/мл (диапазон 225-1420)), что соответствует задержке  $T_{max}$ . Общее воздействие менее подвержено влиянию приема пищи (средняя  $AUC_{0-24}$  натощак 896 нг\*ч/мл (диапазон 433-2720), после еды 641 нг\*ч/мл (диапазон 378-1920)). Межсубъектная вариабельность в зависимости от воздействия ( $C_{max}$  и  $AUC$ ) является умеренной в обеих схемах. В целом, диапазон наблюдаемого воздействия перекрывается при дозировании после еды и натощак.

Период полувыведения anle138b лишь немного выше в состоянии приема пищи, со средними геометрическими значениями 11,3 и 15,2 часа, после приема натощак и после приема пищи, соответственно.

**Таблица 11.** Геометрические средние (CV%) ключевых фармакокинетических параметров anle138b у здоровых добровольцев после однократного перорального введения anle138b натощак и после еды

Лечение	$T_{max}$ * (ч)	$C_{max}$ (нг/мл)	$AUC_{(0-24)}$ (нг.ч/мл)	$AUC_{(0-last)}$ (нг.ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
Когорта А 150 мг натощак	1,25 (1,00-2,00)	442 (58,7)	896 (54,7)	888 (55,8)	11,341 (17,4)
Когорта В 150 мг после еды	3,00 (1,50-3,08)	196 (48,6)	641 (49,0)	668 (50,0)	15,218 (28,3)

В целом, данные ФК демонстрируют, что исследуемый препарат является безопасным и хорошо переносится как натощак, так и после еды. Лечение после еды приводит к задержке достижения максимальной концентрации, чего можно ожидать, исходя из измененной кинетики поглощения IMP в наполненном по сравнению с пустым желудком. Стах снижается примерно вдвое при приеме пищи, что соответствует задержке  $T_{max}$ .

Введение anle138b с пищей приводит к небольшому снижению общего воздействия,

но это снижение не считается клинически значимым для дозирования, поскольку при приеме после еды и натощак наблюдается в значительной степени перекрывающийся диапазон уровней воздействия.

### **Пример 2.2. Клиническое исследование фазы 1 у пациентов с PD**

Название исследования: Исследование для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики нескольких возрастающих пероральных доз anle138b, а также для характеристики влияния пищи на фармакокинетику anle138b у пациентов с легкой и умеренной болезнью Паркинсона в одной части.

Оно представляет собой двухцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором принимают участие двадцать два (22) участника в когортах (т.е. схемах) А-С. Все завершают исследование по протоколу. После завершения формирования когорт А - С, решено добавить когорты D и E из 24 субъектов. Когорта D расширяет размер выборки предыдущих схем дозирования 150 мг и 300 мг один раз в день, и в когорте E вводят 300 мг anle138b в течение 28 дней, не натощак.

Используемый лекарственный препарат описан в разделе 1.3 выше, плацебо представляет собой носитель в капсуле. Субъекты имеют возраст от 50 до 80 лет с диагнозом идиопатической PD, как определено критериями Международного общества изучения двигательных расстройств (отвечает критериям либо «Клинически установленной PD», либо «Клинически вероятной PD»). Они должны иметь стадию I-III по Хену и Яру (т.е. способность ходить без посторонней помощи) и получать стабильное лечение PD в течение 1 месяца до включения и в течение периода исследования. Субъектов случайным образом распределяют на получение одной из трех схем приема лекарственного средства: А, В или С, следующим образом:

Схема А - 150 мг (5×30 мг) пероральные капсулы anle138b или соответствующее плацебо QD в течение 7 дней подряд натощак, с последующим однократным введением 150 мг пероральной капсулы anle138b или соответствующего плацебо на 9 день натощак,

Схема В - 300 мг (10×30 мг) пероральные капсулы anle138b или соответствующее плацебо QD в течение 7 дней подряд натощак, с последующим однократным введением 300 мг пероральной капсулы anle138b (10×30 мг капсул) или соответствующего плацебо на 9 день после еды.

Схема С - 150 мг (5×30 мг) пероральная капсула anle138b или соответствующее плацебо BID (всего 300 мг в день) в течение 7 дней подряд натощак.

Субъектов в Схеме E случайным образом распределяют для приема доз 300 мг (10×30 мг) пероральных капсул anle138b или соответствующего плацебо QD в течение 28 дней подряд в состоянии натощак.

Условия после еды считают умеренными с завтраком стандартного размера; 570 ккал, в том числе 24% жирности.

*Первичные конечные точки, предоставляющие информацию о безопасности и переносимости тестируемого продукта путем оценки:* АЕ, показатели жизнедеятельности, ЭКГ, физикальный осмотр и лабораторные тесты на безопасность, и



предоставление дополнительной информации о безопасности и переносимости тестируемого продукта, принимаемого также после еды, путем оценки: АЕ показатели жизнедеятельности, ЭКГ, физикальные осмотры и лабораторные тесты безопасности.

*Вторичные конечные точки, предоставляющие информацию о ФК тестируемого продукта у пациентов с PD путем оценки воздействия в плазме в условиях голодания и после приема пищи.*

Фармакодинамические оценки включают пересмотр Единой рейтинговой шкалы PD, спонсируемый Международным обществом изучения двигательных расстройств (MDS-UPDRS). Промежуточный анализ данных по каждой когорте проводят для согласования прогресса и уровня дозы для следующей когорты.

Чтобы обеспечить дополнительный коэффициент безопасности 2 по сравнению с самой высокой дозой, протестированной в первом исследовании на людях (FII) (т.е. 300 мг), для первой группы исследования выбирают дозу 150 мг anle138b (см. пример 2.1 выше).

*Результаты:* данные показывают, что дозы до 300 мг anle138b являются безопасными и хорошо переносятся в тестируемых условиях. Кроме того, данные ФК аналогичны данным ФК, полученным в исследовании FII на здоровых добровольцах. В Таблице 12 представлены средние геометрические (CV%) ключевых фармакокинетических параметров anle138b у пациентов в 1 день и 7 день натощак после многократного перорального введения anle138b в форме капсул.

Прием 300 мг anle138b в течение 28 дней имеет сопоставимые тенденции ФК, наблюдаемые после приема в течение 7 дней. Ожидается, что концентрации будут в аналогичных пределах. Таким образом, ожидается, что ответ на эффективность не будет подвергаться риску, и общий профиль безопасности будет хорошо переноситься.

**Таблица 12:** Среднее геометрическое (CV%) ключевых ФК параметров anle138b у пациентов в 1 день и 7 день натощак после многократного перорального введения anle138b в форме капсул.

	День	Tmax (ч)	Cmax (нг/мл)	Ctau <sup>ab</sup> (нг/мл)	AUC(0-tau) <sup>ab</sup> (нг.ч/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч)	AR Cmax	AR AUC <sup>ab</sup>
Схема А	1	1,25 (1,00-1,50)	462 (66,4)	3,76 (44,3)	1040 (54,6)	Н/Д	Н/П	Н/П
[n=6 активных]	7	1,00 (1,00-2,00)	160 (43,5)	1,86 (53,0)	388 (40,7)	16.25, 17.10 <sup>c</sup>	0,346 (62,8)	0,371 (39,8)
150 мг, с пищей, QD						[n=2]		
Схема В	1	1,50 (1,00-4,00)	933 (70,3)	6,81 (29,6%)	2080 (29,4%)	Н/П	Н/П	Н/П
[n=6 активных]	7	1,6 (1,00-2,00)	323 (46,2%)	3.19 (21,3%)	729 (22,9%)	11.815 (26,6%)	0,428 (80,7)	0,351 (50,7%)
300 мг, с едой, QD						[n=5]		

		[n=5]	[n=5]	[n=5]		[n=4]	[n=5]	[n=5]
Схема С	1	1,00 (1,00- 546 (47,5)	7,41	993 (56,0)	Н/П	Н/П	Н/П	
[n=5		2,00)	(88,6%)					
активных]	7	1,00 (1,00- 182 (56,0)	4,05	297 (31,7)	14,1 (45,7)	0,333	0,299	
150 мг,		1,50)	(55,2)			(53,9)	(37,4)	
натошак,								
ВІD								

\* медиана (диапазон), а: на основе tau в течение 24 часов при введении QD, b: на основе tau в течение 12 часов при введении ВІD, Н/П - не применимо; ° Индивидуальные значения субъекта

В Таблице 13 показаны средние геометрические (CV%) ключевых фармакокинетических параметров anle138b у пациентов после однократного перорального введения anle138b в форме капсул на 9 день после еды.

**Таблица 13.** Среднее геометрическое (CV%) ключевых фармакокинетических параметров anle138b у пациентов после однократного перорального введения anle138b в форме капсулы на 9 день после еды

	Tmax*	Cmax	C24	AUC(0-24)	AUC(0-last)	AUC(0-inf)	T <sub>1/2</sub>	<sup>a</sup> Frel Cmax	<sup>a</sup> Frel AUC(0-24)
	(ч)	(нг/мл)	(нг/мл)	(нг.ч/мл)	(нг.ч/мл)	(нг.ч/мл)	(час)	(%)	(%)
Схема А	3,00	167	1,87	513	542	599	15,9	104	132
150 мг	(1,50- 4,00)	(43,2)	(41,6)	(30,9)	(31,8)	(15,7%)	(26,8	(38,9)	(16,8)
[n=6						[n=3]	%		
активны						[n=3]			
x]									
Схема В	3,00	231	2,88	795	831	826	13,0	71,4	109
300 мг	(3,00- 4,00)	(26,1%)	(40,5%)	(30,3%)	(30,9%)	(33,1%)	(14,4	(34,3)	(12,9)
[n=6		[n=5]	[n=5]	[n=5]	[n=5]	[n=4]	%	[n=5]	[n=5]
активны	[n=5]							[n=4]	
x]									

\*медиана (диапазон) <sup>a</sup>Frel: сравнение 9 дня после еды и 7 дня натошак QD. Примечание. Дозировку на 9 день исследуют только в схемах А и В.

После однократного перорального приема anle138b в форме капсул в дозе 150 мг (схемы А [QD] и С [ВІD]) и 300 мг (схема В (QD)) в 1 день натошак, пиковые концентрации в плазме anle138b (Cmax) наблюдают через 1,00-1,50 часа (ч) после введения, через 1,00-4,00 ч после введения и через 1,00-2,00 ч после введения, соответственно, и медиану Tmax наблюдают через 1,25 часа, 1,50 часа и 1,00 часа после введения, соответственно, для схем А, В и С.

После перорального приема anle138b один раз в день в форме капсул в дозе 150 мг (схемы А [QD] и С [BID]) и 300 мг (схема В [QD]) в течение 7 дней, пиковые концентрации в плазме anle138b наблюдают в период между 1,00-2,00 ч после введения, через 1,00-2,00 часа после введения и через 1,00-1,50 часа после введения, соответственно, и медиану T<sub>max</sub> наблюдают через 1,00 ч, 1,50 ч и 1,00 ч после введения, соответственно, для схем А, В и С.

После перорального введения один или два раза в день в течение 7 дней, системное воздействие снижается во всех трех схемах, средние геометрические коэффициенты накопления на 7 день составляют 0,346, 0,428 и 0,333 для C<sub>max</sub> и значения 0,371, 0,351 и 0,299 для AUC(0-tau), соответственно, для схем А, В и С. Среднее геометрическое значение T<sub>1/2</sub> составляет 11,8 часа и 14,1 часа, соответственно, для схем В и С. Индивидуальные конечные периоды полувыведения после введения 150 мг anle138b QD в течение 7 дней (схема А) составляют 16,25 и 17,10 ч.

После однократного перорального введения DP в дозах 150 мг и 300 мг после еды на 9 день, пиковые концентрации в плазме (C<sub>max</sub>) anle138b наблюдают между 1,50-4,00 ч после дозирования и между 3,00-4,00 ч после введения, соответственно. Медиану T<sub>max</sub> наблюдают через 3,00 часа после введения после приема обеих схем. Среднее геометрическое конечное T<sub>1/2</sub> составляет 15,9 часа и 13,0 часа, соответственно, при дозах 150 мг и 300 мг.

Среднее геометрическое относительной биодоступности anle138b при введении после еды после однократного приема на 9 день по сравнению с состоянием натощак на 7 день составляет 104% и 71,4% на основе C<sub>max</sub>, и 132% и 109% на основе AUC(0-24), соответственно, при дозах 150 и 300 мг.

После однократного перорального приема anle138b в форме капсул в дозе 150 мг (схема А-QD и С-BID) и 300 мг (схема В-QD) в 1 день натощак, максимальные индивидуальные значения C<sub>max</sub> и AUC (0-24) составляют приблизительно 24,9% и 6,19%, 75,8% и 8,4%, и 26,4% и 4,94% от пределов воздействия anle138b, указанных в протоколе, соответственно, для схем А, В и С. (примечание: для схемы С, AUC(0-tau) в этом случае дозирования являются эквивалентными AUC(0-12), и пределы воздействия основаны на AUC(0-24)).

После многократного перорального приема 300 мг anle138b QD пациентами мужского и женского пола с легкой и умеренной PD натощак, средняя геометрическая (геометрическая CV%) концентрация anle138b в CSF составляет 0,3186 нг/мл (108,1%), и средняя геометрическая (геометрическая CV%) концентрация в плазме anle138b составляет 132,593 нг/мл (58,5%) через 3 часа после приема дозы на 5 день. Среднее геометрическое (геометрическая CV%) соотношение концентрации в CSF/плазме anle138b составляет 0,00240 (45,0%).

#### **Ссылки**

Berg D, et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(10): 1643-6.

Brendel M, et al. Late-stage Anle138b treatment ameliorates tau pathology and metabolic

decline in a mouse model of human Alzheimer's disease tau. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1): 67.

Cacabelos R., Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci.* 2017, 18(3):551

Camilleri A, et al. Tau-induced mitochondrial membrane perturbation is dependent upon cardiolipin. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2020; 1862(2): 183064.

Deeg AA, et al. Anle138b and related compounds are aggregation specific fluorescence markers and reveal high affinity binding to alpha-synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850(9): 1884-90.

Ghio S, et al. Cardiolipin Promotes Pore-Forming Activity of Alpha-Synuclein Oligomers in Mitochondrial Membranes. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10(8): 3815-29.

Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670-6.

Gough et al., "Assessment of Dose Proportionality: Report from the Statisticians in the Pharmaceutical Industry/Pharmacokinetics UK Joint Working Party", *Drug Information Journal*, 1995, 29: 1039-1048.

Heras-Garvin A, et al. Anle138b modulates alpha-synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2019; 34(2): 255-63.

Jannin, V. Lauroyl polyoxylglycerides, functionalized coconut oil, enhancing the bioavailability of poorly soluble active substances. *OCL J.* 2009. 16:4, 267-272.

Levin J, et al. The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset. *Acta Neuropathol* 2014; 127(5): 779-80.

Levin J, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(5): 61-9.

Levin J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oligomer modulator anle138b with exposure levels sufficient for therapeutic efficacy in a murine Parkinson model: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1a trial. *EBioMedicine.* 2022; 80: 104021; doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104021.

Martinez Hernandez A, et al. The diphenylpyrazole compound anle138b blocks Abeta channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol Med* 2018; 10(1): 32-47.

Matthes D, et al. Resolving the Atomistic Modes of Anle138b Inhibitory Action on Peptide Oligomer Formation. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8(12): 2791-808.

McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89(1): 88-100.

Meissner WG, et al. Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord* 2019; 34(11): 1629-42.

Panigrahi KC et al. Gelucire: a versatile polymer for modified release drug delivery system.

Future J Pharma Sci 2018. 4:102-108.

Reiner AM, et al. Photophysics of diphenyl-pyrazole compounds in solutions and a-synuclein aggregates. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2018; 1862(4): 800-7.

Smith, B. et al., "Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality", *Pharmaceutical Research*, 2000 17(10): 1278-1283.

Strickley, RG. Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations. *Pharma Res*, 2004. 21(2):201-230.

Wagner J, et al. Reducing tau aggregates with anle138b delays disease progression in a mouse model of tauopathies. *Acta Neuropathol* 2015; 130(5): 619-31.

Wagner J, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2013; 125(6): 795-813.

Wegrzynowicz M, et al. Depopulation of dense alpha-synuclein aggregates is associated with rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model. *Acta Neuropathol* 2019; 138(4): 575-95.

Wong YC, and D. Krainc. alpha-Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med* 2017; 23(2): 1-13.

Все патентные документы и публикации, раскрытые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально включена посредством ссылки.

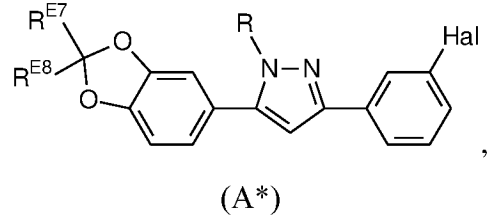
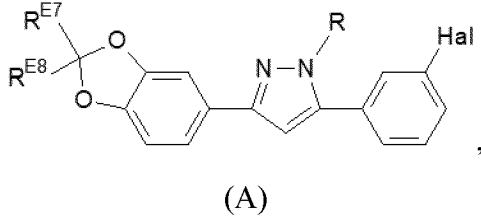
Изобретение, иллюстративно описанное в настоящем документе, может быть реализовано на практике в отсутствие какого-либо элемента(ов), конкретно не раскрытого(ых) в настоящем документе. Таким образом, например, в каждом случае в настоящем документе любой из терминов «содержащий» и «состоящий из» может быть заменен любым из двух других терминов.

Для вышеизложенных вариантов осуществления, каждый вариант осуществления, раскрытый в настоящем документе, рассматривается как применимый к каждому из других раскрытых вариантов осуществления. Например, элементы, перечисленные в вариантах осуществления композиции, можно использовать в вариантах осуществления применения, описанных в настоящем документе, и наоборот. Используемые термины и выражения используются в качестве терминов описания, а не ограничения, и не предполагается, что при использовании таких терминов и выражений исключаются какие-либо эквиваленты показанных и описанных функций или их частей, но признается, что в пределах объема заявленного изобретения возможны различные модификации. Таким образом, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение было конкретно раскрыто с помощью предпочтительных вариантов осуществления и дополнительных признаков, модификации и вариации раскрытых в настоящем документе концепций могут быть рассмотрены специалистами в данной области техники, и что такие модификации и вариации считаются в пределах объема настоящего изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

по меньшей мере одно соединение общей формулы (A) или (A\*)



или его стереоизомер, рацемат, гидрат или сольват,

где

R выбран из водорода; C<sub>1-4</sub> алкила; и -C<sub>1-4</sub> алкилгалогена;

Hal выбран из F, Cl, Br и I; и

R<sup>E7</sup> и R<sup>E8</sup> независимо представляют собой H или F;

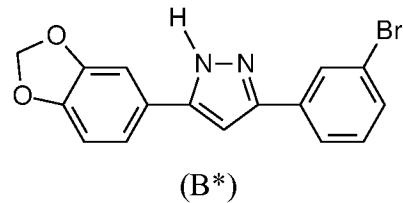
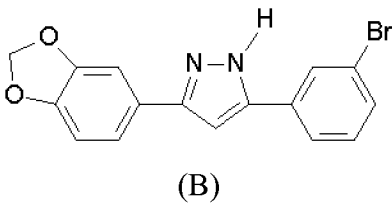
и фармацевтически приемлемый эксципиент, где эксципиент содержит по меньшей мере один моноэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля и/или по меньшей мере один диэфир жирной кислоты и полиэтиленгликоля,

где

жирная кислота независимо выбрана из C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирных кислот; и

полиэтиленгликоль независимо выбран из полиэтиленгликолей, содержащих от примерно 20 до примерно 40 единиц этиленоксида.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где фармацевтическая композиция содержит соединение общей формулы (B), (B\*)



или их смесь.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где эксципиент дополнительно содержит моноглицерид жирной кислоты, диглицерид жирной кислоты и/или триглицерид жирной кислоты, где жирная кислота независимо выбрана из C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> жирные кислоты, предпочтительно, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> жирные кислоты.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где полиэтиленгликоль содержит примерно 32 единиц этиленоксида.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где эксципиент дополнительно содержит полиэтиленгликоль, содержащий от примерно 20 до примерно 40 единиц этиленоксида, предпочтительно, примерно 32 единиц этиленоксида.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где жирная кислота содержит лауриновую кислоту, предпочтительно, где жирная кислота содержит от 30 до 50% масс. лауриновой кислоты в расчете на общую массу жирных кислот.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где эксципиент содержит смесь моноэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля и/или диэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, где жирные кислоты получены из кокосового масла и/или гидрогенизированного кокосового масла.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где эксципиент содержит смесь моноэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля и/или диэфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, где жирные кислоты содержат

- до 15% масс. каприловой кислоты (C8),
- до 12% масс. каприновой кислоты (C10),
- от 30 до 50% лауриновой кислоты (C12),
- от 5 до 25% масс. миристиновой кислоты (C14),
- от 4 до 25% масс. пальмитиновой кислоты (C16) и
- от 5 до 35% масс. стеариновой кислоты (C18).

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где эксципиент содержит от примерно 50% масс. до примерно 80% масс., предпочтительно, от примерно 60% масс. до примерно 75% масс., более предпочтительно, примерно 72% масс. по меньшей мере одного моноэфира жирной кислоты и полиэтиленгликоля и/или по меньшей мере одного диэфира жирной кислоты и полиэтиленгликоля.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.3-9, где эксципиент содержит от примерно 10% масс. до примерно 30% масс., предпочтительно, от примерно 15% масс. до примерно 25% масс., более предпочтительно, примерно 20% масс. моноглицерида жирной кислоты, диглицерида жирной кислоты и/или триглицерида жирной кислоты.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.5-10, где эксципиент содержит от примерно 5% масс. до примерно 20% масс., предпочтительно, от примерно 5% масс. до примерно 10% масс., более предпочтительно, примерно 8% масс. полиэтиленгликоля, содержащего от примерно 20 до примерно 40 единиц этиленоксида.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, где эксципиент получают реакцией алкоголиза между полиэтиленгликолем и триглицеридом жирной кислоты.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, где эксципиент имеет диапазон плавления в диапазоне от примерно 33°C до примерно 64°C, предпочтительно, от примерно 35°C до примерно 55°C, более предпочтительно, от примерно 42,5°C до примерно 47,5°C, еще более предпочтительно, примерно 44°C.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, где эксципиент имеет гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) от примерно 1 до примерно 16, предпочтительно, от примерно 7 до примерно 14, примерно 11 или примерно 14.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, где фармацевтическая композиция содержит от примерно 3% масс. до примерно 5% масс. соединения, имеющего общую формулу (A) или (A\*), и от примерно 95% масс. до примерно 97% масс. эксципиента в расчете на 100% масс. всей фармацевтической композиции.

16. Пероральная дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию

по любому из пп.1-15, где дозированная форма содержит от примерно 1 мг до примерно 100 мг соединения или от примерно 5 мг до примерно 50 мг соединения, предпочтительно, примерно 10 мг или примерно 30 мг соединения.

17. Пероральная дозированная форма по п.16 в форме капсулы.

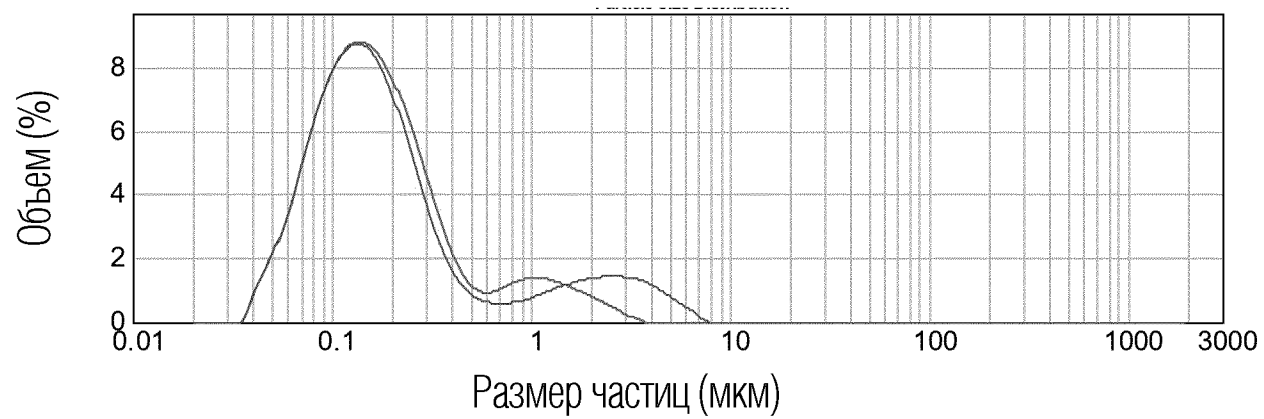
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15 или пероральная дозированная форма по п. 16 или 17 для применения при лечении или профилактике заболевания, связанного с агрегацией белков, и/или нейродегенеративного заболевания.

19. Фармацевтическая композиция для применения или пероральная дозированная форма для применения по п.18, где заболевание представляет собой  $\alpha$ -синуклеинопатию.

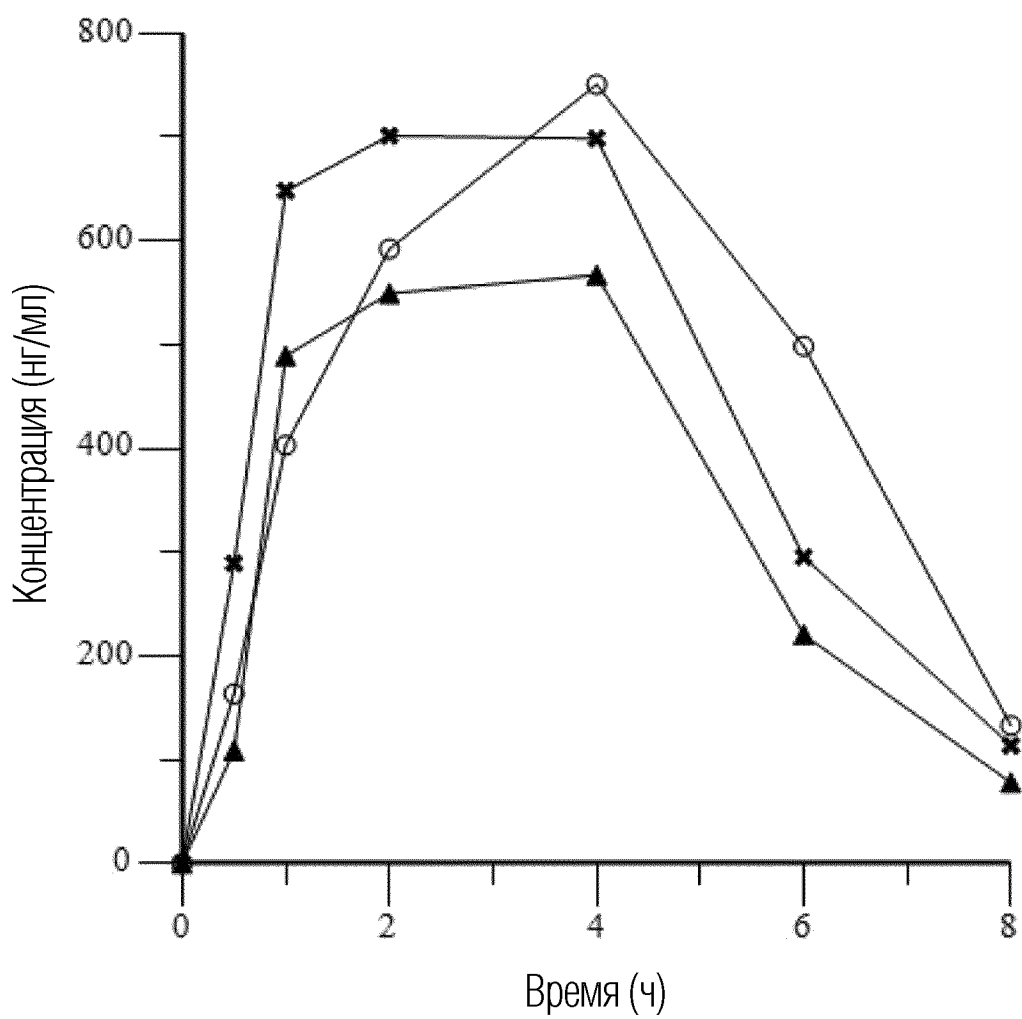
20. Фармацевтическая композиция для применения или пероральная дозированная форма для применения по п.19, где синуклеинопатия представляет собой множественную системную атрофию (MSA), болезнь Паркинсона (PD) или деменцию с тельцами Леви (DLB), предпочтительно, множественную системную атрофию (MSA).

21. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.18-20, где фармацевтическую композицию следует вводить перорально и вводить субъекту независимо от приема пищи.

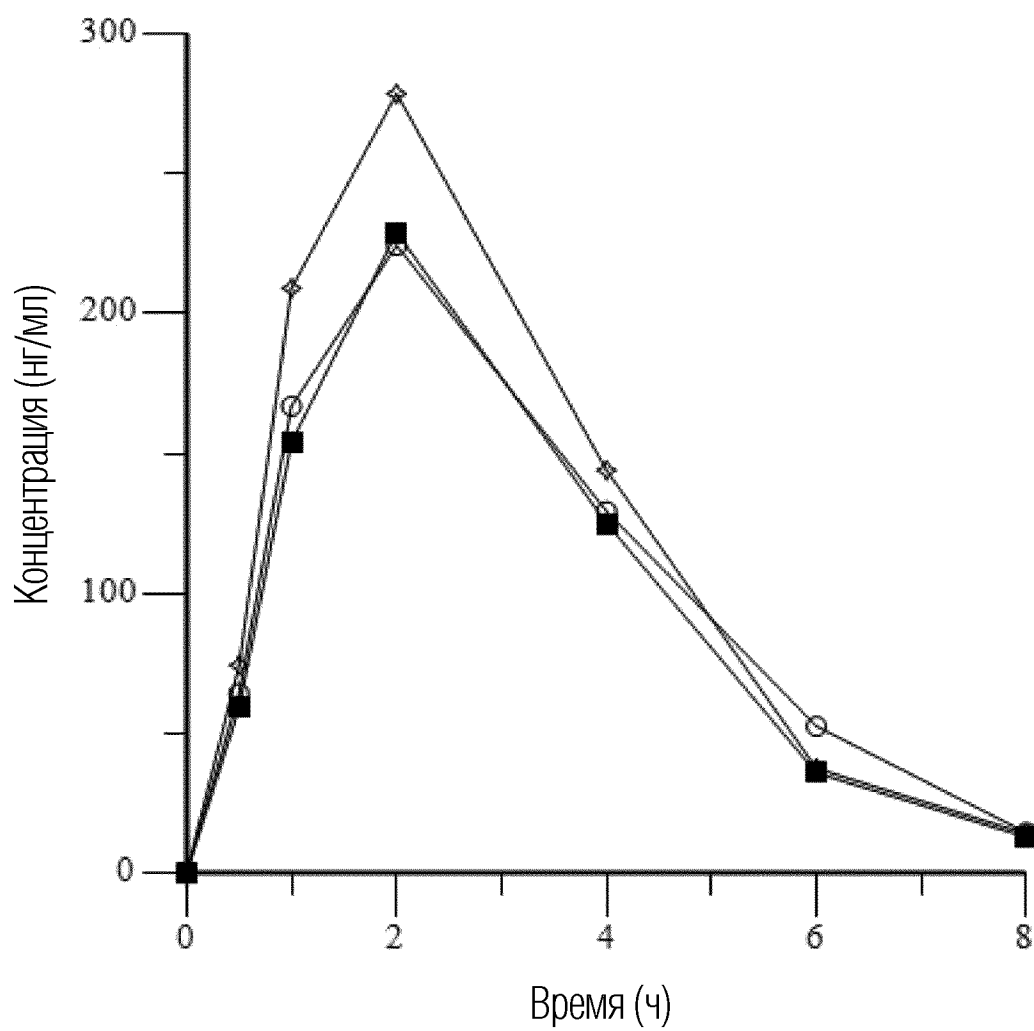




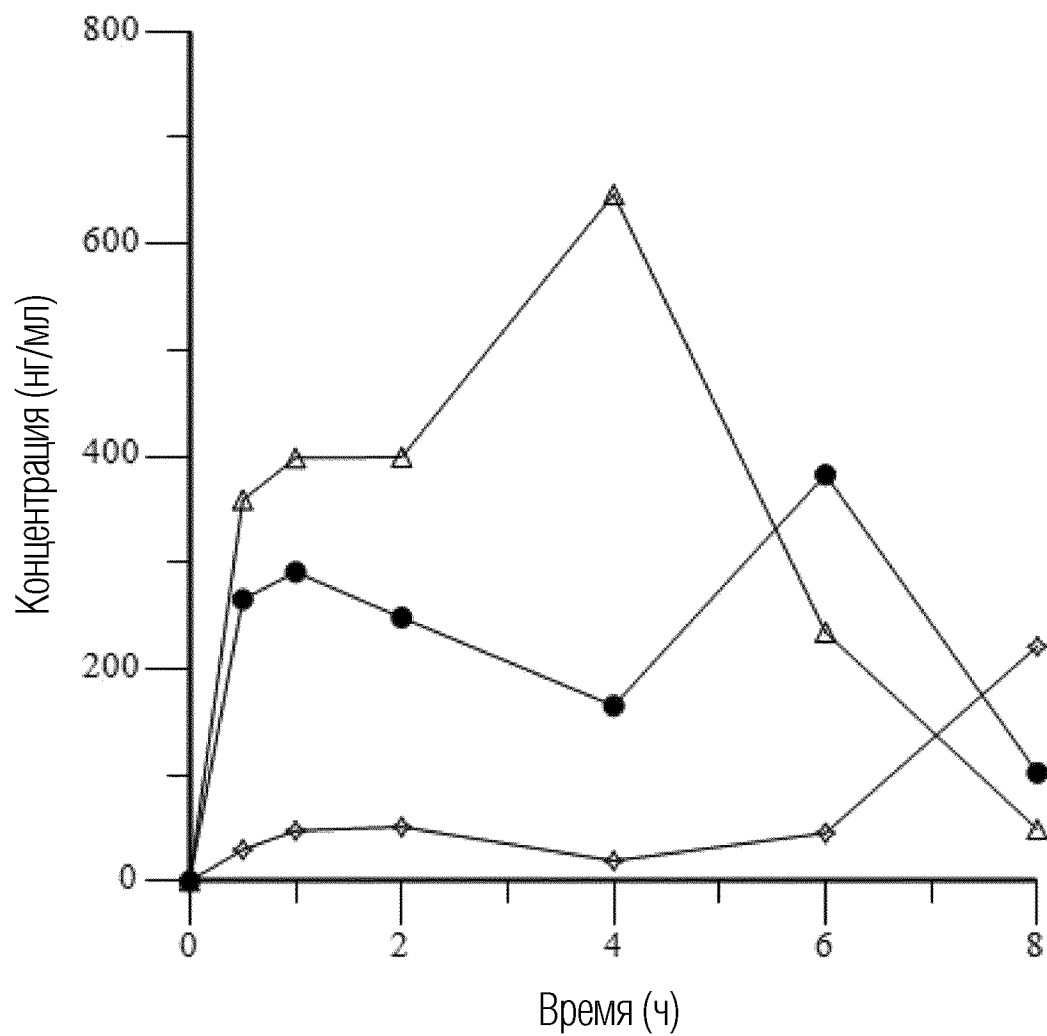
ФИГ. 1



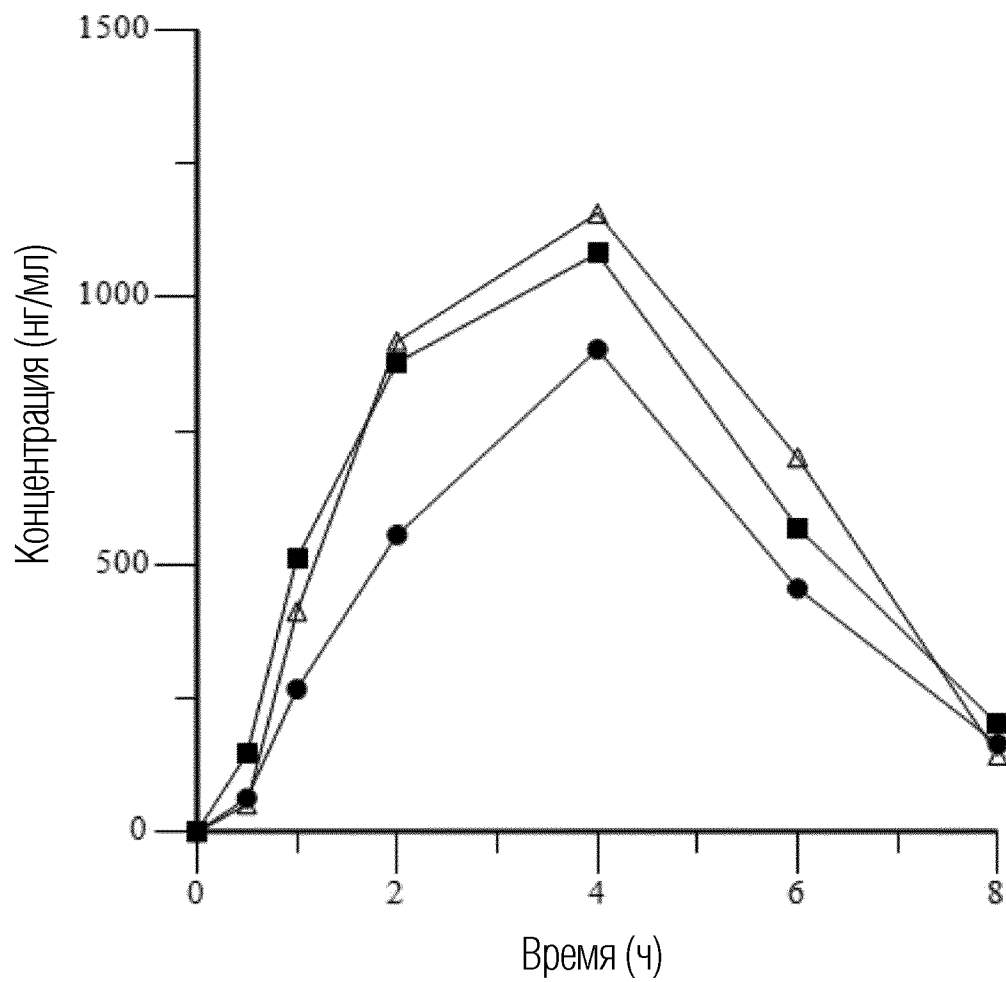
ФИГ. 2А



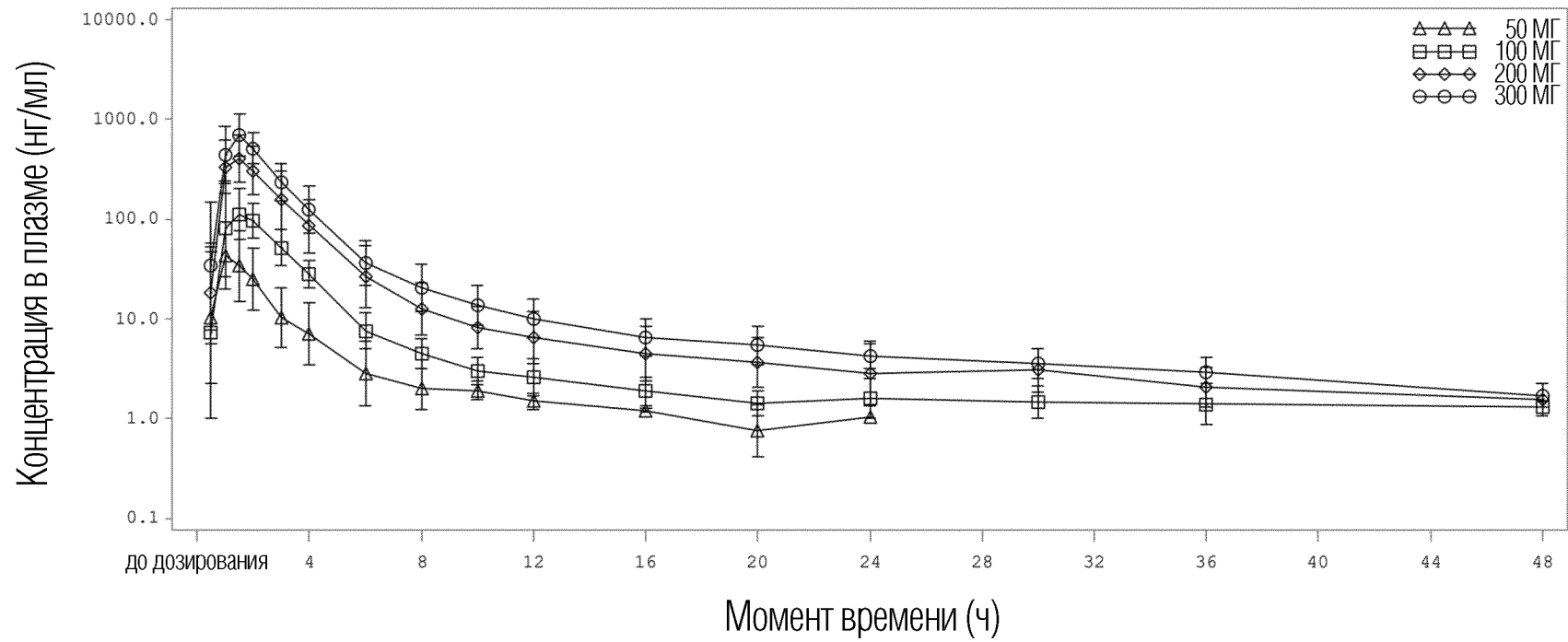
ФИГ. 2В



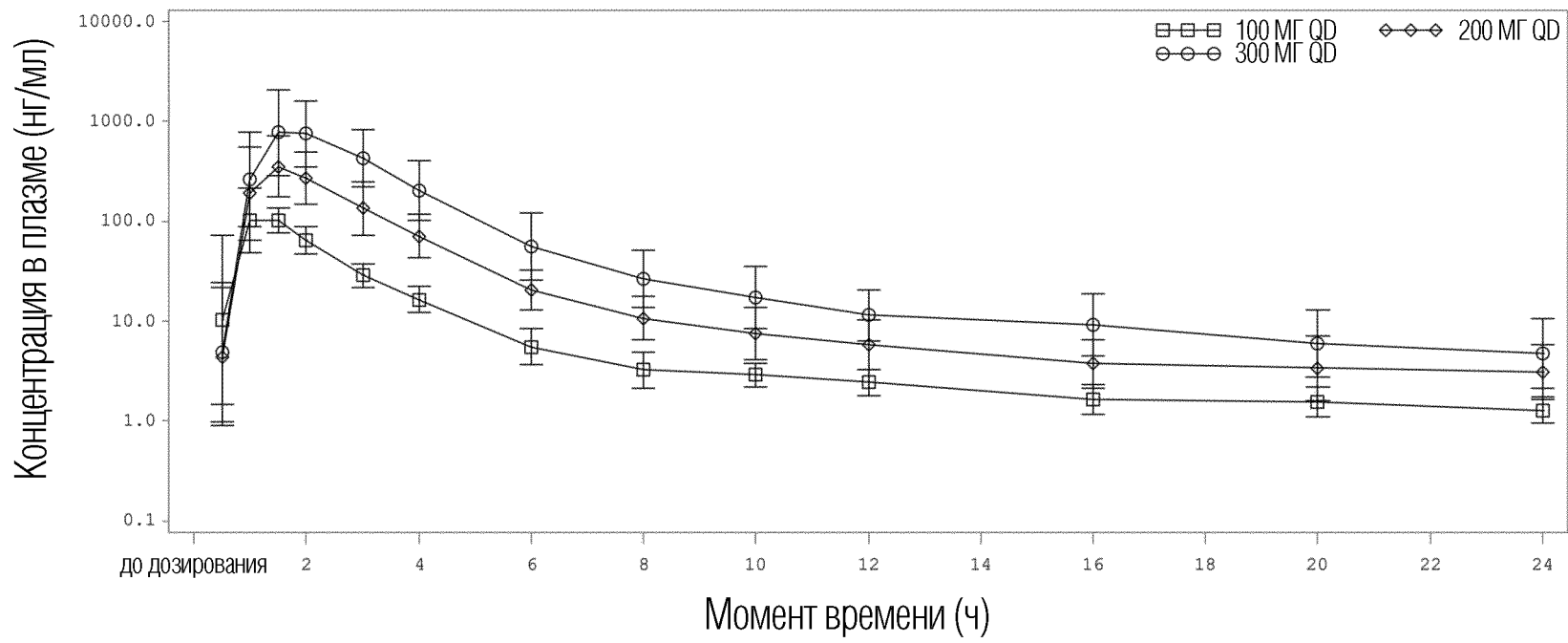
ФИГ. 2С



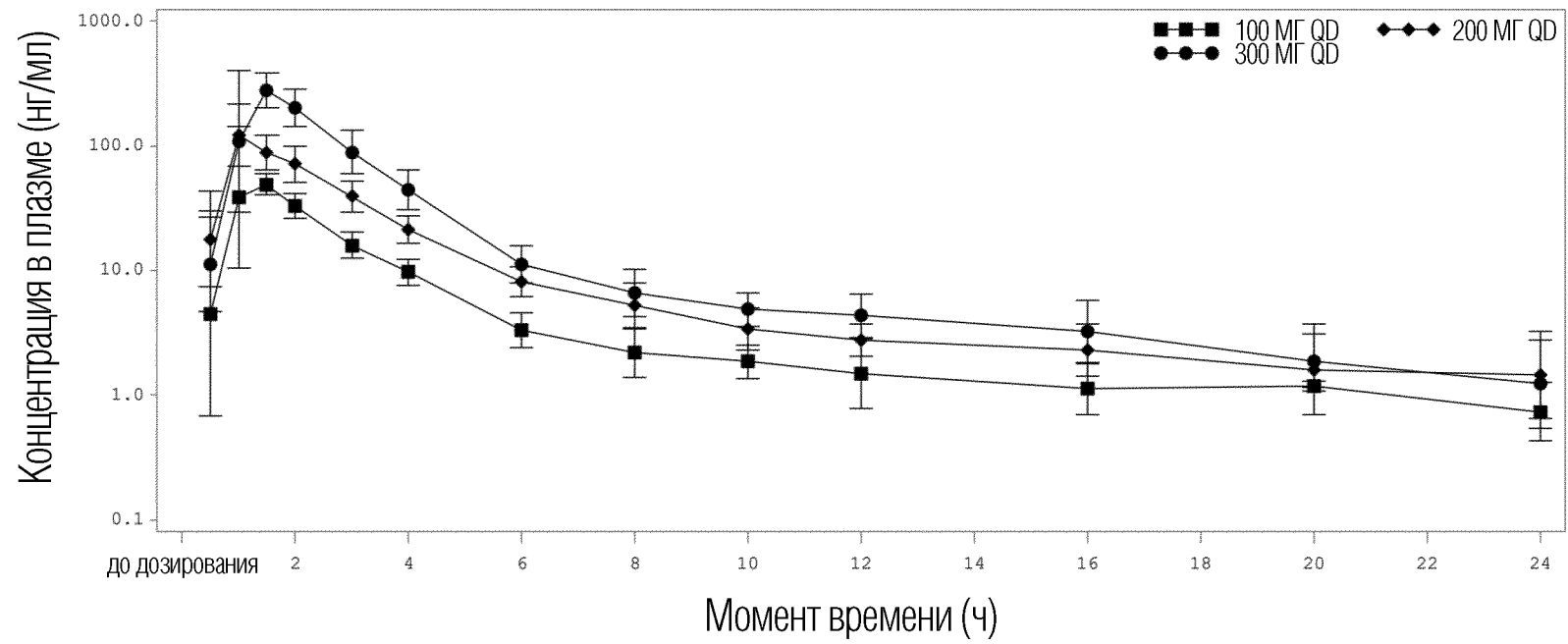
ФИГ. 2D



ФИГ. 3

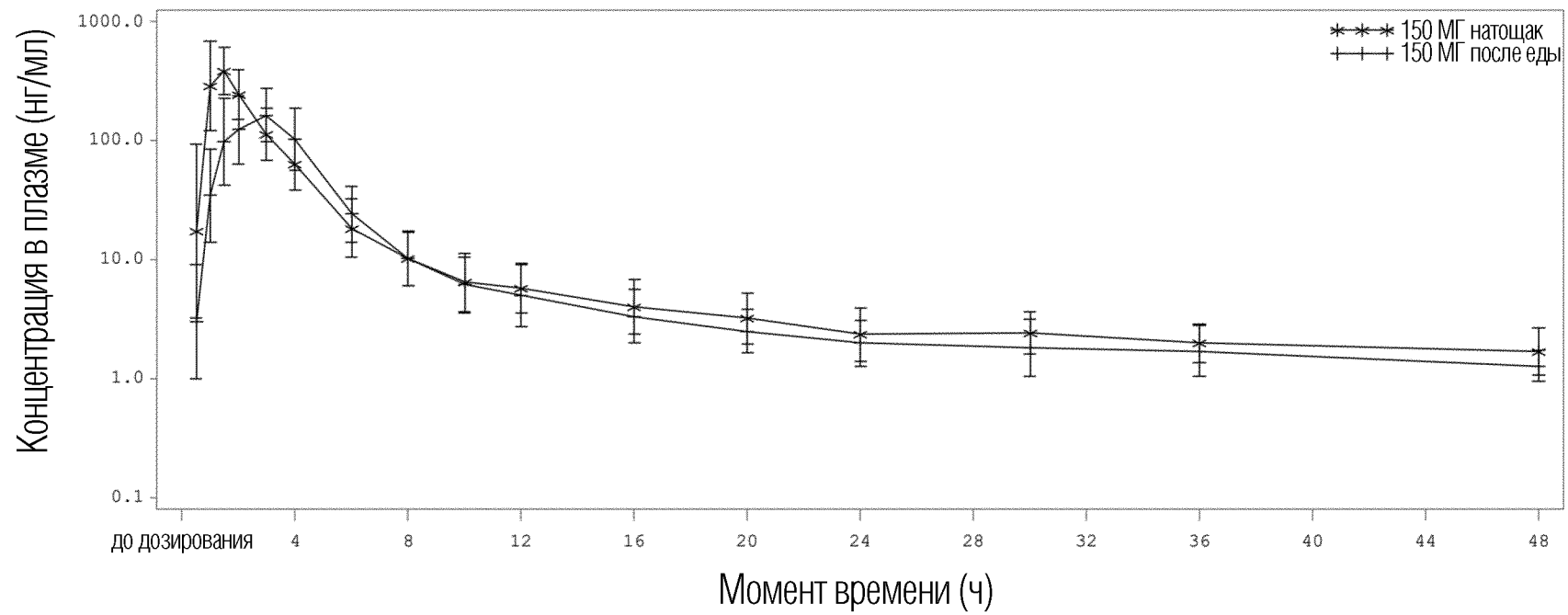


ФИГ. 4А



ФИГ. 4В





ФИГ. 5