

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043115**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.26

(21) Номер заявки
202092210

(22) Дата подачи заявки
2020.10.17

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

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

(31) **2019139708**

(32) **2019.12.04**

(33) **RU**

(43) **2021.06.30**

(56) **RU-C2-2678085**
EP-A2-367748
US-A-5472969
SU-A3-917697

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

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

(74) Представитель:
Кашина Н.И. (RU)

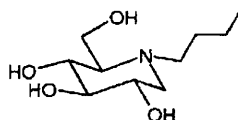
(57) Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к способу получения аморфной формы миглустата N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, которая может быть применена в медицине при лечении болезни Гоше. Предложен способ получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита через прямое алкилирование, в ходе которого в реактор загружают диметилформамид и (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол, после чего в суспензию последовательно добавляют карбонат калия безводного и 1-бутилбромид, затем реакционную массу перемешивают, охлаждают и фильтруют, при этом осадок на фильтре промывают диметилформамидом, после чего объединяют маточный и промывные растворы, а затем удаляют диметилформамид, полученную массу нагревают в смеси метанол-этилацетат до образования оформленного осадка неорганических солей, затем суспензию фильтруют в нагретом состоянии, после чего маточный раствор выдерживают при температуре в пределах 0-5°C и отфильтровывают осадок, затем маточный раствор пропускают через слой ионообменной смолы КУ-2-8 чС (Н-форма), смывают целевой продукт со смолы метанольным раствором водного аммиака и получают осадок, после перекристаллизации из смеси метанол-этилацетат полученный осадок обрабатывают смесью дистиллированной воды и пропанола-2 при температуре в пределах 40-50°C, после чего охлаждают до температуры в пределах 20-25°C и оставляют отстаиваться на сутки, затем декантируют верхний слой, а из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах 63-67°C и пониженном давлении получают порошок миглустат аморфный. Технический результат заключается в получении новой формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, не способной накапливать статическое электричество.

043115 B1

043115 B1

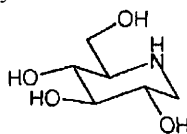
Способ получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита. Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к способу получения аморфной формы миглустата N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, которая может быть применена в медицине при лечении болезни Гоше.

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



(I)

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



(II)

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

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

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

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

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

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

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

недостатков.

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

Технический результат достигается тем, что в способе получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита через прямое алкилирование в реактор загружают диметилформамид и (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол, после чего в суспензию последовательно добавляют карбонат калия безводного и 1-бутилбромид, затем реакционную массу перемешивают, охлаждают и фильтруют, при этом осадок на фильтре промывают диметилформамидом, после чего объединяют маточный и промывные растворы, а затем удаляют диметилформамид, полученную массу нагревают в смеси метанол-этилацетат до образования оформленного осадка неорганических солей, затем суспензию фильтруют в нагретом состоянии, после чего маточный раствор выдерживают при температуре в пределах 0-5°C и отфильтровывают осадок, а маточный раствор пропускают через слой ионообменной смолы КУ-2-8 чС (Н-форма), смывают целевой продукт со смолы метанольным раствором водного аммиака, получают осадок, после перекристаллизации из смеси метанол-этилацетат полученный осадок обрабатывают смесью дистиллированной воды и пропанола-2 при температуре в пределах 40-50°C, после чего охлаждают до температуры в пределах 20-25°C и оставляют отстаиваться на сутки, затем декантируют верхний слой, а из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах 63-67°C и пониженном давлении получают порошок миглустат аморфный.

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

Для проверки электризуемости сыпучих аморфного миглуста, полученного по методу, описанному в примере 1, и кристаллического миглуста были проведены эксперименты по косвенному измерению электростатического заряда в замкнутой контактной системе. Система состояла из полого вертикального цилиндра с конической воронкой в верхней части с рассекателем для создания пристенного слоя сыпучего материала при его свободном падении. Навеску вещества пропускали через коническую воронку и определяли количество вещества, достигшего основания цилиндра через 15 минут. Для обеих форм использовали вещества с близкими гравиметрическими плотностями: порядка 0,4 г/см³. По результатам, полученным по трем сериям из трех измерений, средняя масса, оставшаяся на внутренней поверхности цилиндра, составила 0,03 и 0,07 мас.% для аморфной и кристаллической форм, соответственно. Что свидетельствует о меньшей электризуемости аморфной формы по сравнению с кристаллической.

Заявляемая аморфная форма N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита может быть получена через прямое алкилирование.

Для получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита через прямое алкилирование в реактор загружают диметилформамид (ДМФА) и (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол. К суспензии при температуре в пределах 40-50°C последовательно добавляют карбонат калия безводного и 1-бутилбромид. Реакционную массу перемешивают 48 ч при температуре в пределах 80-85°C, охлаждают и фильтруют. Осадок на фильтре промывают ДМФА. Маточный и промывные растворы объединяют. Из раствора удаляют ДМФА при остаточном давлении. Полученную массу нагревают при температуре в пределах 55-60°C в смеси метанол-этилацетат (30/70 об.%, соответственно) до образования оформленного осадка неорганических солей. Суспензию фильтруют в нагретом состоянии. Маточный раствор выдерживают при температуре в пределах 0-5°C, осадок отфильтровывают, маточный раствор пропускают через слой ионообменной смолы КУ-2-8 чС (Н-форма), смывают целевой продукт со смолы метанольным раствором водного аммиака (35 об.%) и получают осадок. После перекристаллизации из смеси метанол-этилацетат (30/70 об.%, соответственно), полученный осадок обрабатывали смесью дистиллированной воды и пропанола-2 в объемном соотношении 24/1 при температуре в пределах 40-50°C в течение 1,5 ч, охлаждали до температуры в пределах 20-25°C, оставляли отстаиваться в течении суток. Верхний слой декантировали. Из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах 63-67°C и пониженном давлении получали порошок миглустат аморфный.

Для целей настоящей заявки приведены диапазоны значений технологических параметров с пометкой "в пределах", т.к. данные диапазоны не подразумевают альтернативные варианты признаков изобре-

тения, а обозначают пределы значений, в которых должны быть параметры в ходе осуществления способов. Так, при указании параметра температуры аминирования в пределах 20-25°C речь идет о том, что технолог контролирует температуру в указанных рамках, при этом она может меняться в пределах диапазона в течение процесса аминирования, но не должна выходить за его границы.

Для пояснения сущности заявленного технического решения к описанию приложены следующие графики.

На фиг. 1 представлена дифрактограмма образца аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита (миглустата); на фиг. 2 представлен ИК спектр образца аморфной формой N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита; для подтверждения строения представлены данные ^1H ЯМР спектра и данные ^{13}C ЯМР спектра.

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

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

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

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

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

Перед началом работы производили съемку ИК-спектра фона.

Навеску миглустата помещали на поверхность кристалла приставки НПВО.

Характеристические частоты полос поглощения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристические частоты полос поглощения аморфной формы

	Peak	Intensity	Corr.	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
			Intensity				
1	376,12	31,17	31,00	401,19	366,48	1676,808	468,351
2	418,55	56,44	15,09	432,05	401,19	1062,270	185,278
3	437,84	68,46	2,50	445,56	432,05	407,065	14,394
4	491,85	48,72	9,46	499,56	445,56	2071,507	93,943
5	518,85	38,05	7,16	524,64	499,56	1344,536	66,325
6	530,42	40,00	6,53	543,93	524,64	1038,259	65,818
7	559,36	43,19	7,01	570,93	543,93	1399,971	78,746
8	648,08	55,84	3,56	669,30	636,51	1373,719	43,875
9	732,95	67,97	4,15	746,45	721,38	739,918	41,495
10	769,60	69,52	4,29	796,60	746,45	1412,384	104,568
11	819,75	54,76	24,10	869,90	796,60	1731,651	333,714
12	896,90	81,17	3,22	902,69	875,68	411,787	11,652
13	821,68	71,85	16,89	867,97	796,60	973,414	229,839
14	896,90	89,04	1,60	902,69	867,97	302,385	2,301
15	912,33	87,26	3,19	923,90	902,69	233,298	30,882
16	937,40	84,81	5,03	952,84	923,90	344,807	49,130
17	983,70	72,66	3,97	989,48	952,84	643,083	-30,361
18	1004,91	54,22	20,44	1024,20	989,48	1210,789	332,281
19	1039,63	55,46	12,38	1045,42	1024,20	740,663	106,257
20	1053,13	61,25	5,59	1062,78	1045,42	623,908	51,922
21	1068,56	67,24	2,69	1074,35	1062,78	363,582	15,597
22	1085,92	58,79	16,00	1122,57	1074,35	1307,378	295,621
23	1134,14	83,05	1,38	1138,00	1122,57	236,312	10,103
24	1149,57	69,94	16,14	1174,65	1138,00	639,972	184,276
25	1232,51	86,48	2,78	1240,23	1201,65	428,959	52,825
26	1267,23	80,23	4,19	1278,81	1257,59	372,382	42,395
27	1292,31	80,96	2,24	1300,02	1278,81	376,891	27,293
28	1303,88	81,95	0,28	1307,74	1300,02	138,241	1,158
29	1336,67	80,28	7,15	1352,10	1323,17	452,460	88,782
30	1361,74	83,09	3,38	1369,46	1352,10	257,103	23,992
31	1375,25	85,14	1,27	1384,89	1369,46	217,093	11,550
32	1409,96	84,61	4,39	1427,32	1396,46	403,713	66,086
33	1444,68	85,23	2,37	1452,40	1427,32	324,156	26,545
34	1469,76	85,54	2,13	1477,47	1463,97	174,713	11,448
35	1485,19	86,96	3,23	1537,27	1477,47	448,952	-25,910
36	2812,21	80,11	6,11	2835,36	2721,56	1756,893	223,571
37	2860,43	80,47	3,71	2875,86	2835,36	681,652	55,247
38	2881,65	82,47	1,17	2904,80	2875,86	461,791	14,491
39	2927,94	80,12	5,68	2958,80	2904,80	891,367	122,222
40	3091,89	87,38	3,07	3196,05	2997,38	2217,161	313,046
41	3338,78	75,73	16,25	3564,45	3203,76	5052,043	2435,217

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

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

^1H -ЯМР-спектр.

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

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

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

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

В реактор загружали 50 мл ДМФА и 5,00 г (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил) пиперидин-3,4,5-триола. К суспензии при температуре в пределах 40-50°C последовательно добавляли 17,00 г карбоната калия безводного и 8 мл 1-бутилбромида. Реакционную массу перемешивали 48 ч при 80-85°C, охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ДМФА. Маточный и промывные растворы объединяли.

Из раствора удаляли ДМФА при остаточном давлении. Полученную массу нагревали при температуре в пределах 55-60°C в смеси метанол-этилацетат (30/70 об.%, соответственно) до образования оформленного осадка неорганических солей Суспензию фильтровали в нагретом состоянии.

Маточный раствор выдерживали при температуре в пределах 0-5°C, осадок отфильтровывали, маточный раствор пропускали через слой ионообменной смолы КУ-2-8 чС (Н-форма), смывали целевой продукт со смолы метанольным раствором водного аммиака (35 об.%). Получали 4,67 г осадка.

После перекристаллизации из смеси метанол-этилацетат (30/70 об.%, соответственно), полученный остаток обрабатывали смесью дистиллированной воды и пропанола-2 в объемном соотношении 24/1 при температуре в пределах 40-50°C в течение 1,5 ч, охлаждали до 20-25°C, оставляли отстаиваться в течение суток. Верхний слой декантировали. Из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах от 63 до 67°C и пониженном давлении, получали 3,43 г порошок миглустат аморфный.

Пример 2. Проверка явления электризуемости аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита.

Для проверки электризуемости аморфной формы миглустата, полученного по методу, описанному в примере 1, и кристаллического миглустата были проведены эксперименты по косвенному измерению электростатического заряда в замкнутой контактной системе. Система состояла из полого вертикального цилиндра высотой 250 мм и диаметром 20 мм из нержавеющей стали с конической воронкой в верхней части цилиндра. В раструб воронки был встроен рассекатель потока сыпучего вещества. Рассекатель направляет падающий поток к внутренней пристенной области цилиндра, создавая эффект стекания вещества по поверхности цилиндра. Навеску 1 г вещества пропускали через коническую воронку и определяли количество вещества, достигшего основания цилиндра через 15 мин. Для обеих форм использовали вещества с близкими гравиметрическими плотностями: порядка 0,4 г/см³. По результатам, полученным по трем сериям из трех измерений, средняя масса, оставшаяся на внутренней поверхности цилиндра, составила 0,03 и 0,07 мас.% для аморфной и кристаллической форм, соответственно. При ссыпании, вещество электризуется и удерживается на контактной поверхности за счет приобретенного электростатического заряда. Величина массы осевшей кристаллической формы в 2 с лишним раза больше, чем масса аморфной формы. Это свидетельствует о значительно меньшей электризуемости аморфной формы миглустата.

Пример 3. Фармацевтическая композиция. Для приготовления 10000,00 г известной композиции, включающей в себя в качестве действующего вещества аморфную безводную форму N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита и вспомогательные вещества в соотношении (мас.%).

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

Пример 4. Получение готовой смеси для изготовления готового лекарственного средства на основе фармацевтической композиции.

В планетарный смеситель загружали предварительно просеянную аморфную форму N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита (67,2 мас.%). В этот же смеситель просеивали карбоксиметил крахмал натрия (3,72 мас.%) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Отдельно готовили раствор повидона К-30 (2,98 мас.%) в 99% этиловом спирте, взятым в количестве 10 мас.% от общего количества приготавливаемой фармацевтической композиции. Полученный раствор медленно прибавляли к сухой смеси порошков и перемешивали 10 мин. Полученный гранулят перекачивают через сито. Образовавшиеся гранулы сушат на воздухе до остаточного содержания этилового спирта менее 0,5 мас.% и вновь пропускали через сито. К полученным гранулам добавляли просеянный на сетчатом фильтре стеарат магния (0,56 мас.%) и смесь перемешивали 3 мин с получением готовой смеси для изготовления готового лекарственного средства.

Пример 5. Результаты исследования биоэквивалентности препарата, изготовленного на основе фар-

мацевтической композиции по примеру 3, и препарата Завеска® (препарат сравнения), капсулы, 100 мг (Актелион Фармасьютикалз Лтд., Швейцария).

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

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

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

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

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

Были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры:

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

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

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

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

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

Cl - общий клиренс;

MRT - среднее время пребывания в организме молекулы лекарственного вещества;

V_d - стационарный объем распределения лекарственного вещества;

K_{el} - константа скорости элиминации лекарственного вещества;

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

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

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

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

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

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

Таблица 2

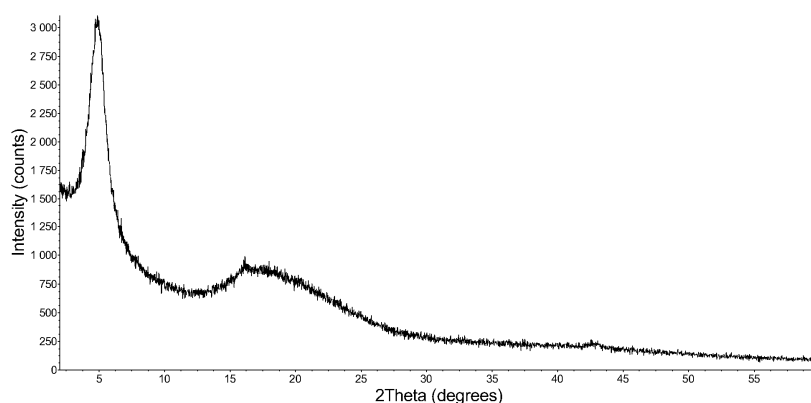
Результаты анализа биоэквивалентности препаратов

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

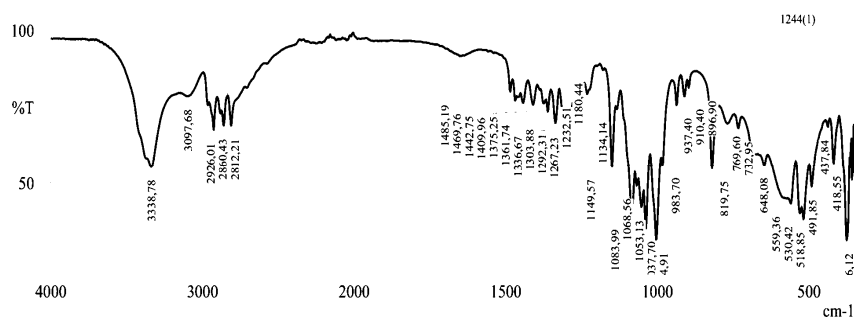
На основании полученных данных, учитывая, что 90%-ные доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} исследуемый препарат/препарат сравнения не выходят за установленные пределы, сравниваемые препараты являются биоэквивалентными. Таким образом, заявляемое изобретение позволяет получить новую аморфную форму N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита, не способную накапливать статическое электричество.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения аморфной формы N-бутил-1,5-дидезокси-1,5-имино-D-глюцита через прямое алкилирование, в ходе которого в реактор загружают диметилформамид и (2R,3R,4R,5S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол, после чего в суспензию последовательно добавляют карбонат калия безводного и 1-бутилбромид, затем реакционную массу перемешивают, охлаждают и фильтруют, при этом осадок на фильтре промывают диметилформамидом, после чего объединяют маточный и промывные растворы, а затем удаляют диметилформамид, полученную массу нагревают в смеси метанол-этилацетат до образования оформленного осадка неорганических солей, затем суспензию фильтруют в нагретом состоянии, после чего маточный раствор выдерживают при температуре в пределах 0-5°C и отфильтровывают осадок, затем маточный раствор пропускают через слой ионообменной смолы КУ-2-8 чС (Н-форма), смывают целевой продукт со смолы метанольным раствором водного аммиака и получают осадок, после перекристаллизации из смеси метанол-этилацетат полученный осадок обрабатывают смесью дистиллированной воды и пропанола-2 при температуре в пределах 40-50°C, после чего охлаждают до температуры в пределах 20-25°C и оставляют отстаиваться на сутки, затем декантируют верхний слой, а из нижнего после выпаривания и сушки в течение суток при температуре в пределах 63-67°C и пониженном давлении получают порошок миглустат аморфный.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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