



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104517

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 11694	(72) Винахідник(и):	Ліпольд Бернд (DE), Розенблатт Карін (DE), Хеліг Петер (DE), Гокхале Раджив (US), Прасад Ліна (US), Міллер Джонатан (US), Шмітт Ерік А. (US), Морріс Джон Б. (US)
(22) Дата подання заявки:	08.03.2011	(73) Власник(и):	ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, 100 Abbott Park Road, 032G/AP6A-1, Abbott Park, IL 60064-6008, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2014	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/339,964	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/144608 A1, 10.06.2010 US 2010/168384 A1, 01.07.2010 US 2009/269305 A1, 29.10.2009 US 2004/229776 A1, 18.11.2004 US 2003/195228 A1, 16.10.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.03.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.01.2013, Бюл.№ 1		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2014, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/027511, 08.03.2011		

(54) ТВЕРДА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО Є КОРИСНОЮ В ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЇ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С, ТА СПОСОБИ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід характеризує тверду композицію, що містить аморфну сполуку I з активністю проти вірусу гепатиту С. Тверда дисперсія за даним винаходом містить також фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Сполука I може бути введена до складу аморфної твердої дисперсії, яка містить фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

UA 104517 C2

Споріднені заявки

Дана заявка претендує на пріоритет патентної заявки, що знаходиться на розгляді США 61/339964, поданої 10 березня 2010 р., зміст якої введений даним посиланням у всій її повноті.

Угода про спільну дослідницьку роботу

5 Винаходи, описані в цій заявці, були зроблені в або від особи Abbott Laboratories і Enanta Pharmaceuticals, Inc., які є сторонами угоди про спільну науково-дослідну роботу, яка діяла до дати і на дату, коли був зроблений винахід, і такі винаходи були виконані в результаті діяльності, зробленої в рамках угоди про спільну науково-дослідну роботу.

Галузь техніки

10 Даний винахід стосується твердих композицій, що містять сполуку з активністю проти вірусу гепатиту С (анти-HCV сполука) і способів їх застосування при лікуванні HCV-інфекцій.

Передумови створення винаходу

15 Вірус гепатиту С (HCV) є РНК-вірусом, що належить до роду *Hepacivirus* в сімействі *Flaviviridae*. Оточений оболонкою віріон HCV містить позитивно полярний геном РНК, що кодує загальновідомі вірусоспецифічні білки в одній безперервній відкритій рамці зчитування. Відкрита рамка зчитування включає приблизно 9500 нуклеотидів і кодує одиночний великий поліпротеїн з приблизно 3000 амінокислот. Поліпротеїн містить білки ядра E1 і E2, мембранно-зв'язаний білок p7 і неструктурні білки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A і NS5B.

20 Інфекція HCV пов'язана з прогресуючою патологією печінки, що включає цироз і епітеліому печінки. Хронічний гепатит С можна лікувати пегінтерфероном-альфа в сполученні з рибавірином. Зберігаються суттєві обмеження ефективності і переносимості, оскільки багато пацієнтів страждають на побічні ефекти, і видалення вірусу з організму часто є недостатнім. Тому є потреба в нових ліках для лікування HCV-інфекції.

Суть винаходу

25 Даний винахід характеризує тверді композиції, що містять (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a, 14,14a, 15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло[1,2-a][1,4]діазацис-пентадецин-14a-карбоксамід (далі тут "сполука I") або його фармацевтично прийнятну сіль. Сполука I є потужним інгібітором HCV. Тверді композиції за винаходом містять 30 (1) сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) в аморфній формі, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

У одному аспекті даний винахід характеризує тверду композицію, що містить тверду дисперсію, де тверда дисперсія містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) в 35 аморфній формі і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і де тверда композиція додатково містить фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Поверхнево-активна речовина може бути, без обмеження, або введена в тверду дисперсію, або окремо об'єднана або змішана з твердою дисперсією. Переважно гідрофільний полімер має $T_{\text{склування}}$ щонайменше 50 °C. Більш переважно гідрофільний полімер має $T_{\text{склування}}$ щонайменше 80 °C. 40 Надто переважно гідрофільний полімер має $T_{\text{склування}}$ щонайменше 100 °C. Крім того переважно поверхнево-активна речовина має значення ГЛБ щонайменше 10. Можуть бути також використані гідрофільні полімери з $T_{\text{склування}}$ щонайменше 25 °C.

У одному здійсненні даного аспекту винаходу гідрофільний полімер вибирають з гомополімеру N-вініллактаму, співполімеру N-вініллактаму, складного ефіру целюлози, простого 45 ефіру целюлози, поліалкіленоксиду, поліакрилату, поліметакрилату, поліакриламід, полівінілового спирту, полімеру вінілацетату, олігосахариду або полісахариду. Необмежувальні приклади прийнятних гідрофільних полімерів включають гомополімер N-вінілпіролідону, співполімер N-вінілпіролідону, співполімер N-вінілпіролідону і вінілацетату, співполімер N-вінілпіролідону і вінілпропіонату, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, етилцелюлозу, 50 гідроксіалкілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксіалкілалкілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, фталат целюлози, сукцинат целюлози, ацетатфталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленоксид, поліпропіленоксид, співполімер етиленоксиду і пропіленоксиду, співполімер метакрилова кислота/етилакрилат, співполімер метакрилова 55 кислота/метилметакрилат, співполімер бутилметакрилат/2-диметиламіноетилметакрилат, полі(гідроксіалкілакрилат), полі(гідроксіалкілметакрилат), співполімер вінілацетату і кротонової кислоти, частково гідролізований полівінілацетат, карагенан, галактоманан або ксантанову смолу.

У іншому здійсненні даного аспекту винаходу поверхнево-активну речовину вибирають з 60 поліоксіетиленових похідних рицинової олії, складного ефіру одноосновної жирної кислоти і

поліоксіетиленсорбітану, алкілового ефіру поліоксіетилену, алкіларилового ефіру поліоксіетилену, ефіру жирної кислоти і поліетиленгліколю, моноефіру жирної кислоти і алкіленгліколю, жирнокислотного ефіру сахарози або моноефіру жирної кислоти і сорбітану. Необмежувальні приклади прийнятих поверхнево-активних речовин включають

5 тририциноолеат поліоксіетиленгліцерину або поліоксил 35 рицинової олії ((Cremophor об EL, BASF Corp.) або оксистеарат поліоксіетиленгліцерину, такий як поліетиленгліколь 40 гідрована рицинова олія (Cremophor® RH 40, відомий також як поліоксил 40 гідрована рицинова олія або макрогліцерингідроксистеарат) або поліетиленгліколь 60 гідрована рицинова олія (Cremophor® RH 60), моноефір жирної кислоти поліоксіетиленсорбітану, такий як моноефір

10 жирної кислоти поліоксіетилен(20)сорбітану, наприклад, моноолеат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 80), моностеарат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 60), монопальмітат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 40), або монолаурат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 20), поліоксіетилен(3)лауриловий ефір, поліоксіетилен(5)цетиловий ефір, поліоксіетилен(2)стеариловий ефір, поліоксіетилен(5)стеариловий ефір,

15 поліоксіетилен(2)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(3)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(4)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(3)октилфеніловий ефір, монолаурат ПЕГ-200, дилаурат ПЕГ-200, дилаурат ПЕГ-300, дилаурат ПЕГ-400, дистеарат ПЕГ-300, діолеат ПЕГ-300, монолаурат пропіленгліколю, моностеарат сахарози, дистеарат сахарози, монолаурат сахарози, дилаурат сахарози, монолаурат сорбітану, моноолеат сорбітану, монопальмітат сорбітану або стеарат сорбітану.

У ще одному здійсненні тверда дисперсія є аморфною твердою дисперсією. У ще одному здійсненні тверда дисперсія є аморфною твердою дисперсією, яка містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), гідрофільний полімер і поверхнево-активну речовину. У ще одному здійсненні тверда дисперсія є твердим розчином, що містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) і гідрофільний полімер. У ще одному здійсненні тверда дисперсія є твердим розчином, що містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), гідрофільний полімер і поверхнево-активну речовину.

У ще одному здійсненні даного аспекту винаходу гідрофільним полімером є гомополімер або співполімер N-вінілпіролідону. Переважно гідрофільним полімером є коповідон.

У ще одному здійсненні поверхнево-активною речовиною є лаурат пропіленгліколю (наприклад, лауроґліколь FCC від Gattefosse). Тверда композиція може додатково містити іншу фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, таку як сукцинат D-альфа-токоферилполіетиленгліколю 1000 (TPGS вітамін E).

У ще одному здійсненні поверхнево-активною речовиною є полісорбат. Переважно поверхнево-активною речовиною є полісорбат-80 (Tween 80).

У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, які містять сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), коповідон і поверхнево-активну речовину, вибрану з полісорбату (переважно полісорбат-80), TPGS вітаміну E або комбінації TPGS вітаміну E і лауратпропіленгліколю (наприклад, лауроґліколю FCC).

Тверда композиція за винаходом може додатково містити ритонавір, переважно тверду дисперсію ритонавіру. Ритонавір і сполука I (або її фармацевтично прийнятна сіль) можуть бути введені в одну і ту ж тверду дисперсію або твердий розчин; вони можуть бути також введені в композицію як окремі тверді дисперсії або тверді розчини.

У іншому аспекті даний винахід характеризує способи отримання твердої композиції за даним винаходом. У одному здійсненні спосіб включає висушування розчинника в рідкому розчині, де вказаний розчин містить (1) сполуку I або її фармацевтично прийнятну сіль; (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер; і, необов'язково, (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Процес сушіння може бути проведений з використанням будь-яких прийнятих методів випаровування розчинника, що включають, але

50 не обмежуються цим, методи розпилювального сушіння.

У іншому здійсненні спосіб включає отвердження розплаву, де вказаний розплав містить: (1) сполуку I або її фармацевтично прийнятну сіль; (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер; і, необов'язково, (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

Тверда композиція за винаходом може також містити інші добавки або інгредієнти, такі як барвники, ароматизатори, лубриканти або консерванти. Тверда композиція за винаходом може бути приготована в будь-яких прийнятих лікарських формах, таких як капсула, драже, гранула, порошок або таблетка.

Тверда композиція за винаходом може додатково містити інший анти-HCV агент, наприклад, агент, вибраний з інгібіторів гелікази HCV, інгібіторів полімерази HCV, інгібіторів протеази HCV,

інгібіторів NS5A HCV, інгібіторів CD81, інгібіторів циклофіліну або інгібіторів сайту внутрішньої посадки рибосоми (IRES).

Даний винахід далі характеризує способи застосування твердої композиції за даним винаходом для лікування інфекції HCV. Способи включають введення потребуючому цього пацієнту твердої композиції за даним винаходом, завдяки чому знижується рівень вірусу HCV в крові і тканинах пацієнта.

Інші характерні ознаки, цілі і переваги даного винаходу очевидні з докладного опису, який йде далі. Повинно бути зрозуміло, однак, що докладний опис, хоча і показує переважні здійснення винаходу, даний тільки для ілюстрації, а не для обмеження. Різні зміни і модифікації в межах сфери даного винаходу повинні стати очевидні для фахівців з даного опису.

Докладний опис винаходу

Даний винахід характеризує тверду композицію, що містить аморфну сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Сполука I має низьку розчинність у воді, і її поглинання *in vivo*, як очікується, буде обмежене швидкістю розчинення. Введення в рецептуру сполуки I в аморфній формі може підвищити властиву лікарській сполуці розчинність і швидкість розчинення, тим самим поліпшуючи біодоступність сполуки. Тверда композиція за винаходом може також містити ритонавір. Ритонавір є потужним інгібітором ферменту цитохром P450 3A4 (CYP3A4), і вважається, що CYP3A4 залучений до метаболізму сполуки I. Тому спільне введення сполуки I з ритонавіром може зменшити метаболізм сполуки I, тим самим поліпшуючи біодоступність сполуки I.

Необмежувальним шляхом утворення аморфної форми сполуки I або комбінації сполуки I і ритонавіру є шлях через утворення твердих дисперсій з полімерним носієм. Присутність гідрофільного полімеру (гідрофільних полімерів) і поверхнево-активної речовини (поверхнево-активних речовин), а також дисперговані сполуки I в аморфній формі в матриці, що містить полімер (полімери), може значно поліпшити швидкість розчинення погано розчинної сполуки I. В багатьох випадках рецептура твердої дисперсії може також ефективно зберегти сполуку I в її перенасиченому стані, роблячи можливим краще поглинання.

Термін "тверда дисперсія", як він використаний тут, визначає систему в твердому стані (на відміну від рідкого або газоподібного стану), що містить щонайменше два компоненти, в якій один компонент диспергований в іншому компоненті або в інших компонентах. Наприклад, активний інгредієнт або комбінація активних інгредієнтів може бути диспергована в матриці, що складається з фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру (гідрофільних полімерів) і фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини (поверхнево-активних речовин). Термін "тверда дисперсія" охоплює системи, що мають дрібні частинки однієї фази, дисперговані в іншій фазі. Ці частинки часто є меншими, ніж 400 нм по розміру, такими, як меншими по розміру ніж 100, 10 або 1 нм. Коли тверда дисперсія компонентів є такою, що система є хімічно і фізично однорідною або гомогенною або складається з однієї фази (як визначається в термодинаміці), таку тверду дисперсію називають "твердим розчином". Склоподібний розчин є твердим розчином, в якому розчинена речовина розчинена в склоподібному розчиннику.

Термін "AUC_∞" стосується площі під кривою концентрація в плазму-час (AUC-area under curve), екстрапольованої до нескінченності.

Терміни "масовий процент" або "процент по масі", або "% мас." позначають масу індивідуального компонента в композиції або суміші, як процент від маси композиції або суміші.

У одному аспекті даний винахід характеризує тверду композицію, що містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) в аморфній формі, фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Сполуку I (або її сіль) і полімер вводять до складу твердої дисперсії. Поверхнево-активна речовина може бути також введена до складу тієї ж твердої дисперсії, або ж поверхнево-активна речовина може бути окремо з'єднана або змішана з твердою дисперсією.

У одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить аморфну тверду дисперсію, яка містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. У іншому здійсненні тверда композиція за винаходом містить твердий розчин, який містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить твердий розчин, який містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить склоподібний розчин, який містить сполуку I (або її

фармацевтично прийнятну сіль) і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. У наступному здійсненні тверда композиція за винаходом містить склоподібний розчин, який містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

5 Тверда композиція за винаходом може додатково містити тверду дисперсію ритонавіру. Переважно тверда композиція містить твердий розчин ритонавіру. Більш переважно тверда композиція містить склоподібний розчин ритонавіру. Сполука I (або її фармацевтично прийнятна сіль) і ритонавір можуть бути введені до складу одних і тих же твердої дисперсії або твердого розчину. Вони також можуть бути введені в окремі тверді дисперсії або тверді розчини, які

10 можуть бути потім об'єднані або змішані, щоб утворити тверду композицію за даним винаходом. У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить аморфну тверду дисперсію, яка містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), ритонавір і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. У іншому здійсненні тверда композиція за винаходом містить аморфну тверду дисперсію, яка містить сполуку I (або її фармацевтично

15 прийнятну сіль), ритонавір, фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить твердий розчин, який містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), ритонавір і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить твердий розчин, який містить сполуку I (або її

20 фармацевтично прийнятну сіль), ритонавір, фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить першу аморфну тверду дисперсію, яка містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і другу аморфну тверду дисперсію, що містить ритонавір. У

25 іншому здійсненні тверда композиція за винаходом містить першу аморфну тверду дисперсію, яка містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, і другу аморфну тверду дисперсію, що містить ритонавір. У ще одному здійсненні тверда композиція за винаходом містить перший твердий розчин, який містить сполуку I (або її фармацевтично

30 прийнятну сіль) і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і другий твердий розчин, що містить ритонавір. У іншому здійсненні тверда композиція за винаходом містить перший твердий розчин, який містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, і другий твердий розчин, що містить ритонавір.

35 Переважно тверда дисперсія або твердий розчин, які містять ритонавір, містять також фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, щоб поліпшити розчинення і/або біозасвоюваність ритонавіру.

Масове відношення сполуки I до ритонавіру в твердій композиції за винаходом може лежати без обмеження в інтервалі від 1:1 до 5:1. Переважно масове відношення сполуки I до

40 ритонавіру становить 2:1, 3:1 або 4:1.

Тверда композиція за винаходом може містити, наприклад, від 1 до 50 % мас. сполуки I. Наприклад, тверда композиція за винаходом може містити від 5 до 30 % мас. сполуки I. Переважно тверда композиція за винаходом містить від 10 до 25 % мас. сполуки I.

Тверда дисперсія за винаходом може містити щонайменше 30 % мас. фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації таких гідрофільних полімерів. Переважно

45 тверда дисперсія містить щонайменше 40 % мас. фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації таких гідрофільних полімерів. Більш переважно тверда дисперсія за винаходом містить щонайменше 50 % (включаючи, наприклад, щонайменше 60 %, 70 % або 80 %) мас. фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації таких

50 гідрофільних полімерів. Тверда дисперсія за винаходом може містити щонайменше 1 % мас. фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації таких поверхнево-активних речовин. Переважно тверда дисперсія за винаходом містить щонайменше 2 % мас. фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації таких поверхнево-активних речовин. Більш переважно тверда дисперсія за винаходом містить від 4 до 20 % мас.

55 поверхнево-активної речовини (поверхнево-активних речовин), так, як від 5 % до 10 % мас. поверхнево-активної речовини (поверхнево-активних речовин).

У одному здійсненні тверда дисперсія за винаходом містить щонайменше 30 % мас. фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації таких полімерів і щонайменше 1 % мас. фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або

60 комбінації таких поверхнево-активних речовин. У іншому здійсненні тверда дисперсія за

винаходом містить щонайменше 50 % мас. фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації таких полімерів і від 2 % до 20 % мас. фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації таких поверхнево-активних речовин. У ще одному здійсненні тверда дисперсія за винаходом містить від 50 % до 90 % мас. фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації таких полімерів і від 3 % до 15 % мас. фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації таких поверхнево-активних речовин. У ще одному здійсненні тверда дисперсія за винаходом містить від 60 % до 80 % мас. фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації таких полімерів і від 5 % до 10 % мас. фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації таких поверхнево-активних речовин.

Переважаю гідрофільний полімер, що застосовується в даному винаході, має $T_{\text{склування}}$ щонайменше 50 °C, більш переважно щонайменше 60 °C і найбільш переважно щонайменше 80 °C, включаючи, але не будучи обмеженим цим, температуру від 80 °C до 180 °C або від 100 °C до 150 °C. Способи визначення $T_{\text{склування}}$ органічних полімерів описані в Introduction to Physical Polymer Science (2nd Edition by L.H.Sperling, published by John Wiley & Sons, Inc., 1992). Значення $T_{\text{склування}}$ може бути розраховане як зважена сума величин $T_{\text{склування}}$ для гомополімерів, які походять з кожного з індивідуальних мономерів, тобто температура склування полімеру $T_{\text{склування}} = \sum W_i \times X_i$, де W_i є масовий процент мономера і в органічному полімері і X_i є величина $T_{\text{склування}}$ для гомополімеру, отриманого з мономера і. Значення $T_{\text{склування}}$ для гомополімерів можуть бути взяті в Polymer Handbook (2nd Edition, by J.Brandrup and E.H.Immergut, Editors, published by John Wiley & Sons, Inc., 1975). Гідрофільні полімери з $T_{\text{склування}}$, яка описана вище, можуть зробити можливим отримання твердих дисперсій, які є механічно стабільними і в звичайних температурних інтервалах досить теплостійкими, так що тверді дисперсії можуть бути використані як лікарські форми без додаткової переробки або бути спресовані в таблетки лише з невеликою кількістю допоміжних речовин для таблетування. Можуть бути також використані гідрофільні полімери, що мають $T_{\text{склування}}$ нижчу ніж 50 °C.

Переважаю гідрофільні полімери, що застосовуються в даному винаході, є водорозчинними. Тверда композиція за даним винаходом може також містити погано розчинний у воді полімер або нерозчинний у воді полімер або полімери, такий як зшиті полімери. Гідрофільний полімер, включений в тверду композицію за даним винаходом, переважно має уявну в'язкість, коли він розчинений при 20 °C у водному розчині при 2 % мас./про., від 1 до 5000 мПа•с, більш переважно від 1 до 700 мПа•с і найбільш переважно від 5 до 100 мПа•с.

Гідрофільні полімери, придатні для використання в твердій композиції за винаходом, містять, але не обмежуються цим, гомополімери або співполімери N-вініллактаму, такі як гомополімери або співполімери N-вінілпіролідону (наприклад, полівінілпіролідон (ПВП) або співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату або вінілпропіонату); складні або прості ефіри целюлози, такі як алкілцелюлози (наприклад, метилцелюлоза або етилцелюлоза), гідроксіалкілцелюлози (наприклад, гідроксипропілцелюлоза), гідроксіалкілалкілцелюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), і фталати або сукцинати целюлози (наприклад, ацетатфталат целюлози, і фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози або ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози); високомолекулярні поліалкіленокси, такі як поліетиленоксид, поліпропіленоксид і співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду; поліакрилати або поліметакрилати, такі як співполімери метакрилової кислоти/етилакрилат, співполімери метакрилової кислоти/метилметакрилат, співполімери бутилметакрилат/2-диметиламіноетилметакрилат, полі(гідроксіалкілакрилати) і полі(гідроксіалкілметакрилати); поліакриламід; полімери вінілацетату, такі як співполімери вінілацетату і кротонової кислоти і частково гідролізований полівінілацетат (що називається також частково омиленим полівініловим спиртом); полівініловий спирт; оліго- або полісахариди, такі як карагенани, галактоманани і ксантанова смола; полі(гідроксіалкілакрилати); полі(гідроксіалкілметакрилати); співполімери метилметакрилату і акрилової кислоти; поліетиленгліколі (ПЕГ) або будь-які їх суміші.

Необмежувальні приклади переважних гідрофільних полімерів для винаходу включають полівінілпіролідон (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, ацетатсукцинат HPMC (HPMC-AS) LF, HPMC-AS MF, HPMC-AS HF, HPMC-AS LG, HPMC-AS MG, HPMC-AS HG, фталат HPMC (HPMC-P) 50, HPMC-P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, коповідон, (співполімер вінілпіролідон-вінілацетат 60/40), полівінілацетат, співполімер метакрилат/метакрилової кислоти (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, поліетиленгліколь (ПЕГ) 400, ПЕГ 600, ПЕГ 1450, ПЕГ 3350, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, поллоксамер 124, поллоксамер 188, поллоксамер 237, поллоксамер 338 і поллоксамер 407.

З них переважними є гомополімери і співполімери N-вінілпіролідону, такі як співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату. Необмежувальним прикладом переважного полімеру є співполімер 60 % мас. N-вінілпіролідону і 40 % мас. вінілацетату. Інші переважні полімери включають, без обмеження, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC, відому також як гіпромелоза в USP), таку як гідроксипропілметилцелюлоза сорту E5 (HPMC E5), і ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMC-AS).

Фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина, що застосовується в даному винаході, переважно є неіонною поверхнево-активною речовиною. Більш переважно тверда композиція за даним винаходом містить фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, що має величину ГЛБ щонайменше 10. Тверда композиція за даним винаходом також може містити суміш фармацевтично прийнятних поверхнево-активних речовин з щонайменше однією поверхнево-активною речовиною, що має величину ГЛБ не меншу ніж 10, і щонайменше однією іншою поверхнево-активною речовиною, що має величину ГЛБ нижчу ніж 10. У одному прикладі кожна поверхнево-активна речовина, включена в тверду композицію за винаходом, має величину ГЛБ щонайменше 10. У іншому прикладі кожна поверхнево-активна речовина, включена в тверду композицію за винаходом, має величину ГЛБ нижчу ніж 10. У ще одному прикладі тверда композиція за даним винаходом містить щонайменше дві фармацевтично прийнятні поверхнево-активних речовини, одну, що має величину ГЛБ щонайменше 10, і іншу, що має величину ГЛБ нижчу ніж 10. Система ГЛБ (Fiedler, H.B., Encyclopedia of Excipients, 5th Edition, Aulendorf; ECV-Editio-Cantor Verlag (2002)) приписує чисельні значення поверхнево-активним речовинам з ліпофільними речовинами, що набувають нижчих значень ГЛБ, і гідрофільними речовинами, що набувають вищих значень ГЛБ.

Необмежувальні приклади фармацевтично прийнятних поверхнево-активних речовин, які є придатними для даного винаходу, включають поліоксіетиленовані похідні рицинової олії, наприклад, поліоксіетиленгліцерилтририциноолеат або поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor® EL, BASF Corp.), або поліоксіетиленгліцерилостеарат, такий як поліетиленгліколь 40 гідрована рицинова олія (Cremophor® RH 40, відомий також як поліоксил 40 гідрована рицинова олія або макрогліцерилгідроксистеарат), або поліетиленгліколь 60 гідрована рицинова олія (Cremophor® RH 60); або моноефір жирної кислоти поліоксіетиленсорбітану, такий як моноефір жирної кислоти поліоксіетилен(20)сорбітану, наприклад, моноолеат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 80), моностеарат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 60), монопальмітат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 40), монолаурат поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 20). Інші необмежувальні приклади прийнятних поверхнево-активних речовин включають прості алкілові ефіри поліоксіетилену, наприклад, лауриловий ефір поліоксіетилену(3), цетиловий ефір поліоксіетилену(5), стеариловий ефір поліоксіетилену(2), стеариловий ефір поліоксіетилену(5); алкіларілові ефір поліоксіетилену, наприклад, нонілфеніловий ефір поліоксіетилену(2), нонілфеніловий ефір поліоксіетилену(3), нонілфеніловий ефір поліоксіетилену(4), октилфеніловий ефір поліоксіетилену(3); жирнокислотний ефір поліетиленгліколю, наприклад, монолаурат ПЕГ-200, дилаурат ПЕГ-200, дилаурат ПЕГ-300, дилаурат ПЕГ-400, дистеарат ПЕГ-300, діолеат ПЕГ-300; моноефіри жирної кислоти і алкіленгліколю, наприклад, монолаурат пропіленгліколю (Lauroglycolo); жирнокислотний ефір сахарози, наприклад, моностеарат сахарози, дистеарат сахарози, монолаурат сахарози, дилаурат сахарози; моноефіри жирної кислоти і сорбітану, такі як монолаурат сорбітану (Spano 20), моноолеат сорбітану, монопальмітат сорбітану (Spano 40), або стеарат сорбітану. Інші прийнятні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються цим, блок-співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду, відомі також як блок-співполімери поліоксіетиленполіоксипропілен або поліоксіетиленполіпропіленгліколь, такі як Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388 або Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.). Як описано вище, в твердих композиціях за даним винаходом можуть бути використані суміші поверхнево-активних речовин.

Необмежувальні приклади переважних поверхнево-активних речовин для винаходу включають полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D- α -токоферилсукцинат поліетиленгліколю 1000 (вітамін E TPGS), лаурат пропіленгліколю, лаурилсульфат натрію і монолаурат сорбітану.

У одному здійсненні тверда композиція за даним винаходом містить аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, який містить сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. Тверда композиція також містить фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, яку переважно вводять до складу аморфної твердої дисперсії або в твердий розчин. Гідрофільний полімер може бути вибраний, наприклад, з групи, що складається з гомополімеру N-вініллактаму, співполімеру N-

вініллактаму, складного ефіру целюлози, простого ефіру целюлози, поліалкіленоксиду, поліакрилату, поліметакрилату, поліакриламід, полівінілового спирту, полімеру вінілацетату, олігосахариду і полісахариду. Як необмежувальний приклад гідрофільний полімер вибраний з групи, що складається з гомополімеру N-вінілпіролідону, співполімеру N-вінілпіролідону, співполімеру N-вінілпіролідону і вінілацетату, співполімеру N-вінілпіролідону і вінілпропіонату, полівінілпіролідону, метилцелюлози, етилцелюлози, гідроксіалкілцелюлоз, гідроксипропілцелюлози, гідроксіалкілалкілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, фталату целюлози, сукцинату целюлози, ацетатфталату целюлози, фталату гідроксипропілметилцелюлози, сукцинату гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинату гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленоксиду, поліпропіленоксиду, співполімеру етиленоксиду і пропіленоксиду, співполімеру метакрилової кислоти/етилакрилат, співполімеру метакрилової кислоти/метилметакрилат, співполімеру бутилметакрилат/2-диметиламіноетилметакрилат, полі(гідроксіалкілакрилату), полі(гідроксіалкілметакрилату), співполімеру вінілацетату і кротонової кислоти, частково гідролізованого вінілацетату, карагенану, галактоманану і ксантанової смоли. Переважно гідрофільний полімер вибирають з полівінілпіролідону (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, ацетатсукцинату HPMC (HPMC-AS) LF, HPMC-AS MF, HPMC-AS HF, HPMC-AS LG, HPMC-AS MG, HPMC-AS HG, фталату HPMC (HPMC-P) 50, HPMC-P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, коповідону (співполімеру вінілпіролідон-вінілацетат 60/40), полівінілацетату, співполімеру метакрилат/метакрилової кислоти (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, поліетиленгліколю (ПЕГ) 400, ПЕГ 600, ПЕГ 1450, ПЕГ 3350, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, полуксамеру 124, полуксамеру 188, полуксамеру 237, полуксамеру 338 або полуксамеру 407. Більш переважно гідрофільний полімер вибирають з гомополімерів вінілпіролідону (наприклад, ПВП з величиною Fikentscher K від 12 до 100 або ПВП з величиною Fikentscher K від 17 до 30) або співполімерів з 30-70 % мас. N-вінілпіролідону (ВП) і 70-30 % мас. вінілацетату (ВА) (наприклад, співполімеру з 60 % мас. ВП і 40 % мас. ВА). Поверхнево-активна речовина може бути вибрана, наприклад, з групи, що складається з поліоксіетиленгліцерилтририцинолеату або поліоксил 35 рицинової олії (Cremophor® EL, BASF Corp.), або поліоксіетиленгліцерилостеарату, моноефіру жирної кислоти поліоксіетиленсорбітану, простих алкілових ефірів поліоксіетилену, алкіларілових ефірів поліоксіетилену, жирнокислотних ефірів поліетиленгліколю, моноефірів жирної кислоти і алкіленгліколю, жирнокислотного ефіру сахарози і моноефірів жирної кислоти і сорбітану. Як необмежувальний приклад поверхнево-активну речовину вибирають з групи, що складається з поліетиленгліколю 40 гідрованої рицинової олії (Cremophor® RH 40, відомого також як поліоксил 40 гідрована рицинова олія або макрогліцерилгідроксистеарат), поліетиленгліколю 60 гідрованого рицинової олії (Cremophor® RH 60), моноефіру жирної кислоти поліоксіетилен(20)сорбітану (наприклад, моноолеату поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 80), моностеарату поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 60), моноальмітату поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 40), монолаурату поліоксіетилен(20)сорбітану (Tween® 20)), лаурилового ефіру поліоксіетилену(3), цетилового ефіру поліоксіетилену(5), стеарилового ефіру поліоксіетилену(2), стеарилового ефіру поліоксіетилену(5), нонілфенілового ефіру поліоксіетилену(2), нонілфенілового ефіру поліоксіетилену(3), нонілфенілового ефіру поліоксіетилену(4), октилфенілового ефіру поліоксіетилену(3), монолаурату ПЕГ-200, дилаурату ПЕГ-200, дилаурату ПЕГ-300, дилаурату ПЕГ-400, дистеарату ПЕГ-300, діолеату ПЕГ-300, монолаурату пропіленгліколю, моностеарату сахарози, дистеарату сахарози, монолаурату сахарози, дилаурату сахарози, монолаурату сорбітану, моноолеату сорбітану, моноальмітату сорбітану або стеарату сорбітану. Переважно поверхнево-активну речовину вибирають з полісорбату 20, полісорбату 40, полісорбату 60, полісорбату 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-α-токоферилсукцинату поліетиленгліколю 1000 (вітамін E TPGS), лаурату пропіленгліколю, лаурилсульфату натрію або монолаурату сорбітану. Більш переважно поверхнево-активну речовину вибирають з групи Tween (наприклад, Tween 80, 60, 40 або 20) або D-α-токоферилсукцинату поліетиленгліколю 1000. Тверда композиція може також містити аморфну тверду дисперсію або твердий розчин ритонавіру, і переважно ритонавір і сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) вводять до складу одних і тих же твердої дисперсії або твердого розчину.

У іншому здійсненні тверда композиція за даним винаходом містить аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, які містять сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) і гомополімер або співполімер N-вінілпіролідону (наприклад, коповідон). Тверда композиція також містить фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину (наприклад, вітамін E TPGS

або полісорбат, такий як полісорбат 80), де поверхнево-активну речовину переважно вводять до складу одних і тих же аморфної твердої дисперсії або твердого розчину. Тверда композиція може також містити аморфну тверду дисперсію або твердий розчин ритонавіру, і, переважно, ритонавір і сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) вводять до складу одних і тих же аморфної твердої дисперсії або твердого розчину.

У ще одному здійсненні тверда композиція за даним винаходом містить аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, які містять сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль), коповідон і фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, вибрану з вітаміну E TPGS або полісорбату (наприклад, полісорбату 80). Аморфна тверда дисперсія або твердий розчин можуть також містити іншу фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, таку як лаурат пропіленгліколю (наприклад, лауроґліколь FCC). Тверда композиція може містити аморфну тверду дисперсію або твердий розчин ритонавіру, і, переважно, ритонавір і сполуку I (або її фармацевтично прийнятну сіль) вводять до складу одних і тих же аморфної твердої дисперсії або твердого розчину.

Тверда дисперсія, що застосовується в даному винаході, переважно містить одну фазу або складається з однієї фази (визначеної в термодинаміці), в якій терапевтичний агент (наприклад, сполука I і/або ритонавір) і фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер дисперговані молекулярно. У таких випадках термічний аналіз твердої дисперсії з використанням диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) звичайно показує тільки одну єдину $T_{\text{склування}}$, і тверда дисперсія не містить ніякої кристалічної сполуки I, що виявляється, або ритонавіру по вимірюваннях рентгенівською порошковою дифракційною спектроскопією.

Сполука I може бути отримана згідно з методиками, описаними в патентній заявці США 12/584716, поданій 10 вересня 2009 р. Дициклогексиламінова сіль Вос-2(S)-амінонон-8-оєвої кислоти може бути суспендована в ізопропілацетаті, декілька разів промита водним розчином лимонної кислоти і потім один раз водою. Промитий продукт, концентрований і потім знову розведений в ізопропілацетаті, може бути введений в реакцію з HCl, щоб отримати HCl сіль 2(S)-амінонон-8-оєвої кислоти. 5-Метил-2-піразинкарбонова кислота, N, N'-дисукцинімідилкарбонат і N, N-диметиламінопіридин можуть бути розчинені в N-метил-2-піролідоні (NMP) і перемішані. Послідовно додають HCl сіль 2(S)-амінонон-8-оєвої кислоти, потім триетиламін і перемішують, щоб отримати (S)-2-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-еноєву кислоту, яка може бути викристалізована додаванням HCl і потім води. (2S, 4R)-N-Вос-4-гідроксипролін може бути введений в реакцію з 6-хлорфенантридином в NMP в присутності трет-бутоксиду натрію, щоб отримати (2S, 4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідін-2-карбонову кислоту. Потім можуть бути додані метил-трет-бутиловий ефір (MTBE) і вода. Водний шар відділяють, промивають і потім додають HCl, після чого проводять екстракцію MTBE. Екстрагований продукт може бути змішаний з діізопропілетиламіном (DIPEA) і HATU (CAS № 148893-10-1) і потім введений в реакцію з тозилатною сіллю (1R, 2S)-етил-1-аміно-2-вінілциклопропанкарбоксилату в диметилформаміді (DMF) і толуолі. Реакція дає (2S, 4R)-трет-бутил-2-((1R, 2S)-1-(етоксикарбоніл)-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідін-1-карбоксилат, який може бути екстрагований MTBE і промитий HCl, і далі екстрагований, промитий, висушений і розчинений в 2-пропанолі.

HCl може бути додана до розчину 2-пропанолу, щоб отримати (1R, 2S)-етил-1-((2S, 4R)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідін-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, який може бути викристалізований нейтралізацією NaOH. (1R, 2S)-етил-1-((2S, 4R)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідін-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, (S)-2-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-еноєва кислота, N-гідрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоксимід і N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид можуть бути змішані і перемішані в DMF з подальшим додаванням N, N-диметилетилендіаміну. Реакція дає (1R, 2S)-етил-1-((2S, 4R)-1-((S)-2-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-еноїл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідін-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, який може бути розчинений в ізопропілацетаті і екстрагований водної H_3PO_4 і потім екстрагований водним K_2HPO_4 . Продукт може бути введений в реакцію з ди-трет-бутилдикарбонатом в присутності диметиламінопіридину з подальшою екстракцією сумішшю розчину лимонної кислоти і розчину хлориду натрію, щоб отримати (1R, 2S)-етил-1-((2S, 4R)-N-(трет-бутоксикарбоніл)-1-((S)-2-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)нон-8-еноїл)-4-(фенантридин-6-ілокси)піролідін-2-карбоксамідо)-2-вінілциклопропанкарбоксилат, який може бути підданий реакції обміну із закриванням кільця в присутності Zhan Catalyst-1B (Zannan Pharma Ltd., Шанхай, Китай) в толуолі, щоб отримати (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-15-трет-бутил-14a-етил-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a, 14,14a, 16,16a-тетрадекагідроциклопропа[e]піроло[1,2-

а)[1,4]діазациклопентадецин-14а, 15(1H)-дикарбоксилат. Каталізатор після реакції може бути погашений імідазолом.

Продукт із замкненим кільцем в толуолі може бути підданий заміні розчинника на ацетонітрил з подальшим додаванням хлористого водню в діоксані і нагріванням для того, щоб отримати (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-етил-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а, 14,14а, 15,16,16а-гексагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксилатгідрохлорид, який може бути потім виділений, змішаний з тетрагідрофураном, водою і $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ і потім нагрітий і перемішаний. Реакційну суміш можна потім охолодити, додати до неї водну H_3PO_4 , водний NaCl і 2-метилтетрагідрофуран, і органічний шар може бути відділений, промитий і відфільтрований. Потім до концентрованого органічного шару додають MeCN , суміш нагрівають і охолоджують і потім додають діетиламін. Суміш нагрівають і охолоджують, щоб утворити сіль діетиламіну і (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13а, 14,14а, 15,16,16а-гексагідроциклопропа[е]піроло[1,2-а][1,4]діазациклопентадецин-14а-карбоксилату, яка може бути далі промита і висушена.

Сіль діетиламіну може бути змішана з тетрагідрофураном, 2-метилтетрагідрофураном і водної H_3PO_4 . Органічний шар відділяють, промивають водним NaCl і потім концентрують і/або очищають. Продукт може бути послідовно змішаний з NMP з подальшим додаванням карбонілдіімідазолу (CDI) і потім 1,8-дізабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU). Потім може бути доданий циклопропілсульфонамід. Реакційну суміш перемішують протягом декількох годин. Потім може бути доданий ізопропілацетат, після чого водний KH_2PO_4 і потім водної H_3PO_4 . Органічний шар може бути відділений, промитий і очищений, щоб отримати сполуку I, яка може бути далі розчинена в ізопропілацетаті, і потім розчин розбавлений етанолом. До отриманого розчину може бути порціями додана вода з належними годинами витримування після кожного додавання, щоб гарантувати пересичення. Додавання води закінчують після того, як система потрібного розчинника стає двофазною внаслідок часткової незмішуваності системи розчинників ізопропілацетату, етанолу і води. Суміш може перемішуватися протягом декількох годин, і потім тверду речовину виділяють фільтрацією і сушінням, щоб отримати кристалічний гідрат сполуки I.

Тверда композиція за даним винаходом може додатково містити один або декілька з інших анти-HCV агентів. Цими іншими анти-HCV агентами можуть бути, наприклад, інгібітори HCV полімерази (включаючи інгібітори полімерази нуклеозидного і нуклеозидного типу), інгібітори HCV протеази, інгібітори HCV гелікази, інгібітори CD81 , інгібітори циклофіліну, інгібітори сайту внутрішньої посадки рибосоми або інгібітори NS5A HCV. Конкретні приклади цих інших анти-HCV агентів включають, але не обмежені цим, рибавірин, α -інтерферон, α -інтерферон, пегільований інтерферон- α , пегільований інтерферон-лямбда, талапривір, боцепревір, ITMN-191 , BI-201335 , TMC-435 , MK-7009 , VBY-376 , VX-500 (Vertex), PHX-B , ACH-1625 , IDX136 , IDX316 , VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS) і альбуферон (Novartis).

Тверда композиція за даним винаходом переважно являє собою тверду лікарську форму для перорального прийому. Звичайні лікарські форми для перорального прийому, придатні для використання в даному винаході, включають, але не обмежуються цим, капсули, драже, гранули, пілюлі, порошки і таблетки, причому капсули і таблетки є переважними. Тверда лікарська форма для перорального прийому за даним винаходом може також включати інші допоміжні речовини або вкладені розріджувачі, такі як сахароза, лактоза або крохмаль. Лубриканти, барвники, вивільняючі агенти, агенти для покриття, підсолоджувачі або смакові добавки, буферні агенти, консерванти або антиоксиданти також можуть бути включені в тверду лікарську форму для перорального прийому за даним винаходом.

Тверда композиція за даним винаходом може бути приготована множиною різних методів, таких як, без обмеження, екструзія з розплаву, розпилювальне сушіння, спільне осадження, сушіння виморожування, або інші методи випаровування розчинника, причому переважними є екструзія з розплаву і розпилювальне сушіння. Процес екструзії з розплаву звичайно включає стадії приготування розплаву, який включає активний інгредієнт (інгредієнти), гідрофільний полімер (полімери) і, переважно, поверхнево-активну речовину (поверхнево-активні речовини), і потім охолодження розплаву доти, доки він не затвердне. "Плавлення" означає переведення в рідкий або гумоподібний стан, в якому один компонент може стати вбудованим, переважно

гомогенно вбудованим в інший компонент або компоненти. У багатьох випадках полімерний компонент (компоненти) буде плавитися, і інші компоненти, включаючи активний інгредієнт (інгредієнти) і поверхнево-активна речовина (поверхнево-активні речовини) будуть розчинятися в розплаві, тим самим утворюючи розчин. Плавлення звичайно використовує нагрівання вище ніж температура розм'якшення полімеру (полімерів). Приготування розплаву може відбуватися різними шляхами. Змішення компонентів може проводитися до, під час або після утворення розплаву. Наприклад, компоненти можуть бути спочатку змішані а потім розплавлені, або бути одночасно змішані і розплавлені. Розплав може бути також гомогенізований для того, щоб ефективний диспергувати активний інгредієнт (інгредієнти). Крім того може бути зручно спочатку розплавити полімер (полімери), а потім підмісити і гомогенізувати активний інгредієнт (інгредієнти). У одному прикладі всі речовини крім поверхнево-активної речовини змішують і подають в екструдер, в той час як поверхнево-активну речовину (поверхнево-активні речовини) плавлять зовні і закачують під час екструзії.

У іншому прикладі розплав містить сполуку I і один або декілька гідрофільних полімерів, описаних вище, і температура розплаву знаходиться в інтервалі від 100 до 170 °C, переважно від 120 до 150 °C, і вельми переважно від 135 до 140 °C.

У ще одному прикладі розплав містить сполуку I, ритонавір і ще один або декілька гідрофільних полімерів, описаних вище. Розплав може також містити фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, описану вище.

У ще одному прикладі розплав містить сполуку I, ритонавір, щонайменше один інший анти-HCV агент, описаний вище, і один або декілька з описаних вище гідрофільних полімерів. Розплав може також містити фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, описану вище.

Для того, щоб почати процес екструзії з розплаву, активні інгредієнти (наприклад, сполука I або комбінація сполуки I і ритонавіру, або комбінація сполуки I, ритонавіру і щонайменше одного іншого анти-HCV агента) можуть бути застосовані в своїх твердих формах, таких як їх відповідні кристалічні форми. Активний інгредієнт (активні інгредієнти) може бути також застосований у вигляді розчину або дисперсії у прийнятному рідкому розчиннику, такому як спирти, аліфатичні вуглеводні, складні ефіри або у деяких випадках рідкий діоксид вуглецю. Розчинник може бути видалений, наприклад, випарений при приготуванні розплаву.

У розплав можуть бути також включені різні добавки, наприклад, регулятори текучості (наприклад, колоїдний діоксид кремнію), зв'язуючі, лубриканти, наповнювачі, розпушувачі, пластифікатори, барвники або стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, світлостабілізатори, пастки вільних радикалів і стабілізатори від мікробної атаки).

Плавлення і/або змішування можуть відбуватися в апараті, що звичайно застосовується для цієї мети. Особливо прийнятними апаратами є екструдери і місильні машини. Прийнятні екструдери включають екструдери з одним шнеком, двошнекові екструдери витісняючої дії або багатощнекові екструдери, переважно двошнекові екструдери, які можуть бути з односпрямованим обертанням або з протиобертанням і, необов'язково, можуть бути обладнані перемішувачами дисками. Повинно бути прийнято до уваги, що робоча температура повинна бути визначена видом екструдера і видом конфігурації всередині використовуваного екструдера. Частина енергії, необхідної для того, щоб розплавити, змішати і розчинити компоненти в екструдері, може бути забезпечена нагрівальними елементами. Однак тертя і зсув матеріалу в екструдері також може надати істотної кількості енергії суміші і допомогти утворенню гомогенного розплаву компонентів.

Розплав може бути в інтервалі від низьков'язкого до пастоподібного в'язкого. Формування екструдату може бути зручно проведене каландром з двома протиобертаними валками з взаємоспівпадаючими заглибленнями на їх поверхні. Екструдат може бути охолоджений і йому повинна бути дана можливість затвердіти. Екструдат також може бути нарізаний на шматки або перед отвердженням (гаряче нарізання), або після отвердження (холодне нарізання).

Отверджений продукт екструзії може бути далі розмелений або розтертий, або іншим чином подрібнений до гранул. Отверджений екструдат, а також кожна отримана гранула, містить тверду дисперсію, переважно твердий розчин активних інгредієнтів в матриксі, що включає гідрофільний полімер (полімери) і, необов'язково, фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину (поверхнево-активні речовини). Коли гранули не містять ніякої поверхнево-активної речовини, описана вище фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина може бути додана і змішана з гранулами. Продукт екструзії може бути також змішаний з іншим активним інгредієнтом (інгредієнтами) і/або добавкою (добавками) перед тим, як бути розмеленим або розтертим до гранул. Гранули можуть бути далі перероблені у прийнятні лікарські форми для перорального прийому.

У одному прикладі коповідон і одну або декілька поверхнево-активних речовин змішували і гранулювали з подальшим додаванням аеросилу, сполуки І і ритонавіру. Суміш потім мололи. Масове відношення сполуки І до ритонавіру було в інтервалі, наприклад, від 1:1 до 5:1, таким як 1:1, 2:1 або 4:1. Наприклад, суміш може містити 10 % сполуки І і 5 % ритонавіру по масі.

Наприклад, суміш може містити 15 % сполуки І і 7,5 % ритонавіру по масі. Суміш потім піддавали екструзії, і отриманим таким чином екструдат може бути розмелений і просіяний для подальшої переробки для виготовлення капсул або таблеток. Поверхнево-активна речовина (поверхнево-активні речовини), що застосовуються в цьому прикладі, також можуть бути додані дозуванням в рідкому вигляді під час екструзії.

У іншому прикладі коповідон і одну або декілька поверхнево-активних речовин змішували і гранулювали з подальшим додаванням аеросилу і сполуки І. Суміш, яка може містити, наприклад, 15 % мас. сполуки І, потім мололи і екструдували. Отриманим таким чином екструдат може бути додатково розмелений і просіяний. Екструдат ритонавіру може бути приготований подібним чином. Екструдат сполуки І може бути змішаний з екструдатом ритонавіру і потім спільно спресований для виготовлення таблеток. Переважно масове відношення сполуки І до ритонавіру в суміші може лежати в інтервалі, без обмеження, від 1:1 до 1:5, і бути таким як 1:1, 2:1 або 4:1.

Метод випаровування розчинника шляхом розпилювального сушіння забезпечує перевагу надання можливості переробки при нижчих температурах, якщо потрібно, і роблячи можливим інші модифікації процесу для того, щоб додатково поліпшити властивості порошку. Висушений розпилювальним сушінням порошок може бути потім додатково перероблений в лікарську форму, якщо потрібно, і кінцевий лікарський продукт є гнучким відносно того, чи бажано отримати капсулу, таблетку і/або введений в лікарську композицію спільно з ритонавіром.

Типові процеси розпилювального сушіння і обладнання для розпилювального сушіння описані в K.Masters, Spray Drying Handbook (Halstead Press, New York, 4th Edition, 1985). Необмежувальні приклади пристроїв для розпилювального сушіння, які підходять для даного винаходу, включають розпилювальні сушарки, що виробляються Niro Inc. або GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG і Spray Drying Systems, Inc. Процес розпилювального сушіння звичайно включає розбивання рідкої суміші на дрібні краплинки і швидке видалення розчинника з краплинок в контейнері (апараті розпилювального сушіння), де є сильна рушійна сила для випаровування розчинника з крапель. Методи тонкого подрібнення включають, наприклад, дворідинні форсунки або форсунки під тиском або відцентровим розпилювачем. Сильна рушійна сила для випаровування розчинника може бути забезпечена, наприклад, підтриманням парціального тиску розчинника в апараті розпилювального сушіння набагато нижче ніж пружність пари розчинника при температурі крапель, що висушуються. Це може бути здійснено або (1) підтриманням тиску в апараті розпилювального сушіння при парціальному вакуумі, або (2) змішуванням краплинок рідини з гарячим висушувальним газом (наприклад, гарячим азотом), або (3) і тим, і іншим.

Температура і витрата газу, що сушить, а також конструкція розпилювальної сушарки, можуть бути вибрані так, щоб краплі достатньо висихали за той час, за який вони досягають стінки апарату. Це допомагає гарантувати, що висушені краплі є практично твердою речовиною і утворюють дрібний порошок і не прилипають до стінки апарату. Висушений розпилювальним сушінням продукт може бути зібраний шляхом видалення матеріалу вручну, пневматично, механічно або іншим прийнятним способом. Фактична тривалість часу для досягнення переважного рівня сухості залежить від розміру крапель, рецептури і робіт розпилювальної сушарки. Після отвердження твердий порошок може залишатися в камері розпилювального сушіння протягом додаткового часу (наприклад, 5-60 секунд), щоб додатково випарувати розчинник з твердого порошку. Кінцевий вміст розчинника в твердій дисперсії, коли вона покидає сушарку, переважно знаходиться на досить низькому рівні так, щоб поліпшити стабільність кінцевого продукту. Наприклад, залишковий вміст розчинника у висушеному розпилювальним сушінням порошку може бути нижчим ніж 2 % мас. Надто переважно, щоб вміст залишкового розчинника був в межах, представлених в International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines. Крім того може бути корисно піддати висушену розпилювальним сушінням композицію додатковому сушінню, щоб знизити вміст залишкового розчинника до ще нижчих рівнів. Методи додаткового зниження концентрацій розчинника включають, але не обмежуються цим, сушіння в псевдозрідженому шарі, сушіння інфрачервоним опроміненням, сушіння в барабані, вакуумне сушіння і комбінації цих і інших способів.

Подібно до описаного вище екструдату висушений розпилювальним сушінням продукт містить тверду дисперсію, переважно твердий розчин активних інгредієнтів в матриксі, що складається з гідрофільного полімеру (полімерів) і, необов'язково, фармацевтично прийнятної

поверхнево-активної речовини (поверхнево-активних речовин). Коли висушений розпилювальним сушінням продукт не містить ніякої поверхнево-активної речовини, описана вище фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина може бути додана і змішана з продуктом розпилювального сушіння перед подальшою переробкою.

5 Перед завантаженням в розпилювальну сушарку активний інгредієнт (інгредієнти) (наприклад, сполука I або комбінація сполуки I і ритонавіру, або комбінація сполуки I, ритонавіру і щонайменше одного іншого анти-HCV агента), гідрофільний полімер (полімери), а також інші необов'язкові активні інгредієнти або допоміжні речовини, такі як фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина (поверхнево-активні речовини) можуть бути розчинені в розчиннику. Прийнятні розчинники включають, але не обмежуються цим, алканоли (наприклад, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол або їх суміші), ацетон, ацетон/вода, суміші алканол/вода (наприклад, суміші етанол/вода) або їх комбінації. Розчин може бути попередньо нагрітий перед тим, як подається в розпилювальну сушарку.

10 Тверді дисперсії, отримані екструзією з розплаву, розпилювальним сушінням або іншими методами, можуть бути приготовані в будь-якій прийнятній твердій лікарській формі для перорального прийому. У одному здійсненні тверда дисперсія, отримана екструзією з розплаву, розпилювальним сушінням або іншими методами (наприклад, екструдат або порошок, отриманий розпилювальним сушінням), може бути спресована в таблетку. Тверда дисперсія може бути або безпосередньо спресована, або розмелена або розтерта до гранул або порошку перед пресуванням. Пресування може бути виконане або в таблетковому пресі, оскільки в сталій пресі-формі між двома рухомими пуансонами. Коли тверда композиція за даним винаходом містить сполуку I і ритонавір або сполуку I і інший анти-HCV агент, можна окремо приготувати тверді дисперсії кожного індивідуального активного інгредієнта і потім змішати, необов'язково, розмелені або розтерті тверді дисперсії перед пресуванням. Сполука I і інший активний інгредієнт (інгредієнти) можуть бути також приготовані в одній і тій же твердій дисперсії, необов'язково, розмелені і/або змішані з іншими добавками і потім спресовані в таблетку.

20 Щонайменше одна добавка, вибрана з регуляторів текучості, розпушувачів, збільшувачів об'єм агентів (наповнювачів) і лубрикантів може бути використана при пресуванні твердої дисперсії. Ці добавки можуть бути змішані з розтертою або розмеленою твердою дисперсією перед ущільненням. Розпушувачі сприяють швидкій дезінтеграції щільної лікарської форми в шлунку і утримують гранули, що вивільнилися, відділеними одна від одної. Необмежувальними прикладами прийнятних розпушувачів є зшиті полімери, такі як зшитий полівінілпіролідон і зшита натрійкарбоксиметилцелюлоза. Необмежувальними прикладами прийнятних збільшувачів об'єм агентів (що також називаються "наповнювачами") є лактоза, кислий фосфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicell), силікати, зокрема діоксид кремнію, оксид магнію, тальк, картопляний або кукурудзяний крохмаль, ізомальт або полівініловий спирт. Необмежувальні приклади прийнятних регулювальників текучості включають вискодисперсний діоксид кремнію (наприклад, Aerosil) і тварини або рослинні жири або воски. Необмежувальні приклади прийнятних лубрикантів включають поліетиленгліколь (наприклад, маюча молекулярна вага від 1000 до 6000), стеарати магнію і кальцію, стеарилфумарат натрію і т. п.

40 При приготуванні твердої композиції за даним винаходом можуть бути також використані різні інші добавки, наприклад, барвники, такі як азофарбник, органічні або неорганічні пігменти, такі як оксид алюмінію або діоксид титану, або барвники натурального походження; стабілізатори, такі як антиоксиданти, світлостабілізатори, пастки вільних радикалів, стабілізатори проти нападу мікробів.

45 Тверді композиції згідно деяким здійсненням даного винаходу можуть містити декілька шарів, як, наприклад, ламіновані або багат шарові таблетки. Вони можуть бути у відкритій або закритій формі. "Закритими лікарськими формами" є ті, в яких один шар повністю оточений щонайменше одним іншим шаром.

50 Для того, щоб полегшити прийом твердої лікарської форми, вигідно надати лікам прийнятної форми. Тому великі таблетки, які зручно ковтати, переважно є видовженими, а не круглими.

Плівкове покриття на таблетці додатково сприяє легкості, з якою вона може бути проковтнута. Плівкове покриття також поліпшує смак і забезпечує чудовий зовнішній вигляд. 55 Плівкове покриття звичайно включає полімерний плівкоутворювальний матеріал, такий як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і акрилатні або метакрилатні співполімери. Крім плівкоутворювального полімеру плівкове покриття може включати пластифікатор, наприклад, поліетиленгліколь, поверхнево-активну речовину, наприклад, полісорбати, і, необов'язково, пігмент, наприклад, діоксид титану або оксиди заліза. Плівкове

покриття може також містити тальк як антиадгезив. Переважно плівкове покриття складає менше ніж 5 % мас. від фармацевтичної композиції за даним винаходом.

У іншому аспекті даний винахід характеризує способи застосування твердих композицій за даним винаходом для лікування HCV-інфекції. Способи включають введення твердої композиції за даним винаходом потребуваному цього пацієнту. Тверда композиція за даним винаходом може бути введена або одна, або в комбінації з одним або декількома іншими анти-HCV агентами, такими як ті, які описані тут вище. Специфічна інгібуюча доза для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від множини факторів, що включають тяжкість HCV-інфекції; активність сполуки I для даного пацієнта; тверду композицію, що конкретно застосовується; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієту пацієнта; час прийому і швидкість екскреції; тривалість лікування; ліки, що застосовуються в комбінації або одночасно із сполукою I; і подібні фактори, добре відомі в медичній практиці.

У одному здійсненні спосіб за винаходом включає введення потребуваному цього пацієнту твердої композиції за даним винаходом і щонайменше іншого анти-HCV агента, де вказаний інший анти-HCV агент вибраний з інгібіторів полімерази HCV (наприклад, нуклеозидних або ненуклеозидних інгібіторів полімерази HCV), інгібіторів протеази HCV, інгібіторів гелікази HCV, інгібіторів CD81, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів сайту внутрішньої посадки рибосоми (IRES) або інгібіторів NS5A HCV. Переважно вказаним іншим анти-HCV агентом є інгібітор полімерази HCV (наприклад, нуклеозидний або ненуклеозидний інгібітор полімерази HCV) або інгібітор NS5A HCV. Введення твердої композиції за даним винаходом і іншого анти-HCV агента (інших агентів) може бути одночасним або послідовним.

Даний винахід також характеризує використання твердої композиції за даним винаходом для виготовлення ліків для лікування інфекції HCV.

Повинно бути зрозуміло, що вищеописані здійснення і наступні приклади приведені для ілюстрації, а не для обмеження. Різні зміни і модифікації в межах сфери даного винаходу повинні бути очевидні для фахівців з даного опису.

Приклад 1

Фармакокінетичні (ФК) параметри сполуки I і ритонавіру були визначені з використанням WinNonlin 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA), використовуючи аналіз без компартменталізації. Величини нижче ніж межа кількісного визначення були замінені нулем. Відсутні значення були оброблені, як якщо вони ніколи і не були потрібні. Для ФК-аналізу використовували номінальні часи відбирання проб крові і дози, визначені протоколом.

Для сполуки I і ритонавіру були визначені наступні основні фармакокінетичні (ФК) параметри:

AUC_{∞}	Площа під кривою концентрація-час від моменту 0 до нескінченності, розрахована як $AUC_{\infty} = AUC_{last} + (C_{last}/k_{el})$, де C_{last} є останньою концентрацією, що визначається кількісно
Приведена до дози AUC_{∞}	Приведена до дози площа під кривою концентрація-час від моменту 0 до нескінченності AUC_{∞} або $AUC_{(0-\infty)}$ $AUC_{(0-\infty)norm} = AUC_{(0-\infty)} * \frac{\text{нормована доза}}{\text{дійсна доза}}$
C_{max}	Максимальна концентрація, що спостерігається в плазмі
Приведена до дози C_{max}	Приведена до дози максимальна концентрація, що спостерігається в плазмі $C_{max\ norm} = C_{max} * \frac{\text{нормована доза}}{\text{дійсна доза}}$
T_{max}	Час максимальної концентрації в плазмі

Приклад 2

Сполуку I в кристалічних формах моногідрату і дигідрату змішували з гідрофільними полімерами і фармацевтично прийнятними поверхнево-активними речовинами в різних співвідношеннях і розчиняли в органічному розчиннику (ацетоні або сумішах етанол/вода). Розчинник потім видаляли з системи при нагріванні (75 °C) і під вакуумом, використовуючи роторний випарник Genevac або Buchi Rotavap. Тверді дисперсії сполуки I при різних рівнях завантаження лікарською сполукою і використанні різних поверхнево-активних речовин або полімерів просівали через сито 30 меш, щоб знизити розмір частинок. Отримані в результаті зразки твердої дисперсії використовували для характеристики аморфності по порошковій

рентгенівській дифракції (PXRD), хімічній стабільності, випробування на розчинення *in vitro* і вивчення біозасвоюваності на собаках.

Для вивчення біозасвоюваності на собаках порошком твердої дисперсії заповнювали жорсткі желатинові капсули до досягнення цільової дози 50 мг. Капсулу давали разом з 50 мг ритонавіру. Для вивчення розчинення *in vitro* оцінювали вивільнення сполуки I.

Досліджувані гідрофільні полімери включали коповідон, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMC-AS) і гідроксипропілметилцелюлозу сорту E5 (HPMC-E5). Досліджувані поверхнево-активні речовини включали вітамін E-TPGS, полісорбат 20, полісорбат 80, полоксамер, лаурат пропіленгліколю і спан 20. Кількість поверхнево-активної речовини (поверхнево-активних речовин) в кожній перевірній твердій дисперсії була не більша ніж 10 % мас., і кількість сполуки I в кожній твердій дисперсії знаходилася в інтервалі від 10 до 40 % мас.

Всі перевірені тверді дисперсії показали, що сполука I знаходилася в аморфній формі, на що вказували їх рентгенодифрактограми. Тверді дисперсії, що містять коповідон або HPMC-AS, були перевірені на стабільність і показали хімічну стабільність після 4 тижнів при 40 °C і відносній вологості 75 % в дослідях з відкритою кюветою. Ці тверді дисперсії також показали швидку швидкість розчинення.

Приклад 3

Були приготовані дві таблетовані форми з використанням розпилювального сушіння для отримання твердої дисперсії порошку аморфної сполуки I всередині полімерного матриксу. Для 1-ої таблетованої форми отриманий розпилювальним сушінням порошок містив 17,5 % мас. сполуки I, 72,5 % мас. коповідону і 10 % мас. полісорбату 80. Для 2-ої таблетованої форми отриманий розпилювальним сушінням порошок містив 17,5 % мас. сполуки I, 72,5 % мас. коповідону, 7 % мас. монолаурату пропіленгліколю і 3 % мас. вітаміну E TPGS. Для обох форм як розчинник для розпилювального сушіння використовували ацетон.

Отриманий розпилювальним сушінням порошок додатково сушили під вакуумом для видалення залишкового розчинника. Висушений під вакуумом порошок змішували з мікрокристалічною целюлозою, безводним двоосновним фосфатом кальцію, попередньо желатинізованим крохмалем, натрієвими крохмалезамісниками, колоїдним діоксидом кремнію і стеарилфумаратом натрію. Цю суміш, необов'язково, піддавали сухому гранулюванню шляхом пресування на вальцях і потім мололи для отримання гранул. Отримані гранули потім змішували з додатковою кількістю стеарилфумарату натрію перед тим, як пресувати їх в кінцеву лікарську форму таблетки.

Приклад 4

Сполука I і ритонавір спільно екструдували, використовуючи екструзію з розплаву. Чотири екструдати були приготовані і потім розмелені і завантажені в капсули. 1-ий екструдат містив сполуку I, ритонавір, коповідон, лауроґліколь FCC і вітамін E TPGS в масовому співвідношенні 10:5:77:5:3 (що називається тут далі "форма 1"). 2-ий екструдат містив сполуку I, ритонавір, коповідон і полісорбат 80 в масовому співвідношенні 15:7,5:67,5:10 (що називається тут далі "форма 2"). 3-ий екструдат містив сполуку I, ритонавір, коповідон, лауроґліколь FCC і вітамін E TPGS в масовому співвідношенні 10:5:79:4:2 (що називається тут далі "форма 3"). 4-ий екструдат містив сполуку I, ритонавір, коповідон, лауроґліколь FCC і вітамін E TPGS в масовому співвідношенні 15:7,5:69,5:5:3 (що називається тут далі "форма 4"). Кожна з цих капсул з екструдатом містила 50 мг сполуки I і 25 мг ритонавіру.

Сполука I і ритонавір були також екстродовані окремо з використанням екструзії з розплаву. Екструдат сполуки I містив сполуку I, коповідон, лауроґліколь FCC, вітамін E TPGS і аерозоль в масовому співвідношенні 15:76:5:3:1. Екструдат ритонавіру містив ритонавір, коповідон, спан 20 і аерозоль в масовому співвідношенні 15:74:10:1. Обидва екструдати розмелювали, змішували і потім спільно пресували в таблетки. Кожна таблетка містила 100 мг сполуки I і 50 мг ритонавіру (що називається тут далі "форма 5").

Біозасвоюваність капсул екструдату і спільно пресованої таблетки оцінювали на собаках породи бігль після одиничного перорального введення. Введені дози становили 100 мг сполуки I і 50 мг ритонавіру на одну тварину. У досвіді використали чотирьох собак (два самці і дві самиці). За тридцять хвилин до прийому кожна собака отримувала підшкірно дозу гістаміну (100 мкг/кг 0,05 мл/кг у воді), див. Kahlson et al., J. Physiol. 174:400-416 (1964) і Akimoto et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 49:99-102 (2000). Кожній із собак давали перорально одиничні лікарські форми 1-5 в різні тижні з введенням одиничної дози кожний тиждень. Проби плазми відбирали в 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 12 і 24 години після введення дози і аналізували на вміст сполуки I і ритонавіру методом рідинної хроматографії-мас-спектроскопії.

Середні приведені до дози величини AUC_∞ для сполуки I для форм 1-5 становили 183,6, 131,6, 188,9, 190,3 і 299,1 мкг·ч/мл, відповідно, при дозі 10 мг/кг. Середні приведені до дози

величини C_{\max} для сполуки I для форм 1-5 становили 28,5, 24,5, 23,6, 26,8 і 43,3 мкг/мл, відповідно, при дозі 10 мг/кг.

Середні приведені до дози величини AUC для ритонавіру для форм 1-5 становили 3,9, 2,8, 2,4, 1,3 і 3,4 мкг·ч/мл, відповідно, при дозі 5 мг/кг. Середні приведені до дози величини C_{\max} для ритонавіру для форм 1-5 становили 1,1, 0,8, 0,7, 0,5 і 1,1 мкг/мл, відповідно, при дозі 5 мг/кг.

Попередній опис даного винаходу надає ілюстрацію і опис, але він не призначений для того, щоб бути вичерпним або звести винахід до точно одного описаного. Модифікації і варіації можливі в світлі вищенаведених вказівок або можуть бути витягнуті з практики здійснення винаходу. Таким чином зазначено, що об'єм винаходу визначений пунктами формули винаходу і їх еквівалентами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда композиція, яка містить
 - (1) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло-[1,2-a][1,4]-діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль в аморфній формі;
 - (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер; і
 - (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.
2. Композиція за п. 1, що містить тверду дисперсію, яка містить
 - (1) вказаний (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло-[1,2-a][1,4]-діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або вказану його фармацевтично прийнятну сіль; і
 - (2) вказаний полімер.
3. Композиція за п. 2, в якій вказаний полімер має $T_{\text{склування}}$ щонайменше 50 °C.
4. Композиція за п. 3, в якій вказана поверхнево-активна речовина має значення ГЛБ щонайменше 10.
5. Композиція за п. 4, що додатково містить іншу поверхнево-активну речовину, що має значення ГЛБ нижче ніж 10.
6. Композиція за п. 3, де вказана тверда дисперсія є аморфною твердою дисперсією, яка додатково містить вказану поверхнево-активну речовину.
7. Композиція за п. 3, в якій вказаний полімер є гомополімером або співполімером N-вінілпіролідону.
8. Композиція за п. 2, в якій вказаним полімером є коповідон.
9. Композиція за п. 8, в якій вказана поверхнево-активна речовина є лауратом пропіленгліколю.
10. Композиція за п. 9, що додатково містить сукцинат D-альфа-токоферилполіетиленгліколю 1000.
11. Композиція за п. 8, в якій вказаною поверхнево-активною речовиною є полісорбат.
12. Композиція за п. 8, в якій вказаною поверхнево-активною речовиною є полісорбат-80.
13. Композиція за п. 8, де вказана тверда дисперсія є аморфною твердою дисперсією.
14. Композиція за п. 8, де вказана тверда дисперсія є твердим розчином, який містить вказану поверхнево-активну речовину.
15. Композиція за п. 1, що додатково містить ритонавір.
16. Композиція за п. 2, в якій вказана тверда дисперсія додатково містить ритонавір.
17. Композиція за п. 6, в якій вказана тверда дисперсія додатково містить ритонавір.
18. Композиція за п. 14, в якій вказаний твердий розчин додатково містить ритонавір.
19. Спосіб отримання композиції за п. 1, що включає висушування розчинника в рідкому розчині, де вказаний розчин містить:
 - (1) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагідроциклопропа[е]піроло-[1,2-a][1,4]-діазациклопентадецин-14a-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль;
 - (2) вказаний полімер; і
 - (3) вказану поверхнево-активну речовину.
20. Спосіб отримання композиції за п. 1, що включає отвердження розплаву, де вказаний розплав містить:
 - (1) (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(циклопропілсульфоніл)-6-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-5,16-діоксо-2-(фенантридин-6-ілокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

гексадекагідроциклопропа[е]піроло-[1,2-а][1,4]-діазациклопентадецин-14а-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль;

(2) вказаний полімер; і

(3) вказану поверхнево-активну речовину.

5

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601