



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105434

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 00334  
(22) Дата подання заявки: 09.06.2011  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2014  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12/813,301, 61/353,553  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.06.2010, 10.06.2010  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US  
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2013, Бюл.№ 7  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2014, Бюл.№ 9  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2011/039769, 09.06.2011

(72) Винахідник(и):  
Ліпольд Бернд (DE),  
Юнг Тіна (DE),  
Холіг Петер (DE),  
Шредер Рудольф (DE),  
Сівер Ненсі Е. (US),  
Лафунтен Джастін (US),  
Сінклер Brent Д. (US),  
Гао І (US),  
У Цзяньвей (US),  
Еріксон Брайан К. (US),  
Кульманн Сімон (DE),  
Вестедт Ульріх (DE),  
Паулі Мірко (DE),  
Хайтерманн Танья (DE),  
Кеніг Ренато (DE),  
Тіль Мадлен (DE),  
Верле Герд (DE)  
(73) Власник(и):  
ЕББВІ БАХАМАЗ ЛТД.,  
Sasoon House, Shirley Street & Victoria  
Avenue, New Providence, Nassau, Bahamas  
(BS)  
(74) Представник:  
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.  
№115  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
WO 2010/144646 A2, 16.12.2010  
WO 2008/021927 A2, 21.02.2008  
WO 2010/017401 A1, 11.02.2010  
DE FRANCESCO R ET AL: "Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 436, no. 7053, 18 August 2005 (2005-08-18), pages 953-960, XP002504755, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/NATURE04080  
WO 2008/144380 A1, 27.11.2008

UA 105434 C2

## (54) ТВЕРДА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С

(57) Реферат:

Винахід стосується твердих композицій, що містять сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> або її фармацевтично прийнятну сіль, в аморфній формі, які є корисними в лікуванні інфекції вірусу гепатиту С. У одному варіанті здійснення із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятної солі складають препарат у вигляді аморфної твердої дисперсії, яка містить фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і, переважно, фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

У даній заявці заявлений пріоритет відносно попередньої заявки США серійний № 61/353553, поданої 10 червня 2010 р., і попередньої заявки США серійний № 12/813301, поданої 10 червня 2010 р., і включене посилання на весь їх зміст.

Галузь техніки, до якої належить винахід

- 5 Даний винахід стосується твердих композицій, що містять сполуки з анти-ВГС(HCV) активністю, і способів застосування подібних сполук для лікування інфекційного захворювання ВГС.

Попередній рівень техніки

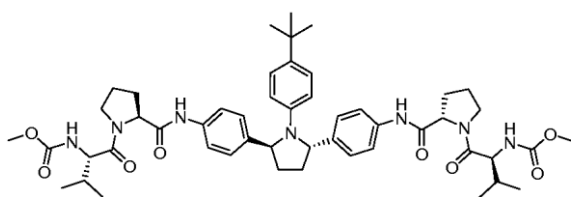
- 10 Вірус гепатиту С (ВГС) являє собою вірус РНК, що стосується роду *Hepacivirus* з сімейства *Flaviviridae*. Оболонковий віріон ВГС включає в себе позитивний РНК-геном, що кодує всі відомі вірус-специфічні білки в одній безперервній відкритій рамці зчитування. Ця відкрита рамка зчитування містить приблизно 9500 нуклеотидів і кодує один великий поліпротеїн, що складається приблизно з 3000 амінокислот. Даний поліпротеїн включає в себе core-білок, оболонкові білки E1 і E2, і мембрано-зв'язаний білок p7, і неструктурні білки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A і NS5B.

- 15 Інфекційне захворювання ВГС пов'язане з прогресуючою патологією печінки, включаючи цироз і гепатоклітину карциному. Хронічний гепатит С можна лікувати пегінтерфероном-альфа в сполученні з рибавірином. Зберігаються значні обмеження відносно ефективності і переносимості, оскільки багато реципієнтів страждають на побічні ефекти, а знищення вірусу в організмі часто є недостатнім. Таким чином, існує необхідність в нових лікарських препаратах для лікування інфекції ВГС.

Суть винаходу

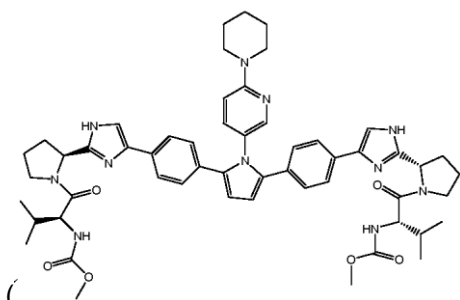
- 25 У даному винаході описані тверді композиції, що містять сполуку, яка інгібує ВГС, або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій вказану сполуку, що інгібує ВГС, вибирають з групи, яка включає в себе:

диметил (2S, 2'S)-1,1'-((2S, 2'S)-2,2'-(4,4'-((2S, 5S)-1-(4-третбутилфеніл)піролідін-2,5-дііл)біс(4,1-фенілен))біс(азандііл)біс(оксометилен)біс(піролідін-2,1-дііл))біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-дііл)дикарбамат



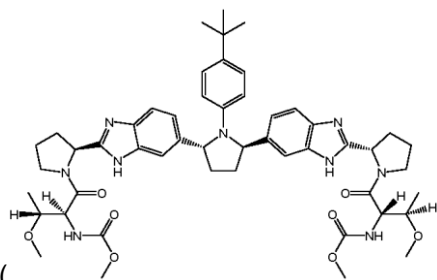
( метил [(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-

- 30 метилбутаноїл)піролідін-2-іл]-1H-імідазол-4-іл)феніл)-1-[6-(піперидин-1-іл)піридин-3-іл]-1H-пірол-2-іл)феніл)-1H-імідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат

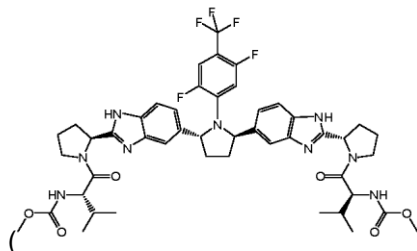


( метил {[(2S, 3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R, 5R)-1-(4-третбутилфеніл)-5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-

- 35 О-метил-L-треоніл]піролідін-2-іл]-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-2-іл]-1H-бензімідазол-2-іл]піролідін-1-іл]-3- метокси-1-оксобутан-2-іл]карбамат



(  
метил {(2S)-1-[(2S)-2-[5-[(2R, 5R)-1-[2,5-дифтор-4-(трифторметил)феніл]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-  
[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл]піролідин-2-іл]-1H-бензімідазол-5-іл}піролідин-2-іл]-  
1H-бензімідазол-2-іл]піролідин-1-іл]-3- метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат



5  
(  
, далі сполука 1D).

Сполуки 1A, 1B, 1C і 1D є ефективними інгібіторами ВГС. Тверді композиції даного винаходу включають в себе (1) сполуку, вибрану із сполуки 1A, 1B, 1C або 1D, або її фармацевтично прийнятну сіль, в аморфній формі, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і необов'язково, (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

10 У одному з аспектів в даному винаході описана тверда композиція, що містить тверду дисперсію, де тверда дисперсія включає в себе (1) сполуку, вибрану із сполуки 1A, 1B, 1C або 1D (або її фармацевтично прийнятну сіль), в аморфній формі, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Поверхнево-активна речовина може, без обмеження, входити до складу твердої дисперсії, або  
15 окремо бути з'єднана або змішана з твердою дисперсією. Переважно, гідрофільний полімер має  $T_g$ , що становить щонайменше 50 °C. Більш переважно, гідрофільний полімер має  $T_g$ , що становить щонайменше 80 °C. Найбільш переважно, гідрофільний полімер має  $T_g$ , що становить щонайменше 100 °C. Крім того, переважно, щоб значення ГЛБ (HLB) поверхнево-активної речовини становило щонайменше 10. Можна також використовувати гідрофільні  
20 полімери із значеннями  $T_g$  меншими ніж 50 °C, такі як полімер з  $T_g$ , що становить щонайменше 25 °C, і/або поверхнево-активні речовини зі значеннями ГЛБ меншим ніж 10.

У одному з варіантів здійснення даного аспекту винаходу, гідрофільний полімер вибирають з гомополімеру N-вініллактаму, співполімеру N-вініллактаму, складного ефіру целюлози, простого ефіру целюлози, поліалкіленоксиді, поліакрилату, поліметакрилату, поліакриламід, полівінілового спирту, вінілацетатного полімеру, олігосахариду або полісахариду. Необмежувальні приклади прийнятних гідрофільних полімерів включають в себе гомополімер N-вінілпіролідону, співполімер N-вінілпіролідону, співполімер N-вінілпіролідону і вінілацетату, співполімер N-вінілпіролідону і вінілпропіонату, прищеплений співполімер поліетиленгліколю/полівінілкапролактаму/полівінілацетату (наприклад, Soluplus),  
25 полівінілпіролідон, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксіалкілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксіалкілалкілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, фталат целюлози, сукцинат целюлози, ацетатфталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленоксид, поліпропіленоксид, співполімер етиленоксиду і пропіленоксиду, співполімер метакрилової кислоти/етилакрилату, співполімер метакрилової кислоти/метилметакрилату, співполімер бутилметакрилату/2-диметиламіноетилметакрилату, полі(гідроксіалкілакрилату), полі(гідроксіалкілметакрилату), співполімер вінілацетату і кротонової кислоти, частково гідролізований полівінілацетат, карагінан, галактоманан, або ксантанову камедь, або їх  
30 сполучення. У деяких випадках крім або замість гідрофільних полімерів можна використовувати цукрові спирти.

У наступному варіанті здійснення даного винаходу поверхнево-активну речовину вибирають з похідних поліоксіетилену рицинової олії, ефіру поліоксіетиленсорбіту і жирної монокислоти, поліоксіетиленалкілового ефіру, поліоксіетиленалкіларилового ефіру, ефіру поліетиленгліколю і жирної кислоти, моноефіру алкіленгліколю і жирної кислоти, ефіру сахарози і жирної кислоти, або моноефіру сорбітану і жирної кислоти. Необмежувальні приклади прийнятних поверхнево-  
45

активних сполук включають в себе поліоксіетиленгліцерин тририцинолеат або поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor EL; BASF Corp.) або поліоксіетиленгліцерин оксистеарат, такий як поліетиленгліколь 40 гідрована рицинова олія (Cremophor RH, відома також як поліоксил 40 гідрована рицинова олія, або макроголгліцерин гідроксистеарат), або поліетиленгліколь 60 гідрована рицинова олія (Cremophor RH 60), моноефір поліоксіетиленсорбітану і жирної монокислоти, такої як моноефір поліоксіетилен(20)сорбітану і жирної монокислоти, наприклад, поліоксіетилен(20)сорбітан моноолеат (Tween 80), поліоксіетилен(20)сорбітанмоностеарат (Tween 60), поліоксіетилен(20)сорбітанмонопальмітат (Tween 40), або поліоксіетилен(20)сорбітанмонолаурат(Tween 20), поліоксіетилен(3)лауриловий ефір, поліоксіетилен(5)цетиловий ефір, поліоксіетилен(2)стеариловий ефір, поліоксіетилен(5)стеариловий ефір, поліоксіетилен(2)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(3)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(4)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(3)октилфеніловий ефір, монолаурат ПЕГ-300, дилаурат ПЕГ-200, дилаурат ПЕГ-300, дилаурат ПЕГ-400, дистеарат ПЕГ-300, діолеат ПЕГ-300, пропіленглікольмонолаурат (наприклад, лаурогліколь FCC), D-альфатокоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат, моностеарат сахарози, дистеарат сахарози, монолаурат сахарози, дилаурат сахарози, сорбітан монолаурат, сорбітан моноолеат, сорбітан монопальмітат, або сорбітан стеарат, або їх сполучення. Можна також використовувати інші прийнятні іоногенні або неіоногенні поверхнево-активні сполуки.

У ще одному варіанті здійснення даного аспекту винаходу, тверда дисперсія являє собою аморфну тверду дисперсію. У ще одному варіанті здійснення, тверда дисперсія являє собою аморфну тверду дисперсію, яка містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) гідрофільний полімер, і (3) поверхнево-активну речовину. У наступному варіанті здійснення тверда дисперсія являє собою твердий розчин, який містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, і (2) гідрофільний полімер. У ще одному варіанті здійснення, тверда дисперсія являє собою твердий розчин, який містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) гідрофільний полімер і (3) поверхнево-активну речовину.

У ще одному варіанті здійснення даного аспекту винаходу, гідрофільний полімер являє собою гомополімер або співполімер N-вінілпіролідону. Переважно, гідрофільний полімер являє собою співповідон.

У ще одному варіанті здійснення, поверхнево-активна речовина являє собою D-альфатокоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат (вітамін E TPGS). У наступному варіанті здійснення поверхнево-активна речовина являє собою лаурогліколь FCC. У ще одному варіанті здійснення, поверхнево-активна речовина являє собою комбінацію вітаміну E TPGS і лаурогліколю FCC. У ще одному варіанті здійснення, поверхнево-активна речовина являє собою ефір сорбітану і жирної кислоти, такої як сорбітан монолаурат (Span 20). У наступному варіанті здійснення, поверхнево-активну речовину вибирають з Tween 20, Tween 80, вітаміну E TPGS, або лаурогліколю FCC, або їх сполучення.

У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, що містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) співповідон, і (3) поверхнево-активну речовину, вибрана з вітаміну E TPGS, Span 20, або їх сполучення.

У наступному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, що містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) співповідон, і (3) комбінацію вітаміну E TPGS і лаурогліколю FCC.

У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, що містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) співповідон, і (3) поверхнево-активну речовину, вибрана з Tween 20 або Tween 80.

У наступному аспекті, в даному винаході описані способи отримання твердої композиції даного винаходу. У одному варіанті здійснення, даний спосіб включає в себе сушіння розчинника в рідкому розчині, де вказаний розчин включає в себе: (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і, необов'язково, (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Процес сушіння можна здійснювати з використанням будь-якого прийнятного способу випаровування розчинника, включаючи, але не обмежуючись методом розпилювального сушіння.

У наступному варіанті здійснення, спосіб включає в себе отвердження розплаву, що містить: (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і, необов'язково, (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

5 Тверда композиція даного винаходу може також включати в себе інші добавки або інгредієнти, такі як барвники, ароматизатори, мастильні речовини або консерванти. Тверду композицію даного винаходу можна приготувати в будь-яких прийнятних дозованих формах, таких як капсула, драже, гранула, порошок або таблетка.

10 Тверда композиція даного винаходу може також включати в себе інший агент, що має анти-ВГС активність, наприклад, агент, вибраний з інгібіторів гелікази ВГС, інгібіторів полімерази ВГС, інгібіторів протеази ВГС, інгібіторів ВГС NS5A, інгібіторів DC81, інгібіторів циклофіліну, або інгібіторів ділянки внутрішньої посадки рибосоми (IRES).

15 Крім того, в даному винаході описані способи застосування твердої композиції даного винаходу для лікування інфекційного захворювання ВГС. Дані способи включають в себе введення твердої композиції даного винаходу потребуючому цього пацієнту, знижуючи, таким чином, концентрацію вірусу ВГС в крові або тканинах пацієнта.

20 Інші ознаки, цілі і переваги даного винаходу зрозумілі з подальшого докладного опису. Однак треба розуміти, що даний докладний опис, хоча і вказує переважні варіанти здійснення винаходу, даний лише як ілюстрація, не обмеження. Різні зміни і модифікації в рамках даного винаходу будуть очевидні для фахівців в даній галузі з докладного опису.

#### Докладний опис винаходу

25 У даному винаході описані тверді композиції, що включають в себе: (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, в аморфній формі, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і, необов'язково, (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. Складання препарату із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> в аморфній формі здатне підвищити власну розчинність лікарського препарату і швидкість розчинення, підвищуючи, таким чином, біодоступність сполуки.

30 Необмежувальний спосіб отримання аморфної форми сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятної солі) полягає в отриманні твердих дисперсій з полімерним носієм. Наявність гідрофільного полімеру (полімерів) і необов'язкової поверхнево-активної речовини (речовин), а також дисперсії сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятної солі) в аморфній формі в матриці, що містить полімер(и), може істотно збільшити швидкість розчинення даної сполуки. У деяких випадках склад твердої дисперсії може ефективно підтримувати сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятну сіль) в супернасиченому стані, щоб дозволити велику адсорбцію.

35 Використаний в даному описі термін "тверда дисперсія" визначає систему в твердому стані (на противагу рідкому або газоподібному стану), що містить щонайменше два компоненти, де один компонент диспергований в іншому компоненті або компонентах. Наприклад, активний інгредієнт або комбінацію активних інгредієнтів можна диспергувати в матриці, що складається з фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру (полімерів) і фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини (речовин). Термін "тверда дисперсія" включає в себе системи, що містять малі частинки однієї фази, диспергування в іншій фазі. Розмір даних частинок часто складає менше ніж 400 мкм, наприклад, розмір менший ніж 100, 10 або 1 мкм. У випадку, коли тверда дисперсія компонентів така, що дана система є абсолютно хімічно і фізично однорідною або гомогенною, або складається з однієї фази (як визначено в термодинаміці), таку тверду дисперсію називають "твердим розчином". Скловидний розчин являє собою твердий розчин, в якому розчинена речовина розчинена в скловидному розчиннику.

Термін AUC<sub>∞</sub> або AUC<sub>0-неск</sub> стосується площі під кривою залежності плазменної концентрації від часу (AUC), екстрапольованої до нескінченності.

50 Терміни "масовий процент" або "процент по масі" або «% по масі» або "мас. %" означає масу окремого компонента або суміші у вигляді процентної частки від маси композиції або суміші.

55 У одному аспекті в даному винаході описана тверда композиція, що містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, в аморфній формі, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. З сполуки (або її солі) і полімеру отримують склад у вигляді твердої дисперсії. Поверхнево-активну речовину можна ввести до складу тієї ж твердої дисперсії, або поверхнево-активну речовину можна окремо з'єднати або змішати з твердою дисперсією.

60 У одному з варіантів здійснення, тверда композиція даного винаходу містить аморфну тверду дисперсію, що включає в себе (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її

фармацевтично прийнятну сіль, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. У іншому варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу містить твердий розчин, що включає в себе (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, і (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу містить твердий розчин, що включає в себе (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер і (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину. У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу містить скловидний розчин, що включає в себе (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, і (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. У наступному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу містить скловидний розчин, що включає в себе (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

Тверда композиція (або тверда дисперсія) даного винаходу може містити, наприклад щонайменше 1 масовий % сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятної солі), переважно щонайменше 5 %, включаючи, наприклад щонайменше 10 %. Наприклад, тверда композиція (або тверда дисперсія) даного винаходу може містити від 1 до 50 масових % сполуки (або її солі). У іншому прикладі тверда композиція (або тверда дисперсія) даного винаходу може містити від 5 до 30 масових % сполуки (або її солі). Переважно, тверда композиція (або тверда дисперсія) даного винаходу містить від 5 до 15 масових % сполуки (або її солі).

Тверда дисперсія даного винаходу може містити щонайменше 30 масових % фармацевтично прийнятних гідрофільного полімери або комбінації подібних гідрофільних полімерів. Переважно, тверда дисперсія містить щонайменше 40 масових % фармацевтично прийнятних гідрофільного полімеру або комбінації подібних гідрофільних полімерів. Більш переважно, тверда дисперсія містить щонайменше 50 масових % (включаючи, наприклад щонайменше 50 %, 70 %, 80 % або 90 %) по масі фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації подібних гідрофільних полімерів. Тверда дисперсія (або тверда композиція) даного винаходу може також містити щонайменше 1 масовий % фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації подібних поверхнево-активних речовин. Переважно, тверда дисперсія (або тверда композиція) даного винаходу містить щонайменше 2 масових % фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації подібних поверхнево-активних речовин. Більш переважно, тверда дисперсія (або тверда композиція) даного винаходу містить від 4 % до 20 масових % поверхнево-активної речовини (речовин), наприклад, від 5 % до 10 масових % поверхнево-активної речовини (речовин).

У одному варіанті здійснення, тверда дисперсія (або тверда композиція) даного винаходу містить щонайменше 30 масових % фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації подібних полімерів, і щонайменше 1 масовий % фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації подібних поверхнево-активних речовин. У іншому варіанті здійснення, тверда дисперсія (або тверда композиція) даного винаходу містить щонайменше 50 масових % фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації подібних полімерів, і від 2 % до 20 масових % фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації подібних поверхнево-активних речовин. У ще одному варіанті здійснення, тверда дисперсія (або тверда композиція) даного винаходу містить від 50 % до 90 масових % фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації подібних полімерів, і від 3 % до 15 масових % фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації подібних поверхнево-активних речовин. У ще одному варіанті здійснення, тверда дисперсія (або тверда композиція) даного винаходу містить від 70 % до 90 масових % фармацевтично прийнятного гідрофільного полімеру або комбінації подібних полімерів, і від 5 % до 10 масових % фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини або комбінації подібних поверхнево-активних речовин.

Переважно, гідрофільний полімер, що використовується в даному винаході, має T<sub>g</sub>, що становить щонайменше 50 °C, більш переважно щонайменше 60 °C, і, найбільш переважно щонайменше 80 °C, включаючи, але не обмежуючись інтервалом від 80 °C до 180 °C або від 100 °C до 150 °C. Способи визначення значень T<sub>g</sub> органічних полімерів описані в INTRODUCTION TO PHYSICAL POLYMER SCIENCE (2nd Edition by L.H. Sperling, published by John Wiley & Sons, Inc., 1992). Значення T<sub>g</sub> можна визначити як зважену суму значень T<sub>g</sub> для гомополімерів, отриманих з кожного з індивідуальних мономерів, тобто T<sub>g</sub> полімеру =  $\sum W_i X_i$ , де W<sub>i</sub> являє собою масову процентну частку мономеру i в органічному полімері, а X<sub>i</sub> являє собою

значення  $T_g$  для гомополімеру, отриманого з мономеру і. Значення  $T_g$  для гомополімерів можна взяти з POLYMER HANDBOOK (2nd Edition by J. Brandrup and E.H. Immergut, Editors, published by John Wiley & Sons, Inc., 1975). Гідрофільні полімери з описаними вище  $T_g$  можуть дозволити отримати тверді дисперсії, які є механічно стійкими і, в межах звичайних інтервалів температур, досить температурно-стабільні, так що дані тверді дисперсії можна використовувати як дозовані форми без додаткової обробки, або пресувати в таблетки лише з невеликою добавкою допоміжних речовин для таблетування. Можна також застосовувати гідрофільні полімери з  $T_g$  нижчою ніж 50 °C.

Переважно, гідрофільний полімер, що використовується в даному винаході, є водорозчинним. Тверда композиція даного винаходу може також включати в себе полімер або полімери, слабкорозчинні у воді або нерозчинні у воді, такі як зшиті полімери. Гідрофільний полімер, що міститься в твердій композиції даного винаходу, переважно має уявну в'язкість, при розчиненні при 20 °C у водному розчині при 2 % (мас./об.), складову від 1 до 5000 мПа·C, а більш переважно, від 1 до 700 мПа·C, а найбільш переважно, від 5 до 100 мПа·C.

Гідрофільні полімери, прийнятні для застосування в твердій композиції даного винаходу, включають в себе, але не обмежуються, гомополімерами або співполімерами N-вінілпироліду, такими як гомополімери або співполімери N-вінілпироліду (наприклад, полівінілпиролідон (ПВП), або співполімери N-вінілпироліду і вінілацетату або вінілпропіонату), складними ефірами целюлози або простими ефірами целюлози, такими як алкілцелюлози (наприклад, метилцелюлоза або етилцелюлоза), гідроксикалкілцелюлозами (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза) і фталатами або сукцинатами целюлози (наприклад, ацетатфталат целюлози і фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, або ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози), високомолекулярними поліалкіленоксидами, такі як поліетиленоксид, поліпропіленоксид і співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду, поліакрилатами або поліметакрилатами, такими як співполімери метакрилової кислоти/етилакрилату, співполімери метакрилової кислоти/метилметакрилату, співполімери бутилметакрилату/2-диметиламіноетилметакрилату, полі(гідроксикалкілакрилати) і полі(гідроксикалкілметакрилати), поліакриламидами, полімерами вінілацетату, такими як співполімери вінілацетату і кротонової кислоти, і частково гідролізованим полівінілацетатом (що називається також частково омиленим "полівініловим спиртом"), полівініловим спиртом, оліго- або полісахаридами, такими як карагінани, галактотанани і ксантанова камедь, полігідроксикалкілакрилатами, полігідроксикалкілметакрилатами, співполімерами метилметакрилату і акрилової кислоти, поліетиленгліколями (ПЕГ), прищепленими співполімерами поліетиленгліколю/полівінілкапролактаму/полівінілацетату, або будь-якою їх сумішшю або комбінацією. У деяких випадках в доповнення або замість гідрофільних полімерів можна використовувати цукрові спирти.

Необмежувальні приклади переважних гідрофільних полімерів для даного винаходу включають в себе полівінілпиролідон (ПВП) K17, ПВП K25, ПВП K30, ПВП K90, гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) E3, ГПМЦ E5, ГПМЦ E6, ГПМЦ E15, ГПМЦ K3, ГПМЦ A4, ГПМЦ A15, ацетатсукцинат (АС) ГПМЦ LF, АС ГПМЦ HF, АС ГПМЦ LG, АС ГПМЦ MG, АС ГПМЦ HG, фталат (Ф) ГПМЦ 50, Ф ГПМЦ 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, співвідон (співполімер вінілпироліду-вінілацетату 60/40), полівінілацетат, співполімер метакрилату/метакрилової кислоти (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, EudragitS100, поліетиленгліколь (ПЕГ) 400, ПЕГ 600, ПЕГ 1450, ПЕГ 3350, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, Soluplus, полксамер 124, полксамер 188, полксамер 237, полксамер 338 і полксамер 407.

З їх числа переважними є гомополімери або співполімери N-вінілпироліду, такі як співполімери N-вінілпироліду і вінілацетату. Необмежувальним прикладом переважного полімеру є співполімер 60 масових % N-вінілпироліду і 40 масових % вінілацетату. Інші переважні полімери включають в себе, без обмеження, гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ, відому також як гіпромелоза в USP), таку як гідроксипропілметилцелюлоза сорту E5 (ГПМЦ-E5), і ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС).

Фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина, що застосовується в даному винаході, переважно являє собою неіоногенну поверхнево-активну речовину. Більш переважно, тверда композиція даного винаходу містить фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, що має значення ГЛБ в інтервалі від 2-20. Тверда композиція даного винаходу може також містити суміш фармацевтично прийнятних поверхнево-активних речовин, при цьому щонайменше одна поверхнево-активна речовина має величину ГЛБ не меншу ніж 10 і щонайменше інша поверхнево-активна речовина має величину ГЛБ менше ніж 10. У одному з прикладів, кожна поверхнево-активна речовина, що міститься в твердій композиції даного



винаходу, має значення ГЛБ, що становить щонайменше 10. У іншому прикладі, кожна поверхнево-активна речовина, що міститься в твердій композиції даного винаходу, має значення ГЛБ меншу ніж 10. У ще одному прикладі тверда композиція даного винаходу містить щонайменше дві фармацевтично прийнятні поверхнево-активні речовини, при цьому одна з них

5 має значення ГЛБ, що становить щонайменше 10, а інша має значення ГЛБ менше ніж 10. У системі ГЛБ (Fiedler, H.B., *ENCYCLOPEDIA OF EXCIPIENTS*, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002) поверхнево-активним речовинам приписані чисельні значення, при цьому ліпофільні речовини набувають менших значень ГЛБ, а гідрофільні речовини набувають великих по величині значень ГЛБ.

10 Необмежувальні приклади фармацевтично прийнятних поверхнево-активних речовин, прийнятних для даного винаходу, включають в себе поліоксіетиленові похідні рицинової олії, наприклад, тририцинолеат поліоксоетиленгліцерину або поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor EL; BASF Corp.) або оксистеарат поліоксіетиленгліцерину, такий як поліетиленгліколь 40 гідрована рицинова олія (Cremophor RH 40, відома також як поліоксил 40 гідрована рицинова

15 олія, або макрогліцерин гідроксистеарат), або поліетиленгліколь 60 гідрована рицинова олія (Cremophor RH 60), або моноефір поліоксіетиленсорбітану і жирної кислоти, такої як моноефір поліоксіетилен(20)сорбітану і жирної кислоти, наприклад, поліоксіетилен(20)сорбітан моноолеат (Tween 80), поліоксіетилен(20)сорбітан моностеарат (Tween 60), поліоксіетилен(20)сорбітан монопальмітат (Tween 40), або поліоксіетилен(20)сорбітан монолаурат (Tween 20). Інші

20 необмежувальні приклади прийнятних поверхнево-активних речовин включають в себе поліоксіетиленалкілові прості ефіри, наприклад, поліоксіетилен(3)лауриловий ефір, поліоксіетилен(5)цетиловий ефір, поліоксіетилен(5)стеариловий ефір, поліоксіетиленалкіларілові прості ефіри, наприклад, поліоксіетилен(2)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(3)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(4)нонілфеніловий ефір,

25 поліоксіетилен(3)октилфеніловий ефір, ефір поліетиленгліколю і жирних кислот, наприклад, ПЕГ-200 монолаурат, ПЕГ-200 дилаурат, ПЕГ-300 дилаурат, ПЕГ-400 дилаурат, ПЕГ-300 дистеарат, ПЕГ-300 діолеат, моноефіри алкіленгліколю і жирних кислот, наприклад, пропіленглікольмонолаурат (лауроґліколь, такий як лауроґліколь FCC), ефір сахарози і жирних кислот, наприклад, моностеарат сахарози, дистеарат сахарози, монолаурат сахарози, дилаурат

30 сахарози, моноефіри сорбітану і жирних кислот, такі як сорбітан монолаурат (Span 20), сорбітан моноолеат, сорбітан монопальмітат (Span 40), або сорбітан стеарат, D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат, або їх комбінацію або суміш. Інші прийнятні поверхнево-активні речовини включають в себе, але не обмежуються, блокспівполімерами етиленоксиду і пропіленоксиду, відомими також як блокспівполімери поліоксіетилену-

35 поліоксипропілену або поліоксіетиленполіпропіленгліколь, такий як Poloxamer 124, Poloxamer 188, Poloxamer 237, Poloxamer 388, або Poloxamer 407 (BASF Wyandotte Corp.). Як описано вище, в твердій композиції даного винаходу можна використовувати суміш поверхнево-активних речовин.

Необмежувальні приклади переважних поверхнево-активних речовин для даного винаходу

40 включають в себе полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат (вітамін E TPGS), пропіленглікольлаурат, лаурилсульфат натрію і сорбітан монолаурат.

У одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну

45 тверду дисперсію або твердий розчин, що містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, і (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер. Тверда композиція включає в себе також фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, яка переважно складає аморфну дисперсію або твердий розчин. Гідрофільний полімер можна вибрати, наприклад, з групи, що включає в себе гомополімер N-вініллактаму, співполімер N-вініллактаму, складний ефір целюлози, простий ефір целюлози,

50 поліалкіленоксид, поліакрилат, поліметакрилат, поліакриламід, полівініловий спирт, полімер вінілацетату, олігосахарид і полісахарид. Як необмежувального приклад гідрофільний полімер вибирають з групи, що включає в себе гомополімер N-вінілпіролідону, співполімер N-вінілпіролідону, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксіалкілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксіалкілалкілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, фталат целюлози, сукцинат целюлози, ацетатфталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленоксид, поліпропіленоксид, співполімер етиленоксиду і пропіленоксиду, прищеплений

55 поліетиленгліколю/полівінілкапролактаму/полівінілацетату, співполімер

60

метакрилової кислоти/етилакрилату, співполімер метакрилової кислоти/метилметакрилату, співполімер бутилметакрилату/2-диметиламіноетилметакрилату, полі(гідроксіалкілакрилат), полі(гідроксіалкілметакрилат), співполімер вінілацетату і кротонової кислоти, частково гідролізований полівінілацетат, галактоманан і ксантанову камедь. Переважно, гідрофільний полімер вибирають з полівінілпіролідону (ПВП) K17, ПВП K25, ПВП K30, ПВП K90, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) E3, ГПМЦ E5, ГПМЦ E6, ГПМЦ E15, ГПМЦ K3, ГПМЦ A4, ГПМЦ A15, ацетатасукцинату (АС) ГПМЦ LF, АС ГПМЦ MF, АС ГПМЦ HF, АС ГПМЦ LG, АС ГПМЦ MG, АС ГПМЦ HG, фталату (Ф) ГПМЦ 50, Ф ГПМЦ 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, співвіднону (співполімер вінілпіролідону-вінілацетату 60/40), полівінілацетату, співполімеру метакрилату/метакрилової кислоти (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, поліетиленгліколю (ПЕГ) 400, ПЕГ 600, ПЕГ 1450, ПЕГ 3350, ПЕГ 4000, ПЕГ 6000, ПЕГ 8000, Soluplus, полксамеру 124, полксамеру 188, полксамеру 237, полксамеру 338, або полксамеру 407. Більш переважно, гідрофільний полімер вибирають з гомополімерів вінілпіролідону (наприклад, ПВП зі значеннями К Фікентшера від 12 до 100, або ПВП зі значеннями К Фікентшера від 17 до 30), або співполімерів з 30-70 масовими % N-вінілпіролідону (ВП) і 70-30 масовими % вінілацетату (ВА) (наприклад, співполімеру з 60 масовими % ВП і 40 масовими % ВА). Поверхнево-активну речовину можна вибрати, наприклад, з групи, що включає в себе тририцинолеат поліоксіетиленгліцерину або поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor EL; BASF Corp.) або поліоксіетиленгліцерин оксистеарат, моноефір поліоксіетиленсорбітану і жирної кислот, поліоксіетиленалкіловий ефір, поліоксіетиленалкілариловий ефір, ефір поліетиленгліколю і жирної кислоти, моноефір алкіленгліколю і жирної кислоти, ефір сахарози і жирної кислоти, і моноефір сорбітану і жирної кислоти. Як необмежувальний приклад поверхнево-активну речовину вибирають з групи, що включає в себе поліетиленгліколь 40 гідрована рицинова олія (Cremophor RH 40, відомий також як поліоксил 40 гідрована рицинова олія або макрогліцерин гідроксистеарат), поліетиленгліколь 60 гідрована рицинова олія (Cremophor RH 60), моноефір поліоксіетилен(20)сорбітану і жирної кислоти (наприклад, поліоксіетилен(20)сорбітан моноолеат (Tween 80), поліоксіетилен(20)сорбітан моностеарат (Tween 60), поліоксіетилен(20)сорбітан монопальміат (Tween 40), або поліоксіетилен(20)сорбітан монолаурат (Tween 20)), поліоксіетилен(3)лауриловий ефір, поліоксіетилен(5)цетиловий ефір, поліоксіетилен(2)стеариловий ефір, поліоксіетилен(5)стеариловий ефір, поліоксіетилен(2)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(3)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(4)нонілфеніловий ефір, поліоксіетилен(3)октилфеніловий ефір, ПЕГ-200 монолаурат, ПЕГ-200 дилаурат, ПЕГ-300 дилаурат, ПЕГ-400 дилаурат, ПЕГ-300 дистеарат, ПЕГ-300 діолеат, пропіленглікольмонолаурат, D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат, моностеарат сахарози, дистеарат сахарози, монолаурат сахарози, дилаурат сахарози, сорбітан монолаурат, сорбітан моноолеат, сорбітан монопальміат, і сорбітан стеарат. 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-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинату (вітамін E TPGS), пропіленглікольлаурату, лаурилсульфату натрію, або сорбітан монолаурату. Більш переважно, поверхнево-активну речовину вибирають з сорбітан монолаурату, D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинату (вітаміну E TPGS), пропіленглікольмонолаурату або їх сполучення (наприклад, поєднання D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинату і лауроґліколю FCC).

У іншому варіанті здійснення тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, який містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, і (2) гомополімер або співполімер N-вінілпіролідону (наприклад, співвіднон). Тверда композиція включає в себе також фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину (наприклад, вітамін E TPGS, сорбітан монолаурат, або поєднання вітаміну E TPGS і лауроґліколю FCC), де з поверхнево-активної речовини переважно складають аморфну тверду дисперсію або твердий розчин.

У ще одному варіанті здійснення тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, який містить (1) сполуку, вибрану із сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятну сіль, і (2) співвіднон, і (3) фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину (наприклад, вітамін E TPGS, сорбітан монолаурат, або поєднання вітаміну E TPGS і лауроґліколю FCC). Аморфна тверда дисперсія або твердий розчин може також містити іншу фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, який містить (1) 10 масових % сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub>

або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятної солі), (2) 82 масових % співвіднону, і (3) 5 масових % вітаміну E TPGS і 2 масових % лаурогліколю FCC. Тверда композиція може також включати в себе 1 масовий % колоїдного оксиду кремнію.

У наступному варіанті здійснення тверда композиція даного винаходу включає в себе аморфну тверду дисперсію або твердий розчин, який містить (1) 10 масових % сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятної солі), (2) 82 масових % співвіднону, і (3) 7 масових % пропіленгліколь монокаприлату (Capryol 90). Тверда композиція може також містити 1 масовий % колоїдних оксидів кремнію.

Тверда дисперсія, що використовується в даному винаході, переважно включає в себе, або складається з однієї фази (визначеної в термодинаміці), в якій терапевтичний агент(и) (наприклад, сполука I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, або її фармацевтично прийнятна сіль, що містить або не містить інший анти-ВГС агент) молекулярно диспергований в матриці, що містить фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер(и). У таких випадках з термічного аналізу твердої дисперсії за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) звичайно видно одну T<sub>g</sub>, а тверда дисперсія не містить якої-небудь детектованої кристалічної сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, визначеної методом порошкової дифракційної рентгеноскопії.

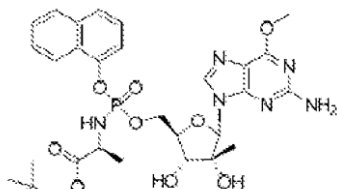
Сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> і I<sub>D</sub> можна отримати по методиках, описаних в прикладах 37, 144, 250 і 237, відповідно, патентної заявки США серійний номер 12/813301, поданої 10 червня 2010 р., в цей час публікація патентної заявки США № 2010/0317568, яка включена в даний опис посиланням у всій її повноті.

Тверда композиція даного винаходу може також містити один або більше інших анти-ВГС агентів. Дані інші анти-ВГС агенти можуть являти собою, наприклад, інгібітори полімерази ВГС (включаючи інгібітори полімерази нуклеозидного або нуклеозидного типу), інгібітори протеази ВГС, інгібітори гелікази ВГС, інгібітори CD81, інгібітори циклофіліну, інгібітори ділянки внутрішньої посадки рибосоми (IRES) або інгібітори ВГС NS5A. Конкретні приклади даних інших анти-ВГС агентів включають в себе, але не обмежуються, рибавірином, α-інтерфероном, β-інтерфероном, пегільованим інтерфероном-α, пегільованим інтерфероном-лямбда, PSI-7851 (Pharmasset) (нуклеозидний інгібітор полімерази), PSI-938 (Pharmasset) (нуклеозидний інгібітор полімерази), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (нуклеозидний інгібітор полімерази), IDX102, IDX375 (нуклеозидний інгібітор полімерази), GS-9190 (нуклеозидний інгібітор полімерази), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (інгібітор NS5A), BMS-791325 (інгібітор протеази), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (інгібітор протеази), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (інгібітор NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (інгібітор NS5A), INX08189 (Inhibitec) (інгібітор протеази), AZD2836, телапревіром (інгібітор протеази), босепревіром (інгібітор протеази), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (інгібітор протеази), VBY-376, VX-500 (Vertex) (інгібітор протеази), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (інгібітор протеази), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (інгібітор протеази), ITMN-191 (Intermune, Roche) (інгібітор протеази), MK-7009 (Merck) (інгібітор протеази), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (нуклеозидний інгібітор полімерази), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (нуклеозидний інгібітор полімерази), PF-868554 (Pfizer) (нуклеозидний інгібітор полімерази), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (інгібітор NS5A), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), альбуфероном (Novartis), ABT-333 (Abbott) (нуклеозидний інгібітор полімерази), і ABT-072 (Abbott) (нуклеозидний інгібітор полімерази).

У одному варіанті здійснення тверда композиція даного винаходу включає в себе сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятну сіль) і інгібітор протеази ВГС. У іншому варіанті здійснення тверда композиція даного винаходу включає в себе сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль) і інгібітор полімерази ВГС (наприклад, нуклеозидний інгібітор полімерази, або, переважно, нуклеозидний інгібітор полімерази). У ще одному варіанті здійснення тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), (2) інгібітор протеази ВГС, і (3) інгібітор полімерази ВГС (наприклад, нуклеозидний інгібітор полімерази, або, переважно, нуклеозидний інгібітор полімерази). Необмежувальні приклади інгібіторів протеази і полімерази описані вище. Наприклад, інгібітор протеази можна вибрати з ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), босепревіру, данопревіру, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-5172 (Merck), налпепревіру, PHX-1766 (Phenomix), телапревіру, TMC-435 (Tibotec), ваніпепревіру, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), або їх сполучення. А інгібітор полімерази ВГС можна, без обмеження, вибрати з

ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), філібувіру, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), тегобувіру, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst), або їх сполучення. Інгібітор полімерази може являти собою нуклеотидний інгібітор полімерази, такий як GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), або їх сполучення. Інгібітор полімерази може також являти собою нуклеозидний інгібітор полімерази, такий як ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), філібувір, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), тегобувір, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), або їх сполучення. У даному винаході розглядається також включення в тверду композицію даного винаходу як нуклеотидного інгібітору полімерази, так і нуклеотидного інгібітору полімерази.

У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), і (2) INX-189



(Inhibitex). У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), і (2) RG7128, PSI-7977, PSI-938 або PSI-7851. У наступному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), (2) MK-5172, і, необов'язково, (3) RG7128. У наступному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), (2) BMS-650032 і, необов'язково, (3) PSI-7977, PSI-938 або PSI-7851. У іншому варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), (2) данопревір, необов'язково, (3) RG7128, PSI-7977, PSI-938 або PSI-7851. У наступному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), (2) TMC-435 і, необов'язково, (3) RG7128, PSI-7977, PSI-938 або PSI-7851. У наступному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), (2) BMS-650032 і, необов'язково, (3) BMS-790052. Сполука I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль) і BMS-650032 можуть бути складені разом в аморфній формі, наприклад, складені разом у вигляді описаної в даному описі твердої дисперсії або твердого розчину. У ще одному варіанті здійснення, тверда композиція даного винаходу включає в себе (1) сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль) і (2) GS-9256, GS-9190, GS-9132, GS-9451, GS-9669 або GS-6620.

Сполука I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятну сіль) і один або більше інших анти-ВГС агентів, описаних тут (наприклад, MX-5172 або данопревір) можна скласти разом в аморфній формі, наприклад, скласти разом у вигляді описаної в даному описі твердої дисперсії або твердого розчину. Альтернативним чином, сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (або її фармацевтично прийнятну сіль) можна вводити спільно з одним або більше іншими анти-ВГС агентами, описаними тут, або одночасно, або послідовно пацієнту, який потребує цього, для лікування інфекції ВГС.

Тверда композиція даного винаходу переважно являє собою тверду оральну дозовану форму. Звичайні тверді оральні дозовані форми, прийнятні для даного винаходу, включають в себе, але не обмежуються, капсулами, драже, гранулами, пілюлями, порошками і таблетками, при цьому капсули і таблетки є переважними. Тверда оральна дозована форма даного винаходу може також включати в себе інші ексципієнти або додаткові розріджувачі, такі як сахароза, лактоза або крохмаль. Крім того, в тверду оральну дозовану форму даного винаходу можна включити мастильні речовини, барвники, вивільняючі агенти, агенти для нанесення покриття, підсолоджувачі або смакові агенти, буферні агенти, консерванти або антиоксиданти.

Тверду композицію даного винаходу можна отримати множиною способів, такими як, без обмеження, екструзія з розплаву, розпилювальне сушіння, спільне осадження, ліофільне сушіння, або іншими методами випаровування розчинників, при цьому переважними є екструзія з розплаву і розпилювальне сушіння. Спосіб екструзії з розплаву звичайно включає в себе стадії отримання розплаву, що містить активний інгредієнт(и), гідрофільний полімер(и) і, переважно, поверхнево-активну речовину (речовини), а потім охолодження розплаву до його затвердження. Плавлення часто включає в себе перехід в рідкий стан, в якому можливе розчинення або введення одного компонента, переважно, гомогенне розчинення або введення, в інший компонент або компоненти. У багатьох випадках полімерний компонент(и) розплавиться, а інші компоненти, включаючи активний інгредієнт(и) і поверхнево-активну речовину (речовини), розчиняться в даному розплаві з утворенням розчину. У такому випадку полімер виступає як розчинник. Плавлення звичайно включає в себе нагрівання вище температури розм'якшення даного полімеру (полімерів). Розплав можна отримати рядом способів. Змішування компонентів може відбуватися до, під час, або після утворення розплаву. Наприклад, компоненти можна спочатку змішати, а потім розплавити, або змішати і розплавити одночасно. Крім того, розплав можна гомогенізувати, щоб ефективно диспергувати активний інгредієнт(и). Крім того, може бути зручно спочатку розплавити полімер(и), а потім змішати з ними і гомогенізувати активний інгредієнт(и). У одному прикладі всі речовини, за винятком поверхнево-активної речовини (речовин), змішують і подають в екструдер, тоді як поверхнево-активну речовину (речовини), розплавляють окремо і закачують під час екструзії.

У іншому прикладі розплав містить сполуку  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$  або  $I_D$  (її фармацевтично прийнятну сіль) і один або більше описаних вище гідрофільних полімерів, а температура розплаву знаходиться в інтервалі від 100 до 170 °C, переважно, від 120 до 150 °C, а найбільш переважно, від 135 до 140 °C. Розплав також може включати в себе описану вище фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину.

У ще одному прикладі розплав містить сполуку  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$  або  $I_D$  (її фармацевтично прийнятну сіль) і щонайменше інший описаний вище анти-ВГС агент, і один або більше гідрофільних полімерів, описаних вище. Розплав також може містити фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, описану вище.

Щоб почати процес екструзії з розплаву, активний інгредієнт(и) (наприклад, сполука  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$  або  $I_D$  (її фармацевтично прийнятна сіль), або поєднання сполуки  $I_A$ ,  $I_B$ ,  $I_C$  або  $I_D$  (її фармацевтично прийнятної солі) щонайменше з іншим анти-ВГС агентом) можна використовувати в їх твердих формах, таких як їх відповідні кристалічні форми. Активний інгредієнт(и) можна також використовувати у вигляді розчину або дисперсії у прийнятному рідкому розчиннику, такому як спирти, аліфатичні вуглеводні, складні ефіри, або, в деяких випадках, рідкий двоокис вуглецю. Розчинник можна видалити, наприклад, випарити, при отриманні розплаву.

Крім того, в розплав можна ввести різні добавки, наприклад, регулятори текучості (наприклад, колоїдний оксид кремнію), зв'язувальні речовини, мастильні речовини, наповнювачі, розпушувачі, пластифікатори, барвники, або стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, світлостабілізатори, пастки для радикалів і стабілізатори проти біохімічної активності мікроорганізмів).

Плавлення і/або змішування може відбуватися в апараті, звичайному для даної мети. Особливо переважними є екструдери або змішувачі. Прийнятні екструдери включають в себе одношнекові екструдери, екструдери з паралельними шнеками, що зачіпляються, або багаточерв'ячні екструдери, переважно, двошнекові екструдери, які можуть мати шнеки спів-направленого обертання або протилежного обертання, і, необов'язково, можуть бути забезпечені місильними дисками. Потрібно брати до уваги, що робочі температури будуть визначатися типом екструдера або типом конфігурації в рамках використовуваного екструдера. Частину енергії, необхідної для плавлення, змішування і розчинення компонентів в екструдері, можна забезпечити за рахунок нагрівальних елементів. Однак тертя і зсуваюче зусилля речовини в екструдері може також надати значну кількість енергії для суміші, і сприяти отриманню гомогенного розплаву компонентів.

Консистенція розплаву може змінюватися від рідкого до кашоподібного і до в'язкого. Формування екструдату звичайно можна здійснити за допомогою каландра з двома роликками протилежного обертання з взаємно узгодженими натисненнями на їх поверхні. Екструдат можна охолодити і дати йому затвердіти. Крім того, екструдат можна розрізати на шматки, або до (розрізання в гарячому стані), або після затвердження (розрізання в холодному стані).

Після цього затверділий продукт екструзії можна подрібнити, розмелени або іншим чином зменшити в розмірі до гранул. Затверділий екструдат, а також кожна отримана гранула,

включає в себе тверду дисперсію, переважно, твердий розчин, активного інгредієнта (інгредієнтів) в матриці, що складається з гідрофільного полімеру (полімерів) і, необов'язково, фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини (речовин). У випадку, коли гранули не містять якої-небудь поверхнево-активної речовини, описану вище поверхнево-активну речовину можна додати або змішати з гранулами. Продукт екструзії можна також змішати з іншим активним інгредієнтом (інгредієнтами) і/або добавкою (добавками) перед подрібненням або розмелюванням в гранули. Дані гранули надалі можна переробити у прийнятні тверді оральні дозовані форми.

У деяких випадках для отримання прийнятних твердих дозованих форм метод прямого формування, такий як литтєве формування, можна застосовувати в сполученні з екструзією з розплаву.

У одному прикладі співповідон і одну або більшу поверхнево-активних речовин змішують і гранулюють з подальшим прикладанням аеросилу і сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятної солі). Після цього суміш, яка може містити, наприклад щонайменше 5 масових % сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятної солі), подрібнюють. Потім суміш піддають екструзії, і отриманий при цьому екструдат можна подрібнити і просіяти для подальшої обробки, щоб отримати капсули або таблетки. Поверхнево-активну речовину (речовини), що застосовуються в цьому прикладі, можна також додавати за допомогою рідинного дозатора в процесі екструзії.

Спосіб випаровування розчинника методом розпилювального сушіння надає перевагу в можливості проведення обробки при нижчій температурі, при необхідності, і допускає інші зміни в способі з метою подальшого поліпшення властивостей порошку. Після цього з висушеного розпилювальним сушінням порошку можна приготувати склад, а кінцевий лікарський продукт зручний для застосування відносно того, чи бажана капсула, таблетки або будь-яка інша тверда дозована форма.

Ілюстративні способи розпилювального сушіння і обладнання для розпилювального сушіння описані у K. Masters, SPRAY DRYING HANDBOOK (Halstead Press, New York, 4rd ed., 1985). Необмежувальні приклади пристроїв для розпилювального сушіння, прийнятні для даного винаходу, включають в себе розпилювальні сушарки, що випускаються Niro Inc. або GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG, і Spray Drying Systems, Inc. Спосіб розпилювального сушіння звичайно включає в себе дроблення рідкої суміші на невеликі крапельки і швидке видалення розчинника з цих крапельок в контейнері (апарат для розпилювального сушіння), в якому є сильна рушійна сила для випаровування розчинника з крапель. Спосіб розпилення включає в себе, наприклад, дворідинні або напірні форсунки, або роторні розпилювачі. Сильну рушійну силу для випаровування розчинника можна забезпечити, наприклад, шляхом підтримування парціального тиску розчинника в апараті для розпилювального сушіння, що значно перевищує тиск пари даного розчинника при температурі крапель, що висушуються. Це можна здійснити або (1) підтримуванням тиску в апараті для розпилювального сушіння при низькому вакуумі, (2) змішуванням крапельок рідини з теплим осушувальним газом (наприклад, нагрітим азотом), або (3) і тим, і іншим способами.

Температуру і швидкість потоку осушувального газу, а також пристрій розпилювальної сушарки можна вибрати таким чином, щоб до моменту досягнення стінки апарату краплі були достатньо сухими. Це сприяє гарантії того, щоб осушені краплі, по суті, були твердими і могли утворювати тонкий порошок і не прилипати до стінки апарату. Висушений розпиленням продукт можна отримати, видаляючи речовину вручну, за допомогою стиснутого повітря, механічно або іншими прийнятними способами. Фактичний проміжок часу для досягнення переважного рівня сухості залежить від розміру крапельок, складу і процедури розпилювального сушіння. Після затвердіння твердий порошок може залишатися в камері для розпилювального сушіння протягом додаткового часу (наприклад, 5-60 секунд) для додаткового випаровування розчинника з твердого порошку. Кінцевий вміст розчинника в твердій дисперсії, що входить з сушарки, переважно, знаходиться на досить низькому рівні для того, щоб поліпшити стабільність кінцевого продукту. Наприклад, залишковий вміст розчинника висушеного розпилювальним сушінням продукту може складати менше ніж 2 масових %. Найбільш переважно, залишковий вміст розчинника знаходиться в межах, встановлених в Керівних вказівках міжнародної конференції по гармонізації (ICH). Крім того, може виявитися корисним піддати висушену розпилювальним сушінням композицію додатковому сушінню, щоб ще більше знизити залишковий вміст розчинника. Способи додаткового зниження вмісту розчинника включають в себе, але не обмежуються, сушінням в псевдозрідженому шарі, інфрачервоним сушінням, вакуумним сушінням і комбінацією цих і інших способів.

Подібно описаному вище твердому екструдату, висушений розпилювальним сушінням продукт містить тверду дисперсію, переважно, твердий розчин, активного інгредієнта (інгредієнтів) в матриці, що складається з гідрофільного полімеру (полімерів) і, необов'язково, фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини (речовин). У випадку, коли

висушений розпилювальним сушінням продукт не містить поверхнево-активної речовини, описану вище фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину можна додати і змішати з висушеним розпилювальним сушінням продуктом перед подальшою обробкою.

Перед подачею в розпилювальну сушарку активний інгредієнт(и) (наприклад, сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль), або поєднання сполуки I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятної солі) щонайменше з іншим анти-ВГС агентом), гідрофільний полімер(и), а також іншими необов'язковими активними інгредієнтами або ексципієнтами, такими як фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина (речовини), можна розчинити в розчиннику. Прийнятні розчинники включають в себе, але не обмежуються, водою, алканолами (наприклад, метанолом, етанолом, 1-пропанолом, 2-пропанолом або їх сумішами), ацетоном, сумішшю ацетон/вода, сумішами алканол/вода (наприклад, сумішами етанол/вода), або їх сполученнями. Крім того, даний розчин можна попередньо нагріти перед подачею в розпилювальну сушарку.

Тверду дисперсію, отриману екструзією з розплаву, розпилювальним сушінням або іншими методами, можна отримати у вигляді будь-яких прийнятних твердих оральних форм. У одному варіанті здійснення тверду дисперсію, отриману екструзією з розплаву, розпилювальним сушінням або іншими методами (наприклад, екструдат або висушений розпилювальним сушінням порошок), можна пресувати в таблетки. Тверду дисперсію можна або безпосередньо пресувати, або подрібнити або розмелени в гранули або порошки перед пресуванням. Пресування можна здійснити в таблетковому пресі, такому як стальна матриця між двома рухомими штампами. Якщо тверда композиція даного винаходу включає в себе сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль) і інший анти-ВГС агент, можна окремо отримати тверді дисперсії кожного індивідуального інгредієнта, а потім змішати необов'язково подрібнені або розмелені тверді дисперсії перед пресуванням. Сполуку I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub> (її фармацевтично прийнятну сіль) і інший активний інгредієнт(и) також можна отримати у вигляді аналогічної твердої дисперсії, необов'язково подрібненої і/або змішаної з іншими добавками, а потім пресувати в таблетки.

При пресуванні твердої дисперсії можна застосовувати щонайменше одну добавку, вибрану з регуляторів текучості, зв'язувальних речовин, мастильних речовин, наповнювачів, розпушувачів або пластифікаторів. Ці добавки можна змішати з подрібненою або розмеленою твердою дисперсією перед пресуванням. Розпушувачі сприяють швидкій дезінтеграції компакту в шлунку, і утримують вивільнені гранули окремо одна від одної. Необмежувальними прикладами прийнятних розпушувачів є зшиті полімери, такі як зшитий полівінілпіролідон, зшита карбоксиметилцелюлоза натрію або кроскармеллоза натрію. Необмежувальними прикладами прийнятних наповнювачів (що називаються також об'ємоутворювальними агентами) є моногідрат лактози, гідрофосфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel), силікати, зокрема, двоокис кремнію, оксид магнію, тальк, картопляний або кукурудзяний крохмаль, ізомальт, або полівініловий спирт. Необмежувальні приклади прийнятних регуляторів текучості включають в себе високодисперсний оксид кремнію (наприклад, колоїдний оксид кремнію, такий як Aerosil) і тварин або рослинні жири або воски. Необмежувальні приклади прийнятних мастильних речовин включають в себе поліетиленгліколь (наприклад, з молекулярною масою від 1000 до 6000), стеарати магнію і кальцію, стеарилфумарат натрію і так далі.

При отриманні твердої композиції даного винаходу можна також використовувати інші різні добавки, наприклад, барвники, такі як азо-барвники, органічні або неорганічні пігменти, такі як оксид алюмінію або двоокис титану, або барвники природного походження, стабілізатори, такі як антиоксиданти, светостабілізатори, пастки радикалів, стабілізатори проти біохімічної активності мікроорганізмів.

Тверді композиції згідно з деяким варіантом здійснення даного винаходу можуть містити декілька шарів, наприклад, ламіновані або багатошарові таблетки. Вони можуть знаходитися у відкритій або закритій формі. "Закритими дозованими формами" є форми, в яких один шар повністю оточений щонайменше одним іншим шаром.

Для полегшення прийому твердої дозованої форми переважно давати дозовану форму у відповідному вигляді. Тому таблетки великого розміру, які можна зручно проковтнути, переважно мають видовжену, а не круглу форму.

Плівкове покриття таблетки вносить додатковий внесок в легкість її проковтування. Крім того, плівкове покриття поліпшує смак і надає красивого зовнішнього вигляду. Плівкове покриття звичайно включає в себе полімерну плівкоутворювальну речовину, таку як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і співполімери акрилату або метакрилату. Крім плівкоутворювального полімеру, плівкове покриття може також включати в себе пластифікатор, наприклад, поліетиленгліколь, поверхнево-активну речовину, наприклад, полісорбати, і, необов'язково, пігмент, наприклад, двоокис титану або оксиди заліза. Плівкове покриття може також включати в себе тальк як антиадгезійний агент. Переважно, плівкове покриття складає менше ніж 5 масових % від фармацевтичної композиції даного винаходу.

У іншому аспекті в даному винаході описані способи застосування твердих композицій даного винаходу для лікування інфекції ВГС. Дані способи включають в себе введення твердої композиції даного винаходу потребуючому цього пацієнту. Тверду композицію даного винаходу можна вводити або саму по собі, або в сполученні з одним або більш іншими анти-ВГС агентами, такими як описані тут вище. Конкретна інгібуюча доза для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, включаючи тяжкість інфекційного захворювання ВГС, активність активного інгредієнта (інгредієнтів) для конкретного пацієнта, конкретну використовувану тверду композицію, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і режим харчування пацієнта, час введення і швидкість виведення, тривалість лікування, лікарські препарати, що застосовується в сполученні або одночасно із сполукою I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, I<sub>C</sub> або I<sub>D</sub>, і схожих факторів, добре відомих в галузі медицини.

У одному варіанті здійснення спосіб даного винаходу включає в себе введення потребуючому цього пацієнту твердої композиції даного винаходу і щонайменше іншого анти-ВГС агента, де вказаний інший анти-ВГС агент вибирають з інгібіторів полімерази ВГС (наприклад, нуклеозидних або нуклеозидних інгібіторів полімерази ВГС), інгібіторів протеази ВГС, інгібіторів гелікази ВГС, інгібіторів CD81, інгібіторів циклофіліну, інгібіторів ділянки внутрішньої посадки рибосоми (IRES) або інгібіторів ВГС NS5A. Переважно, вказаний інший анти-ВГС агент являє собою інгібітор полімерази ВГС (наприклад, нуклеозидний або нуклеозидний інгібітор полімерази ВГС), або інгібітор протеази ВГС. Крім того, переважно, щоб вказаний інший анти-ВГС агент являв собою інтерферон або рибавірин, або, переважно, їх сполучення. Інтерферон переважно являє собою  $\alpha$ -інтерферон, а більш переважно, пегільований інтерферон- $\alpha$ , такий як PEGASYS (пегінтерферон альфа-2a). Введення твердої композиції даного винаходу і іншого анти-ВГС агента (агентів) може бути одночасним або послідовним.

У даному винаході також описане застосування твердої композиції даного винаходу для виробництва лікарських препаратів для лікування інфекції ВГС.

Потрібно розуміти, що описані вище варіанти здійснення і наступні приклади дані як ілюстрація, не обмеження. Різні зміни і модифікації в рамках даного винаходу будуть очевидні для фахівців в даній галузі техніки з даного опису.

#### Приклад 1

Сполуку I<sub>A</sub> екструдували з використанням способу екструзії з розплаву. Два екструдати отримували, а потім подрібнювали і заповнювали ними капсули. У 1-ому екструдаті містилася сполука I<sub>A</sub>, співповідон і вітамін E-TPGS в масовому співвідношенні 5:88:7 (далі склад 1). У 2-ому екструдаті містилася сполука I<sub>A</sub>, співповідон і сорбітан монолаурат в масовому співвідношенні 5:90:5 (далі склад 2). Екструзійні суміші отримували при використанні ступки і товчачика. Обидва склади екструдували при 140 °C. Отримані екстродовані нитки подрібнювали і з'єднували фракції, що перевищують 0,2 мм, з 100 мг маніту/колоїдного оксиду кремнію (99:1), а потім заповнювали ними капсули. У кожній капсулі екструдату містилося 5 мг сполуки I<sub>A</sub>.

#### Приклад 2

Оцінку фармакокінетичного профілю кожного складу, описаного в прикладі 1, проводили на собаках після однократного перорального (ПО) введення складу. У даному дослідженні використовували чотирьох собак (двох псів і двох сук). Тварини утримувалися без їжі протягом ночі і отримували їжу за 30 хв до отримання дози і протягом дослідження. Зразки плазми крові відбирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 і 24 години після введення дози. Аналіз зразків плазми відносно сполуки I<sub>A</sub> проводили методом РХ-МС/МС. AUC<sub>∞-неск</sub> і C<sub>макс</sub> нормалізовували відносно дози 0,5 мг/кг сполуки I<sub>A</sub>.

Середні нормалізовані відносно дози значення AUC<sub>0-неск</sub> сполуки I<sub>A</sub> становили 512,2 і 432,0 нг·год./мл, при дозі 0,5 мг/кг для складів 1 і 2, відповідно. Середні нормалізовані відносно дози значення C<sub>макс</sub> сполуки I<sub>A</sub> становили 36,1 і 15,2 нг/мл при дозі 0,5 мг/кг для складів 1 і 2, відповідно.

#### Приклад 3



Сполуку I<sub>A</sub> змішували з гідрофільними полімерами і фармацевтично прийнятними поверхнево-активними речовинами в різних співвідношеннях, і розчиняли в органічному розчиннику (ацетоні або сумішах ацетон-вода). Після цього розчинник видаляли з системи при нагріванні (~75°C) і у вакуумі при використанні роторного випарника Genevac або Buchi Rotavap.

Тверді дисперсії сполуки I<sub>A</sub> при різних рівнях завантаження лікарського засобу і при використанні різних поверхнево-активних речовин або полімерів просівали через сито 30 меш, щоб зменшити розмір частинок. Отримані зразки твердої дисперсії використали для характеристики аморфного стану методом порошкової рентгеноскопії (PXRD), хімічної стабільності, тесту на розчинення *in vitro* і досліджень біодоступності на собаках.

У випадку досліджень біодоступності на собаках, порошкоподібну тверду дисперсію змішували з іншими ексципієнтами і пресували в таблетки для досягнення міцності 0,5 мг, 5,0 мг і 25,0 мг. При дослідженнях розчинності *in vitro* проводили оцінку виділення сполуки I<sub>A</sub>.

Застосовувані гідрофільні полімери являли собою співвідон, Soluplus, фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP) і гідроксипропілметилцелюлозу сорту E5 (ГПМЦ-E5).

Застосовувані поверхнево-активної речовини являли собою вітамін E TPGS і Cremophor RH40. Кількість поверхнево-активної речовини (речовин) в кожній твердій дисперсії складало не більше ніж 10 масових %, а кількість сполуки I<sub>A</sub> в кожній твердій дисперсії знаходилася в інтервалі від 5 до 20 масових %.

За даними рентгенограм PXRD було показано, що у всіх твердих дисперсіях сполука I<sub>A</sub> знаходилася в аморфній формі. Проводили оцінку твердих дисперсій, що містять співвідон, на стабільність, і було показано, що вони хімічно стабільні через 4 тижні при 40 °C і 75 %-ій відносній вологості при дослідженні в закритих чашках. Крім того, дані тверді дисперсії виявляли високу швидкість розчинення.

#### Приклад 4

Один склад твердої дисперсії готували з використанням розпилювального сушіння, отримуючи порошкоподібну тверду дисперсію аморфної сполуки I<sub>A</sub> в полімерній матриці. У висушеному розпилювальним сушінням порошку містилося 10 масових % сполуки I<sub>A</sub>, 85 масових % співвідону і 5 масових % вітаміну E TPGS. Як розчинник для розпилювального сушіння застосовували ацетон і воду в співвідношенні 9:1.

Після цього висушений розпилювальним сушінням порошок сушили у вакуумі для видалення залишкового розчинника. Висушений у вакуумі порошок змішували з мікрокристалічною целюлозою, моногідратом лактози, колоїдним оксидом кремнію, стеарилфумаратом натрію і, необов'язково, кроскармелозою натрію. Потім дану суміш пресували в кінцеву дозовану форму таблетки.

#### Приклад 5

Склад із сполуки I<sub>B</sub> отримували при використанні екструзії з розплаву, а також розпилювального сушіння. У обох складах містилося 10 % сполуки I<sub>B</sub>, 82 % співвідону, 2 % вітаміну E TPGS, 5 % лаурогіліколю FCC і 1 % Aerosil 200, і далі їх перетворювали в пресовані таблетки. Обидві форми тестували методом прискореного тесту на стабільність протягом 4 тижнів. Фармакокінетичне дослідження на собаках показало прекрасну біодоступність сполуки I<sub>B</sub>.

#### Приклад 6

Сполуку I<sub>C</sub> змішували з співвідоном при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 %, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C) і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували за допомогою поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення *in vitro*. У випадку досліджень розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>C</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика *in situ* і аналізу методом ВЕРХ.

По даних PLM було показано, що в даній твердій дисперсії сполука I<sub>C</sub> знаходиться в аморфній формі. Крім того, дані тверді дисперсії виявляли високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>C</sub> в чистому аморфному стані.

#### Приклад 7

Сполуку I<sub>C</sub> змішували з співвідоном і вітаміном E TPGS при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C) і у вакуумі (роторний випарник або вакуумна піч). Тверду дисперсію сполуки I<sub>C</sub> при рівні завантаження лікарського засобу в 10 % подрібнювали до дрібних частинок за допомогою ступки і товчачика, а потім охарактеризували методом порошкової рентгеноскопії (PXRD), ДСК і ТГА і тесту на розчинення *in vitro*. Крім того, отриману аморфну тверду дисперсію при 20 % завантаженні лікарського

засобу охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення *in vitro*. При дослідженнях розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>C</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика *in situ* і аналізу методом ВЕРХ.

5 По даних PXRD, ДСК або PLM було показано, що в обох твердих дисперсіях сполука I<sub>C</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>C</sub> в чистому аморфному стані.

#### Приклад 8

10 Сполуку I<sub>C</sub> змішували з співповідомом і Tween 80 або Cremophor RH40 при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C) і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення *in vitro*. При дослідженнях розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>C</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика *in situ* і аналізу методом ВЕРХ.

15 По даних PLM було показано, що у всіх чотирьох твердих дисперсіях сполука I<sub>C</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>C</sub> в чистому аморфному стані.

#### Приклад 9

20 Сполуку I<sub>C</sub> змішували з співповідомом і вітаміном E TPGS і лаурогліколем FCC при завантаженні лікарського засобу, що складають 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C) і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення *in vitro*. При дослідженнях розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>C</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика *in situ* і аналізу методом ВЕРХ.

25 По даних PLM для обох твердих дисперсій було показано, що сполука I<sub>C</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>C</sub> в чистому аморфному стані.

#### Приклад 10

30 Сполуку I<sub>C</sub> змішували з Soluplus і вітаміном E TPGS або Tween 80 або Cremophor RH40 при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення *in vitro*. При дослідженнях розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>C</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика *in situ* і аналізу методом ВЕРХ.

40 По даних PLM для всіх шести твердих дисперсій було показано, що сполука I<sub>C</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>C</sub> в чистому аморфному стані.

#### Приклад 11

45 Сполуку I<sub>C</sub> змішували з Soluplus (привитий співполімер поліетиленгліколю, полівінілкапролактаму і полівінілацетату) і вітаміном E TPGS і лаурогліколем FCC при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення *in vitro*. При дослідженнях розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>C</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика *in situ* і аналізу методом ВЕРХ.

50 По даних PLM для обох твердих дисперсій було показано, що сполука I<sub>C</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>C</sub> в чистому аморфному стані.

#### Приклад 12

55 Один склад твердої дисперсії готували з використанням розпилювального сушіння, отримуючи тверду порошкоподібну дисперсію аморфної сполуки I<sub>C</sub> в полімерній матриці. У висушеному розпилювальним сушінням порошку містилося 10 масових % сполуки I<sub>C</sub>, 85 масових % співповідону і 5 масових % вітаміну E TPGS. Як розчинник для розпилювального сушіння використовували метанол. Висушений розпилювальним сушінням порошок додатково

сушили у вакуумі для подальшого видалення залишкового розчинника. Висушену аморфну тверду дисперсію охарактеризували методом порошкової рентгеноскопії (PXRD), ДСК і ТГА.

За даними як PXRD, так і ДСК було показано, що в твердій дисперсії сполука I<sub>C</sub> міститься в аморфній формі.

#### 5 Приклад 13

Сполуку I<sub>D</sub> змішували з співповідом при завантаженні лікарського засобу 10 %, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення in vitro. При дослідженнях розчинення in vitro оцінку виділення сполуки I<sub>D</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика in situ і аналізу методом ВЕРХ.

По даних PLM твердій дисперсії було показано, що сполука I<sub>D</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>D</sub> в чистому аморфному стані.

#### 15 Приклад 14

Сполуку I<sub>D</sub> змішували з співповідом і вітаміном Е TPGS або Tween 80 або Cremophor RH40 при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення in vitro. При дослідженнях розчинення in vitro оцінку виділення сполуки I<sub>D</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика in situ і аналізу методом ВЕРХ.

По даних PLM було показано, що у всіх шести твердих суспензіях сполука I<sub>D</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>D</sub> в чистому аморфному стані.

#### 25 Приклад 15

Сполуку I<sub>D</sub> змішували з співповідом і вітаміном Е TPGS і лаурогіколем FCC при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення in vitro. При дослідженнях розчинення in vitro оцінку виділення сполуки I<sub>D</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика in situ і аналізу методом ВЕРХ.

По даних PLM було показано, що в обох твердих суспензіях сполука I<sub>D</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>D</sub> в чистому аморфному стані.

#### 40 Приклад 16

Сполуку I<sub>D</sub> змішували з Soluplus і вітаміном Е TPGS або Tween 80 або Cremophor RH40 при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення in vitro. При дослідженнях розчинення in vitro оцінку виділення сполуки I<sub>D</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика in situ і аналізу методом ВЕРХ.

По даних PLM було показано, що у всіх шести твердих суспензіях сполука I<sub>D</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>D</sub> в чистому аморфному стані.

#### 50 Приклад 17

Сполуку I<sub>D</sub> змішували з Soluplus і вітаміном Е TPGS і лаурогіколем FCC при завантаженні лікарського засобу, що складає 10 % і 20 %, відповідно, і розчиняли в органічному розчиннику (наприклад, метанолі). Потім розчинник видаляли з системи при нагріванні (~40 °C і у вакуумі. Отримані аморфні тверді дисперсії охарактеризували методом поляризаційної мікроскопії (PLM) і тесту на розчинення in vitro. При дослідженнях розчинення in vitro оцінку виділення сполуки I<sub>D</sub> з описаних вище аморфних твердих дисперсій проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 за допомогою заглибного УФ-датчика in situ і аналізу методом ВЕРХ.

По даних PLM було показано, що в обох твердих суспензіях сполука I<sub>D</sub> знаходиться в аморфній формі. Дані тверді дисперсії виявляли також високу швидкість розчинення в порівнянні із сполукою I<sub>D</sub> в чистому аморфному стані.

## Приклад 18

Гранулювання одного складу, що містить 15 % сполуки I<sub>B</sub>, 7,1 % лауроґліколю FCC, 2,9 % вітаміну E TPGS і 75 % співвіднону проводили з використанням лабораторного млина. Рідкі ексципієнти, такі як лауроґліколь FCC, гранулювали з твердою сировою речовиною, зберігали в холодильнику протягом ночі для затвердження і знову перемішували. Отримані суміші безпосередньо використовували для екструзії. Екструзію проводили на дрібномасштабному двошнековому екструдері (швидкість обертання 80 об/хв) при температурі 140 °С. Виділення лікарського засобу і аналіз чистоти після обробки оцінювали методом ВЕРХ. Тверді дисперсії характеризували методом ДСК і поляризаційної мікроскопії (PLM). При дослідженнях розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>B</sub> з описаної вище аморфної твердої дисперсії проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 методом ВЕРХ.

По даних ДСК і PLM аналізу твердої дисперсії було виявлено, що сполука I<sub>B</sub> знаходиться в аморфній формі і піддається незначному розкладанню при високотемпературній обробці. Тверда дисперсія виявляє високу швидкість розчинення при pH 6,8.

Виявилось, що сполуку I<sub>B</sub> можна обробити шляхом екструзії з розплаву при температурі приблизно аж до 170 °С, яка набагато вища ніж температура розкладання лікарської речовини, що складає 130 °С, без збільшення API розкладання.

## Приклад 19

Зі сполуки I<sub>B</sub> отримували склад з використанням екструзії з розплаву, а також розпилювального сушіння. Обидва склади включали в себе 10 % сполуки I<sub>B</sub>, 82 % співвіднону, 5 % лауроґліколю FCC, 2 % вітаміну E TPGS і 1 % Aerosil 200. Отримання грануляту для екструзії з розплаву здійснювали за допомогою лабораторного млина. Рідкі ексципієнти, такі як лауроґліколь FCC, гранулювали з твердою сировою речовиною, зберігали в холодильнику протягом ночі для затвердження, і знову перемішували. Отримані суміші безпосередньо використовували для екструзії. Екструзію проводили на дрібномасштабному двошнековому екструдері (швидкість обертання 80 об/хв) при температурі 150 °С. Отриману аморфну тверду дисперсію характеризували методом ДСК і поляризаційної мікроскопії (PLM). При дослідженнях розчинення *in vitro* оцінку виділення сполуки I<sub>B</sub> з описаної вище аморфної твердої дисперсії проводили в фосфатному буфері при pH 6,8 методом ВЕРХ.

Для розпилювального сушіння таку ж композицію, як і використана для екструзії з розплаву, розчиняли в суміші ізопропіловий спирт/воду, отримуючи склад живильного розчину, що містить 2 % сполуки I<sub>B</sub>, 16,4 % співвіднону, 1 % лауроґліколю FCC, 0,4 % вітаміну E TPGS, 0,2 % Aerosil 200, 70 % ізопропілового спирту і 10 % ДІ води. Тверду дисперсію отримували з використанням лабораторної розпилювальної сушарки при температурі введення 110 °С і роторного випарника для подальшого сушіння при 40 °С і 40 мбар абс для видалення решти розчинників. Дисперсію, висушену розпилювальним сушінням, тестували на вміст залишкового розчинника.

Кожну отриману тверду дисперсію пресували в таблетку 100 мг з використанням способу прямого змішування/прямого пресування 50 %-ій твердої дисперсії, 28 % Avicel 102, 14 % Di-CAFOS A, 5 % кроскармелози натрію, 1 % Avicel 200 і 2 % стеарилфумарату натрію.

Фармакокінетичне дослідження на собаках показало чудову біодоступність сполуки I<sub>B</sub> у висушеній розпилювальним сушінням, а також в екструдованій з розплаву таблетованій формі в порівнянні з введенням *in vivo* еталонного рідкого препарату сполуки I<sub>B</sub>. У пресованих таблетках обох форм розкладання сполуки I<sub>B</sub> не виявлялося при зберіганні при 40 °С і 75 %-ій відн. вологості протягом 4 тижнів. Поведінка при розчиненні, а також температура склування залишається постійною.

Сполуку I<sub>B</sub> також включали до складу твердої дисперсії з іншими поверхнево-активними речовинами, такими як Tween 80 або Cremophor RH40.

Попередній опис даного винаходу надає ілюстрацію і опис, але не має на увазі повноту і обмеження даного винаходу в точності до описаного. Модифікації і зміна можливі в світлі описаних вище навчань або можуть бути отримані з пунктів формули винаходу і їх еквівалентів.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда композиція, яка включає в себе
  - (1) сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, в аморфній формі,
  - (2) фармацевтично прийнятний гідрофільний полімер, і
  - (3) необов'язково фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину,
 де вказана сполука вибрана з групи, яка включає в себе:

- диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-третбутилфеніл)піролідин-2,5-дііл)біс(4,1-фенілен)біс(азандііл)біс(оксометилен)біс(піролідин-2,1-дііл))біс(3-метил-1-оксобутан-2,1-дііл)дикарбамат (сполука I<sub>A</sub>),
- метил [(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл}піролідин-2-іл]-1H-імідазол-4-іл}феніл)-1-[6-(піперидин-1-іл)пиридин-3-іл]-1H-пірол-2-іл}феніл)-1H-імідазол-2-іл]піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл]карбамат (сполука I<sub>B</sub>),
- метил {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-третбутилфеніл)-5-(2-((2S)-1-[N-(метоксикарбоніл)-О-метил-L-треоніл]піролідин-2-іл]-1H-бензімідазол-6-іл)піролідин-2-іл]-1H-бензімідазол-2-іл]піролідин-1-іл]-3-метокси-1-оксобутан-2-іл}карбамат (сполука I<sub>C</sub>), і
- метил {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,5-дифтор-4-(трифторметил)феніл]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(метоксикарбоніл)аміно]-3-метилбутаноїл}піролідин-2-іл]-1H-бензімідазол-5-іл]піролідин-2-іл]-1H-бензімідазол-2-іл]піролідин-1-іл]-3-метил-1-оксобутан-2-іл}карбамат (сполука I<sub>D</sub>).
2. Композиція за п. 1, що включає в себе тверду дисперсію, яка містить:
- (1) вказану сполуку або її сіль, і
- (2) вказаний полімер.
3. Композиція за п. 2, в якій T<sub>g</sub> вказаного полімеру становить щонайменше 50 °C.
4. Композиція за п. 3, що включає в себе також вказану поверхнево-активну речовину.
5. Композиція за п. 4, в якій вказана тверда дисперсія включає в себе вказану поверхнево-активну речовину.
6. Композиція за п. 4, в якій вказаний полімер являє собою гомополімер або співполімер N-вінілпіролідону.
7. Композиція за п. 4, в якій вказаний полімер являє собою співповідон.
8. Композиція за п. 7, в якій вказана поверхнево-активна речовина являє собою D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат.
9. Композиція за п. 7, в якій вказана поверхнево-активна речовина являє собою комбінацію D-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинату і пропіленглікольмонолаурату.
10. Композиція за п. 7, в якій вказана поверхнево-активна речовина являє собою сорбітан монолаурат.
11. Композиція за п. 4, в якій вказана тверда дисперсія являє собою аморфну тверду дисперсію.
12. Композиція за п. 4, в якій вказана тверда дисперсія являє собою твердий розчин, що містить вказану поверхнево-активну речовину.
13. Композиція за п. 1, що містить також інший анти-ВГС агент.
14. Композиція за п. 1, що містить також інгібітор протеази ВГС.
15. Композиція за п. 1, що містить також інгібітор полімерази ВГС.
16. Композиція за п. 4, в якій вказана сполука являє собою сполуку I<sub>A</sub>.
17. Композиція за п. 4, в якій вказана сполука являє собою сполуку I<sub>B</sub>.
18. Композиція за п. 4, в якій вказана сполука являє собою сполуку I<sub>C</sub>.
19. Композиція за п. 4, в якій вказана сполука являє собою сполуку I<sub>D</sub>.
20. Спосіб отримання композиції за п. 1, що включає в себе розчинення вказаної сполуки або солі в розчиннику.
21. Спосіб за п. 20, в якому вказаний розчинник являє собою вказаний полімер.
22. Спосіб лікування ВГС, що включає в себе введення композиції за п. 1 пацієнту, який потребує цього.
23. Спосіб за п. 22, що включає в себе введення іншого анти-ВГС агента вказаному пацієнту.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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