

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **024538**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.09.30

(21) Номер заявки
201291394

(22) Дата подачи заявки
2011.06.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СОЕДИНЕНИЕ С АНТИ-ВГС (НСV) АКТИВНОСТЬЮ

(31) 12/813,301; 61/353,553

(32) 2010.06.10

(33) US

(43) 2013.05.30

(86) PCT/US2011/039769

(87) WO 2011/156578 2011.12.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭББВИ БАХАМАЗ ЛТД. (BS)

(72) Изобретатель:
Липольд Бернд, Юнг Тина, Холиг
Петер, Шредер Рудольф (DE), Сивер
Нэнси Е., Лафунген Джастин,
Синклер Брент Д., Гао И, У Цзяньвэй,
Эрикссон Брайан К. (US), Кульманн
Симон, Вестедт Ульрих, Паули
Мирко, Хайтерманн Танья, Кениг
Ренато, Тиль Мадлен, Верле Герд (DE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2010144646
WO-A1-2008144380
WO-A2-2008021927
WO-A1-2010017401
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, the whole
document

(57) В изобретении описана твердая фармацевтическая композиция, содержащая аморфную твердую дисперсию, где указанная аморфная твердая дисперсия содержит соединение или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и указанное соединение представляет собой диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-третбутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксметилен)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат (соединение I_A).

024538
B1

024538
B1

В настоящей заявке заявлен приоритет относительно предварительной заявки США серийный № 61/353553, поданной 10 июня 2010 г., и предварительной заявки США серийный № 12/813301, поданной 10 июня 2010 г., и включена ссылка на все их содержание.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым фармацевтическим композициям, содержащим соединения с анти-ВГС (НСV) активностью, и к способам применения подобных соединений для лечения инфекционного заболевания ВГС.

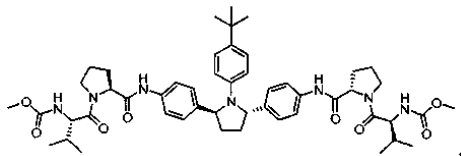
Предшествующий уровень техники

Вирус гепатита С (ВГС) представляет собой вирус РНК, относящийся к роду *Hepacivirus* из семейства *Flaviviridae*. Оболочечный вирион ВГС включает в себя позитивный РНК-геном, кодирующий все известные вирус-специфичные белки в одной непрерывной открытой рамке считывания. Эта открытая рамка считывания содержит приблизительно 9500 нуклеотидов и кодирует один большой полипротеин, состоящий примерно из 3000 аминокислот. Данный полипротеин включает в себя core-белок, оболочечные белки E1 и E2, мембрано-связанный белок p7 и неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B.

Инфекционное заболевание ВГС связано с прогрессирующей патологией печени, включая цирроз и гепатоклеточную карциному. Хронический гепатит С можно лечить пегинтерфероном-альфа в сочетании с рибавирином. Сохраняются значительные ограничения в отношении эффективности и переносимости, поскольку многие реципиенты страдают от побочных эффектов, а уничтожение вируса в организме часто является недостаточным. Таким образом, существует необходимость в новых лекарственных препаратах для лечения инфекции ВГС.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении описаны твердые фармацевтические композиции, содержащие аморфную твердую дисперсию, где указанная аморфная твердая дисперсия содержит соединение, ингибирующее ВГС, или его фармацевтически приемлемую соль, в которой указанное соединение, ингибирующее ВГС, выбирают из группы, включающей в себя диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометил)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат



далее соединение I_A.

Соединение I_A представляет собой эффективный ингибитор ВГС. Твердые фармацевтические композиции данного изобретения включают в себя (1) соединение I_A или его фармацевтически приемлемую соль, в аморфной форме, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и, необязательно, (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

В одном из аспектов в данном изобретении описана твердая композиция, содержащая твердую дисперсию, где твердая дисперсия включает в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A (или его фармацевтически приемлемую соль), в аморфной форме, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может, без ограничения, входить в состав твердой дисперсии, или отдельно быть соединено или смешано с твердой дисперсией. Предпочтительно гидрофильный полимер имеет T_g, составляющую по меньшей мере 50°C. Более предпочтительно гидрофильный полимер имеет T_g, составляющую по меньшей мере 80°C. Наиболее предпочтительно гидрофильный полимер имеет T_g, составляющую по меньшей мере 100°C. Кроме того, предпочтительно, чтобы значение ГЛБ (HLB) поверхностно-активного вещества составляло по меньшей мере 10. Можно также использовать гидрофильные полимеры с значениями T_g менее 50°C, такие как полимер с T_g, составляющей по меньшей мере 25°C, и/или поверхностно-активные вещества со значениями ГЛБ менее 10.

В одном из вариантов осуществления данного аспекта изобретения гидрофильный полимер выбирают из гомополимера N-виниллактама, сополимера N-виниллактама, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиалкиленоксида, полиакрилата, полиметакрилата, полиакриламида, поливинилового спирта, винилацетатного полимера, олигосахаридов или полисахарида. Неограничивающие примеры подходящих гидрофильных полимеров включают в себя гомополимер N-винилпирролидона, сополимер N-винилпирролидона, сополимер N-винилпирролидона и винилацетата, сополимер N-винилпирролидона и винилпропионата, привитой сополимер полиэтиленгликоля/поливинилкапролактама/поливинилацетата (например, Soluplus), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксилалкилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксилалкилалкилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, фталат целлюлозы, сукцинат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-

сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленоксид, полипропиленоксид, сополимер этиленоксида и пропиленоксида, сополимер метакриловой кислоты/этилакрилата, сополимер метакриловой кислоты/метилметакрилата, сополимер бутилметакрилата/2-диметиламиноэтилметакрилата, поли(гидроксиалкилакрилата), поли(гидроксиалкилметакрилата), сополимер винилацетата и кротоновой кислоты, частично гидролизованный поливинилацетат, каррагинан, галактоманнан, или ксантановую камедь, или их сочетание. В некоторых случаях помимо или вместо гидрофильных полимеров можно использовать сахарные спирты.

В следующем варианте осуществления данного изобретения поверхностно-активное вещество выбирают из производных полиоксиэтилена касторового масла, эфира полиоксиэтиленсорбита и жирной моноокислоты, полиоксиэтиленалкилового эфира, полиоксиэтиленалкиларилового эфира, эфира полиэтиленгликоля и жирной кислоты, моноэфира алкиленгликоля и жирной кислоты, эфира сахарозы и жирной кислоты, или моноэфира сорбитана и жирной кислоты. Неограничивающие примеры подходящих поверхностно-активных соединений включают в себя полиоксиэтиленглицерин тририцинолеат или полиоксил 35 касторовое масло (Stemphor EL; BASF Corp.) или полиоксиэтиленглицерин оксистеарат, такой как полиэтиленгликоль 40 гидрированное касторовое масло (Stemphor RH, известное также как полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, или макроглицерин гидроксистеарат), или полиэтиленгликоль 60 гидрированное касторовое масло (Stemphor RH 60), моноэфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной моноокислоты, такой как моноэфир полиоксиэтилен(20)сорбитана и жирной моноокислоты, например полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеат (Tween 80), полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат (Tween 60), полиоксиэтилен(20)сорбитанмонопальмитат (Tween 40) или полиоксиэтилен(20)сорбитанмонолаурат (Tween 20), полиоксиэтилен(3)лауриловый эфир, полиоксиэтилен(5)цетиловый эфир, полиоксиэтилен(2)стеариловый эфир, полиоксиэтилен(5)стеариловый эфир, полиоксиэтилен(2)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(3)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(4)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(3)октилфениловый эфир, монолаурат ПЭГ-300, дилаурат ПЭГ-200, дилаурат ПЭГ-300, дилаурат ПЭГ-400, дистеарат ПЭГ-300, диолеат ПЭГ-300, пропиленгликольмонолаурат (например, лаурогликоль FCC), D-альфатокоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, дилаурат сахарозы, сорбитан монолаурат, сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат, или сорбитан стеарат, или их сочетание. Можно также использовать другие подходящие ионогенные или неионогенные поверхностно-активные соединения.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения твердая дисперсия представляет собой аморфную твердую дисперсию. В еще одном варианте осуществления твердая дисперсия представляет собой аморфную твердую дисперсию, которая содержит (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль, (2) гидрофильный полимер и (3) поверхностно-активное вещество. В следующем варианте осуществления твердая дисперсия представляет собой твердый раствор, который содержит (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль и (2) гидрофильный полимер. В еще одном варианте осуществления твердая дисперсия представляет собой твердый раствор, который содержит (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль, (2) гидрофильный полимер и (3) поверхностно-активное вещество.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта изобретения, гидрофильный полимер представляет собой гомополимер или сополимер N-винилпирролидона. Предпочтительно гидрофильный полимер представляет собой соповидон.

В еще одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (витамин E TPGS). В следующем варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой лаурогликоль FCC. В еще одном варианте осуществления, поверхностно-активное вещество представляет собой комбинацию витамина E TPGS и лаурогликоля FCC. В еще одном варианте осуществления, поверхностно-активное вещество представляет собой эфир сорбитана и жирной кислоты, такой как сорбитан монолаурат (Span 20). В следующем варианте осуществления, поверхностно-активное вещество выбирают из Tween 20, Tween 80, витамина E TPGS, или лаурогликоля FCC, или их сочетания.

В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, содержащий (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль, (2) соповидон и (3) поверхностно-активное вещество, выбранное из витамина E TPGS, Span 20 или их сочетания.

В следующем варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, содержащий (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль, (2) соповидон и (3) комбинацию витамина E TPGS и лаурогликоля FCC.

В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, содержащий (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль, (2) соповидон, и (3) поверхностно-активное вещество, выбранное из Tween 20 или Tween 80.

В следующем аспекте в настоящем изобретении описаны способы получения твердой композиции настоящего изобретения. В одном варианте осуществления данный способ включает в себя сушку растворителя в жидком растворе, где указанный раствор включает в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и, необязательно, (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Процесс сушки можно осуществлять с использованием любого подходящего способа выпаривания растворителя, включая, но не ограничиваясь методом распылительной сушки.

В следующем варианте осуществления способ включает в себя отверждение расплава, содержащего (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и, необязательно, (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

Твердая композиция данного изобретения может также включать в себя другие добавки или ингредиенты, такие как красители, ароматизаторы, смазывающие вещества или консерванты. Твердую композицию данного изобретения можно приготовить в любых подходящих дозированных формах, таких как капсула, драже, гранула, порошок или таблетка.

Твердая композиция данного изобретения может также включать в себя другой агент, обладающий анти-ВГС активностью, например агент, выбранный из ингибиторов геликазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов ВГС NS5A, ингибиторов DC81, ингибиторов циклофилина, или ингибиторов участка внутренней посадки рибосомы (IRES).

Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы применения твердой композиции настоящего изобретения для лечения инфекционного заболевания ВГС. Данные способы включают в себя введение твердой композиции настоящего изобретения нуждающемуся в этом пациенту, понижая, таким образом, концентрацию вируса ВГС в крови или тканях пациента.

Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения ясны из последующего подробного описания. Однако нужно понимать, что данное подробное описание, хотя и указывающее предпочтительные варианты осуществления изобретения, дано лишь в качестве иллюстрации, не ограничения. Различные изменения и модификации в рамках данного изобретения будут очевидны для специалистов в данной области из подробного описания.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описаны твердые композиции, включающие в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль, в аморфной форме, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и, необязательно, (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Составление препарата из соединения I_A в аморфной форме способно повысить собственную растворимость лекарственного препарата и скорость растворения, повышая, таким образом, биодоступность соединения.

Неограничивающий способ получения аморфной формы соединения I_A (или его фармацевтически приемлемой соли) состоит в получении твердых дисперсий с полимерным носителем. Наличие гидрофильного полимера(полимеров) и необязательного поверхностно-активного вещества(веществ), а также дисперсии соединения I_A (или его фармацевтически приемлемой соли) в аморфной форме в матрице, содержащей полимер(ы), может существенно увеличить скорость растворения данного соединения.

В некоторых случаях состав твердой дисперсии может эффективно поддерживать соединение I_A (или его фармацевтически приемлемую соль) в супернасыщенном состоянии, чтобы позволить большую адсорбцию.

Использованный в настоящем описании термин "твердая дисперсия" определяет систему в твердом состоянии (в противоположность жидкому или газообразному состоянию), содержащую по меньшей мере два компонента, где один компонент диспергирован в другом компоненте или компонентах. Например, активный ингредиент или комбинацию активных ингредиентов можно диспергировать в матрице, состоящей из фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера(полимеров) и фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества(веществ). Термин "твердая дисперсия" включает в себя системы, содержащие малые частицы одной фазы, диспергированные в другой фазе. Размер данных частиц часто составляет менее 400 мкм, например размер менее 100, 10 или 1 мкм. В случае, когда твердая дисперсия компонентов такова, что данная система является совершенно химически и физически однородной или гомогенной, или состоит из одной фазы (как определено в термодинамике), такую твердую дисперсию называют "твердым раствором". Стекловидный раствор представляет собой твердый раствор, в котором растворенное вещество растворено в стекловидном растворителе.

Термин AUC_{∞} или $AUC_{0-\infty}$ относится к площади под кривой зависимости плазменной концентрации от времени (AUC), экстраполированной до бесконечности.

Термины "массовый процент" или "процент по массе" или "% по массе" или "мас.%" означает массу отдельного компонента или смеси в виде процентной доли от массы композиции или смеси.

В одном аспекте в настоящем изобретении описана твердая композиция, содержащая (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль, в аморфной форме, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-

но-активное вещество. Из соединения (или его соли) и полимера получают состав в виде твердой дисперсии. Поверхностно-активное вещество можно ввести в состав той же твердой дисперсии, или поверхностно-активное вещество можно отдельно соединить или смешать с твердой дисперсией.

В одном из вариантов осуществления твердая композиция данного изобретения содержит аморфную твердую дисперсию, включающую в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. В другом варианте осуществления, твердая композиция данного изобретения содержит твердый раствор, включающий в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль и (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер. В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения содержит твердый раствор, включающий в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения содержит стекловидный раствор, включающий в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль и (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер. В следующем варианте осуществления твердая композиция данного изобретения содержит стекловидный раствор, включающий в себя (1) соединение, выбранное из соединения I_A , или его фармацевтически приемлемую соль, (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер и (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

Твердая композиция (или твердая дисперсия) данного изобретения может содержать, например, по меньшей мере 1 мас.% соединения I_A (или его фармацевтически приемлемой соли), предпочтительно по меньшей мере 5 мас.%, включая, например, по меньшей мере 10 мас.%. Например, твердая композиция (или твердая дисперсия) данного изобретения может содержать от 1 до 50 мас.% соединения (или его соли). В другом примере твердая композиция (или твердая дисперсия) данного изобретения может содержать от 5 до 30 мас.% соединения (или его соли). Предпочтительно твердая композиция (или твердая дисперсия) данного изобретения содержит от 5 до 15 мас.% соединения (или его соли).

Твердая дисперсия данного изобретения может содержать по меньшей мере 30 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или комбинации подобных гидрофильных полимеров. Предпочтительно твердая дисперсия содержит по меньшей мере 40 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или комбинации подобных гидрофильных полимеров. Более предпочтительно твердая дисперсия содержит по меньшей мере 50 мас.% (включая, например, по меньшей мере 50, 70, 80 или 90%) по массе фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или комбинации подобных гидрофильных полимеров. Твердая дисперсия (или твердая композиция) данного изобретения может также содержать по меньшей мере 1 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или комбинации подобных поверхностно-активных веществ. Предпочтительно твердая дисперсия (или твердая композиция) данного изобретения содержит по меньшей мере 2 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или комбинации подобных поверхностно-активных веществ. Более предпочтительно твердая дисперсия (или твердая композиция) данного изобретения содержит от 4 до 20 мас.% поверхностно-активного вещества(веществ), например от 5 до 10 мас.% поверхностно-активного вещества(веществ).

В одном варианте осуществления твердая дисперсия (или твердая композиция) данного изобретения содержит по меньшей мере 30 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или комбинации подобных полимеров и по меньшей мере 1 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или комбинации подобных поверхностно-активных веществ. В другом варианте осуществления твердая дисперсия (или твердая композиция) данного изобретения содержит по меньшей мере 50 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или комбинации подобных полимеров и от 2 до 20 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или комбинации подобных поверхностно-активных веществ. В еще одном варианте осуществления твердая дисперсия (или твердая композиция) данного изобретения содержит от 50 до 90 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или комбинации подобных полимеров и от 3 до 15 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или комбинации подобных поверхностно-активных веществ. В еще одном варианте осуществления, твердая дисперсия (или твердая композиция) данного изобретения содержит от 70 до 90 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного полимера или комбинации подобных полимеров и от 5 до 10 мас.% фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества или комбинации подобных поверхностно-активных веществ.

Предпочтительно гидрофильный полимер, используемый в настоящем изобретении, имеет T_g , составляющую по меньшей мере 50°C, более предпочтительно по меньшей мере 60°C и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80°C, включая, но не ограничиваясь интервалом от 80 до 180°C или от 100 до 150°C. Способы определения значений T_g органических полимеров описаны в INTRODUCTION TO PHYSICAL POLYMER SCIENCE (2nd Edition by L.H. Sperling, published by John Wiley & Sons, Inc., 1992). Значение T_g можно определить как взвешенную сумму значений T_g для гомополимеров, полученных из каждого из индивидуальных мономеров, то есть T_g полимера = $\sum W_i \cdot X_i$, где W_i представляет собой

массовую процентную долю мономера i в органическом полимере, а X_i представляет собой значение T_g для гомополимера, полученного из мономера i . Значения T_g для гомополимеров можно взять из POLYMER HANDBOOK (2nd Edition by J. Brandrup and E.H. Immergut, Editors, published by John Wiley & Sons, Inc., 1975). Гидрофильные полимеры с описанными выше T_g могут позволить получить твердые дисперсии, которые являются механически устойчивыми и, в пределах обычных интервалов температур, достаточно температурно-стабильны, так что данные твердые дисперсии можно использовать в качестве дозированных форм без дополнительной обработки, или прессовать в таблетки лишь с небольшой добавкой вспомогательных веществ для таблетирования. Можно также применять гидрофильные полимеры с T_g ниже 50°C .

Предпочтительно гидрофильный полимер, используемый в настоящем изобретении, является водорастворимым. Твердая композиция настоящего изобретения может также включать в себя полимер или полимеры, слабо-растворимые в воде или нерастворимые в воде, такие как сшитые полимеры. Гидрофильный полимер, содержащийся в твердой композиции настоящего изобретения, предпочтительно имеет кажущуюся вязкость, при растворении при 20°C в водном растворе при 2% (мас./об.), составляющую от 1 до 5000 мПа·с, а более предпочтительно от 1 до 700 мПа·с, а наиболее предпочтительно от 5 до 100 мПа·с.

Гидрофильные полимеры, подходящие для применения в твердой композиции настоящего изобретения, включают в себя, но не ограничиваются, гомополимерами или сополимерами N-виниллактамов, такими как гомополимеры или сополимеры N-винилпирролидона (например, поливинилпирролидон (ПВП), или сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата или винилпропионата), сложными эфирами целлюлозы или простыми эфирами целлюлозы, такими как алкилцеллюлозы (например, метилцеллюлоза или этилцеллюлоза), гидроксилалкилцеллюлозами (например, гидроксипропилметилцеллюлоза) и фталатами или сукцинатами целлюлозы (например, ацетатфталат целлюлозы и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, или ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы), высокомолекулярными полиалкиленоксидами, такие как полиэтиленоксид, полипропиленоксид и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, полиакрилатами или полиметакрилатами, такими как сополимеры метакриловой кислоты/этилакрилата, сополимеры метакриловой кислоты/метилметакрилата, сополимеры бутилметакрилата/2-диметиламиноэтилметакрилата, поли(гидроксилалкилакрилаты) и поли(гидроксилалкилметакрилаты), полиакриламидами, полимерами винилацетата, такими как сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты, и частично гидролизованном поливинилацетатом (называемым также частично омыленным "поливиниловым спиртом"), поливиниловым спиртом, олиго- или полисахаридами, такими как каррагинаны, галактоманнаны и ксантановая камедь, полигидроксилалкилакрилатами, полигидроксилалкилметакрилатами, сополимерами метилметакрилата и акриловой кислоты, полиэтиленгликолями (ПЭГи), привитыми сополимерами полиэтиленгликоля/поливинилкапролактама/поливинилацетата, или любой их смесью или комбинацией. В некоторых случаях в дополнение или вместо гидрофильных полимеров можно использовать сахарные спирты.

Неограничивающие примеры предпочтительных гидрофильных полимеров для данного изобретения включают в себя поливинилпирролидон (ПВП) K17, ПВП K25, ПВП K30, ПВП K90, гидроксипропилметилцеллюлозу (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, соповидон (сополимер винилпирролидона-винилацетата 60/40), поливинилацетат, сополимер метакрилата/метакриловой кислоты (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, EudragitS100, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1450, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000, Soluplus, полксамер 124, полксамер 188, полксамер 237, полксамер 338 и полксамер 407.

Из их числа предпочтительными являются гомополимеры или сополимеры N-винилпирролидона, такие как сополимеры N-винилпирролидона и винилацетата. Неограничивающим примером предпочтительного полимера является сополимер 60 мас.% N-винилпирролидона и 40 мас.% винилацетата. Другие предпочтительные полимеры включают в себя, без ограничения, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ, известную также как гипромеллоза в USP), такую как гидроксипропилметилцеллюлоза сорта E5 (ГПМЦ-E5), и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС).

Фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, применяемое в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество. Более предпочтительно твердая композиция настоящего изобретения содержит фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, имеющее значение ГЛБ в интервале от 2-20. Твердая композиция настоящего изобретения может также содержать смесь фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ, при этом по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество имеет величину ГЛБ не менее 10 и, по меньшей мере, другое поверхностно-активное вещество имеет величину ГЛБ менее 10. В одном из примеров, каждое поверхностно-активное вещество, содержащееся в твердой композиции данного изобретения, имеет значение ГЛБ, составляющее по меньшей мере 10. В другом примере каждое поверхностно-активное вещество, содержащееся в твердой композиции данного изобретения,

имеет значение ГЛБ менее 10. В еще одном примере твердая композиция настоящего изобретения содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых поверхностно-активных вещества, при этом один из них имеет значение ГЛБ, составляющее по меньшей мере 10, а другой имеет значение ГЛБ менее 10. В системе ГЛБ (Fiedler, H.B., *ENCYCLOPEDIA OF EXCIPIENTS*, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002) поверхностно-активным веществам приписаны численные значения, при этом липофильные вещества получают меньшие значения ГЛБ, а гидрофильные вещества получают большие по величине значения ГЛБ.

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ, подходящих для настоящего изобретения, включают в себя полиоксиэтиленовые производные касторового масла, например тририцинолеат полиоксоэтиленглицерина или полиоксил 35 касторовое масло (Stemphog EL; BASF Corp.) или оксистеарат полиоксиэтиленглицерина, такой как полиэтиленгликоль 40 гидрированное касторовое масло (Stemphog RH 40, известное также как полиоксил 40 гидрированное касторовое масло, или макроголглицерин гидроксистеарат), или полиэтиленгликоль 60 гидрированное касторовое масло (Stemphog RH 60), или моноэфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, например полиоксиэтилен(20)сорбитан монолеат (Tween 80), полиоксиэтилен(20)сорбитан моностеарат (Tween 60), полиоксиэтилен(20)сорбитан монопальмитат (Tween 40) или полиоксиэтилен(20)сорбитан монолаурат (Tween 20). Другие неограничивающие примеры подходящих поверхностно-активных веществ включают в себя полиоксиэтиленалкиловые простые эфиры, например полиоксиэтилен(3)лауриловый эфир, полиоксиэтилен(5)цетиловый эфир, полиоксиэтилен(5)стеариловый эфир, полиоксиэтиленалкилариловые простые эфиры, например полиоксиэтилен(2)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(3)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(4)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(3)октилфениловый эфир, эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, например ПЭГ-200 монолаурат, ПЭГ-200 дилаурат, ПЭГ-300 дилаурат, ПЭГ-400 дилаурат, ПЭГ-300 дистеарат, ПЭГ-300 диолеат, моноэфиры алкиленгликоля и жирных кислот, например, пропиленгликольмонолаурат (лаурогликоль, такой как лаурогликоль FCC), эфиры сахарозы и жирных кислот, например моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, дилаурат сахарозы, моноэфиры сорбитана и жирных кислот, такие как сорбитан монолаурат (Span 20), сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат (Span 40) или сорбитан стеарат, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, или их комбинацию, или смесь. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя, но не ограничиваются, блоксополимерами этиленоксида и пропиленоксида, известными также как блоксополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена или полиоксиэтиленполипропиленгликоль, такой как Poloxamer 124, Poloxamer 188, Poloxamer 237, Poloxamer 388, или Poloxamer 407 (BASF Wyandotte Corp.). Как описано выше, в твердой композиции настоящего изобретения можно использовать смесь поверхностно-активных веществ.

Неограничивающие примеры предпочтительных поверхностно-активных веществ для данного изобретения включают в себя полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, Stemphog RH 40, Stemphog EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (витамин E TPGS), пропиленгликольлаурат, лаурилсульфат натрия и сорбитан монолаурат.

В одном варианте осуществления твердая композиция настоящего изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, содержащий (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль, и (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер. Твердая композиция включает в себя также фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, которое предпочтительно составляет аморфную дисперсию или твердый раствор. Гидрофильный полимер можно выбрать, например, из группы, включающей в себя гомополимер N-виниллактама, сополимер N-виниллактама, сложный эфир целлюлозы, простой эфир целлюлозы, полиалкиленоксид, полиакрилат, полиметакрилат, полиакриламид, поливиниловый спирт, полимер винилацетата, олигосахарид и полисахарид. В качестве неограничивающего примера гидрофильный полимер выбирают из группы, включающей в себя гомополимер N-винилпирролидона, сополимер N-винилпирролидона, сополимер N-винилпирролидона и винилацетата, сополимер N-винилпирролидона и винилпропионата, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксикалцилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксикалкалкалцилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, фталат целлюлозы, сукцинат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленоксид, полипропиленоксид, сополимер этиленоксида и пропиленоксида, привитой сополимер полиэтиленгликоля/поливинилкапролактама/поливинилацетата, сополимер метакриловой кислоты/этилакрилата, сополимер метакриловой кислоты/метилметакрилата, сополимер бутилметакрилата/2-диметиламиноэтилметакрилата, поли(гидроксикалкалцилметакрилат), поли(гидроксикалкалкалцилметакрилат), сополимер винилацетата и кротоновой кислоты, частично гидролизованной поливинилацетат, галактоманнан и ксантановую камедь. Предпочтительно гидрофильный полимер выбирают из поливинилпирролидона (ПВП) K17, ПВП K25, ПВП K30, ПВП K90, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) E3, ГПМЦ E5, ГПМЦ E6, ГПМЦ E15, ГПМЦ K3, ГПМЦ A4, ГПМЦ A15, ацетатасукцината (АС) ГПМЦ LF, АС ГПМЦ MF, АС ГПМЦ HF, АС ГПМЦ LG, АС ГПМЦ MG, АС ГПМЦ HG, фталата (Ф) ГПМЦ 50, Ф ГПМЦ 55,

Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, соповидона (сополимер винилпирролидона-винилацетата 60/40), поливинилацетата, сополимера метакрилата/метакриловой кислоты (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, полиэтиленгликоля (ПЭГ) 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1450, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000, Soluplus, полочкамера 124, полочкамера 188, полочкамера 237, полочкамера 338, или полочкамера 407. Более предпочтительно гидрофильный полимер выбирают из гомополимеров винилпирролидона (например, ПВП со значениями К Фикентшера от 12 до 100, или ПВП со значениями К Фикентшера от 17 до 30), или сополимеров с 30-70 мас.% N-винилпирролидона (ВП) и 70-30 мас.% винилацетата (ВА) (например, сополимера с 60 мас.% ВП и 40 мас.% ВА). Поверхностно-активное вещество можно выбрать, например, из группы, включающей в себя тририцинолеат полиоксиэтиленглицерина или полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor EL; BASF Corp.) или полиоксиэтиленглицерин октестеарат, моноэфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислот, полиоксиэтиленалкиловый эфир, полиоксиэтиленалкилариловый эфир, эфир полиэтиленгликоля и жирной кислоты, моноэфир алкиленгликоля и жирной кислоты, эфир сахарозы и жирной кислоты, и моноэфир сорбитана и жирной кислоты. В качестве неограничивающего примера поверхностно-активное вещество выбирают из группы, включающей в себя полиэтиленгликоль 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH 40, известный также как полиоксил 40 гидрированное касторовое масло или макроглицерин гидроксистеарат), полиэтиленгликоль 60 гидрированное касторовое масло (Cremophor RH 60), моноэфир полиоксиэтилен(20)сорбитана и жирной кислоты (например, полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеат (Tween 80), полиоксиэтилен(20)сорбитан моностеарат (Tween 60), полиоксиэтилен(20)сорбитан монопальмиат (Tween 40) или полиоксиэтилен(20)сорбитан монолаурат (Tween 20)), полиоксиэтилен(3)лауриловый эфир, полиоксиэтилен(5)цетиловый эфир, полиоксиэтилен(2)стеариловый эфир, полиоксиэтилен(5)стеариловый эфир, полиоксиэтилен(2)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(3)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(4)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(3)октилфениловый эфир, ПЭГ-200 монолаурат, ПЭГ-200 дилаурат, ПЭГ-300 дилаурат, ПЭГ-400 дилаурат, ПЭГ-300 дистеарат, ПЭГ-300 диолеат, пропиленгликольмонолаурат, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, дилаурат сахарозы, сорбитан монолаурат, сорбитан моноолеат, сорбитан монопальмитат, и сорбитан стеарат. Предпочтительно поверхностно-активное вещество выбирают из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцината (витамин E TPGS), пропиленгликольлаурата, лаурилсульфата натрия, или сорбитан монолаурата. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество выбирают из сорбитан монолаурата, D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцината (витамина E TPGS), пропиленгликольмонолаурата или их сочетания (например, сочетания D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцината и лаурогликоля FCC).

В другом варианте осуществления твердая композиция настоящего изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, который содержит (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль и (2) гомополимер или сополимер N-винилпирролидона (например, соповидон). Твердая композиция включает в себя также фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, витамин E TPGS, сорбитан монолаурат, или сочетание витамина E TPGS и лаурогликоля FCC), где из поверхностно-активного вещества предпочтительно составляют аморфную твердую дисперсию или твердый раствор.

В еще одном варианте осуществления твердая композиция настоящего изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, который содержит (1) соединение, выбранное из соединения I_A, или его фармацевтически приемлемую соль, (2) соповидон и (3) фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, витамин E TPGS, сорбитан монолаурат, или сочетание витамина E TPGS и лаурогликоля FCC). Аморфная твердая дисперсия или твердый раствор может также содержать другое фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

В еще одном варианте осуществления твердая композиция настоящего изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, который содержит (1) 10 мас.% соединения I_A (или его фармацевтически приемлемой соли), (2) 82 мас.% соповидона и (3) 5 мас.% витамина E TPGS и 2 мас.% лаурогликоля FCC. Твердая композиция может также включать в себя 1 мас.% коллоидного оксида кремния.

В следующем варианте осуществления твердая композиция настоящего изобретения включает в себя аморфную твердую дисперсию или твердый раствор, который содержит (1) 10 мас.% соединения I_A (или его фармацевтически приемлемой соли), (2) 82 мас.% соповидона и (3) 7 мас.% пропиленгликоль монокаприлата (Capryol 90). Твердая композиция может также содержать 1 мас.% коллоидного оксида кремния.

Твердая дисперсия, используемая в настоящем изобретении, предпочтительно включает в себя, или состоит из одной фазы (определенной в термодинамике), в которой терапевтический агент(ы) (например, соединение I_A или его фармацевтически приемлемая соль, содержащая или не содержащая другой анти-ВГС агент) молекулярно диспергирован в матрице, содержащей фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер(ы). В таких случаях из термического анализа твердой дисперсии при помощи диффе-

рениальной сканирующей калориметрии (ДСК) обычно видно одну T_g , а твердая дисперсия не содержит какого-либо детектируемого кристаллического соединения I_A , определенного методом порошковой дифракционной рентгеноскопии.


Соединение I_A можно получить по методикам, описанным в примерах 37, 144, 250 и 237, соответственно патентной заявки США серийный номер 12/813301, поданной 10 июня 2010 г., в настоящее время публикация патентной заявки США № 2010/0317568, которая включена в настоящей описании ссылкой во всей ее полноте.

Твердая композиция настоящего изобретения может также содержать один или более других анти-ВГС агентов. Данные другие анти-ВГС агенты могут представлять собой, например, ингибиторы полимеразы ВГС (включая ингибиторы полимеразы нуклеозидного или нуклеозидного типа), ингибиторы протеазы ВГС, ингибиторы геликазы ВГС, ингибиторы CD81, ингибиторы циклофилина, ингибиторы участка внутренней посадки рибосомы (IRES) или ингибиторы ВГС NS5A. Конкретные примеры данных других анти-ВГС агентов включают в себя, но не ограничиваются, рибавирином, α -интерфероном, β -интерфероном, пегилированным интерфероном- α , пегилированным интерфероном-лямбда, PSI-7851 (Pharmasset) (нуклеозидный ингибитор полимеразы), PSI-938 (Pharmasset) (нуклеозидный ингибитор полимеразы), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (нуклеозидный ингибитор полимеразы), IDX102, IDX375 (нуклеозидный ингибитор полимеразы), GS-9190 (нуклеозидный ингибитор полимеразы), VCH-759, VCH-916, МК-3281, BCX-4678, МК-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (ингибитор NS5A), BMS-791325 (ингибитор протеазы), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (ингибитор протеазы), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (ингибитор NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (ингибитор NS5A), INX08189 (Inhibitex) (ингибитор протеазы), AZD2836, теллапревиром (ингибитор протеазы), босепревиром (ингибитор протеазы), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (ингибитор протеазы), VBY-376, VX-500 (Vertex) (ингибитор протеазы), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (ингибитор протеазы), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (ингибитор протеазы), ITMN-191 (Intermune, Roche) (ингибитор протеазы), МК-7009 (Merck) (ингибитор протеазы), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boeinger Ingelheim), R7128 (Roche) (нуклеозидный ингибитор полимеразы), МК-3281 (Merck), МК-0608 (Merck) (нуклеозидный ингибитор полимеразы), PF-868554 (Pfizer) (нуклеозидный ингибитор полимеразы), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (ингибитор NS5A), BILB-1941 (Boeinger Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), альбуфероном (Novartis), ABT-333 (Abbott) (нуклеозидный ингибитор полимеразы), и ABT-072 (Abbott) (нуклеозидный ингибитор полимеразы).

В одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя соединение I_A (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор протеазы ВГС. В другом варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС (например, нуклеозидный ингибитор полимеразы, или предпочтительно нуклеозидный ингибитор полимеразы). В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль), (2) ингибитор протеазы ВГС и (3) ингибитор полимеразы ВГС (например, нуклеозидный ингибитор полимеразы, или предпочтительно нуклеозидный ингибитор полимеразы). Неограничивающие примеры ингибиторов протеазы и полимеразы описаны выше. Например, ингибитор протеазы можно выбрать из ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boeinger Ingelheim), BMS-650032 (BMS), босепревира, данопревира, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-13 6 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), МК-5172 (Merck), нарлапревира, PHX-1766 (Phenomix), теллапревира, TMC-435 (Tibotec), ванипревира, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), или их сочетания. А ингибитор полимеразы ВГС можно, без ограничения, выбрать из ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boeinger Ingelheim), BILB-1941 (Boeinger Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувира, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), МК-3281 (Merck), тегобувира, 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), МК-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst) или их сочетания. Ингибитор полимеразы может представлять собой нуклеотидный ингибитор полимеразы, такой как GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), МК-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), или их сочетание. Ингибитор полимеразы может также представлять собой нуклеозидный ингибитор полимеразы, такой как ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boeinger Ingelheim), BILB-1941 (Boeinger Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувир, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), МК-3281 (Merck), тегобувир, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex) или их сочетание. В настоящем изобретении рассматривается также включение в твердую композицию данного изобретения как нуклеотидного инги-

битора полимеразы, так и нуклеотидного ингибитора полимеразы.

В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1)

соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и (2) INX-189 (Inhibitex ). В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и (2) RG7128, PSI-7977, PSI-938 или PSI-7851. В следующем варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль), (2) МК-5172 и, необязательно, (3) RG7128. В следующем варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль), (2) BMS-650032 и, необязательно, (3) PSI-7977, PSI-938 или PSI-7851. В другом варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль), (2) данопребир, необязательно, (3) RG7128, PSI-7977, PSI-938 или PSI-7851. В следующем варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль), (2) ТМС-435 и, необязательно, (3) RG7128, PSI-7977, PSI-938 или PSI-7851. В следующем варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль), (2) BMS-650032 и, необязательно, (3) BMS-790052. Соединение I_A (его фармацевтически приемлемая соль) и BMS-650032 могут быть составлены вместе в аморфной форме, например составлены вместе в виде описанной в настоящем описании твердой дисперсии или твердого раствора. В еще одном варианте осуществления твердая композиция данного изобретения включает в себя (1) соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и (2) GS-9256, GS-9190, GS-9132, GS-9451, GS-9669 или GS-6620.

Соединение I_A (или его фармацевтически приемлемую соль) и один или более других анти-ВГС агентов, описанных здесь (например, МХ-5172 или данопребир) можно составить вместе в аморфной форме, например составить вместе в виде описанной в настоящем описании твердой дисперсии или твердого раствора. Альтернативным образом, соединение I_A (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить совместно с одним или более другими анти-ВГС агентами, описанными здесь, либо одновременно, либо последовательно, нуждающемуся в этом пациенту, для лечения инфекции ВГС.

Твердая композиция настоящего изобретения предпочтительно представляет собой твердую оральную дозированную форму. Обычные твердые оральные дозированные формы, подходящие для настоящего изобретения, включают в себя, но не ограничиваются, капсулами, драже, гранулами, пилюлями, порошками и таблетками, при этом капсулы и таблетки являются предпочтительными. Твердая оральная дозированная форма настоящего изобретения может также включать в себя другие эксципиенты или дополнительные разбавители, такие как сахароза, лактоза или крахмал. Кроме того, в твердую оральную дозированную форму настоящего изобретения можно включить смазывающие вещества, красители, высвобождающие агенты, агенты для нанесения покрытия, подсластители или вкусовые агенты, буферные агенты, консерванты или антиоксиданты.

Твердую композицию настоящего изобретения можно получить множеством способов, такими как, без ограничения, экструзия из расплава, распылительная сушка, совместное осаждение, лиофильная сушка, или другими методами выпаривания растворителей, при этом предпочтительными являются экструзия из расплава и распылительная сушка. Способ экструзии из расплава обычно включает в себя стадии получения расплава, содержащего активный ингредиент(ы), гидрофильный полимер(ы) и предпочтительно поверхностно-активное вещество(вещества), а затем охлаждение расплава до его затвердевания. Плавление часто включает в себя переход в жидкое состояние, в котором возможно растворение или введение одного компонента, предпочтительно гомогенное растворение или введение, в другой компонент или компоненты. Во многих случаях полимерный компонент(ы) расплавится, а другие компоненты, включая активный ингредиент(ы) и поверхностно-активное вещество(вещества), растворятся в данном расплаве с образованием раствора. В таком случае полимер выступает в качестве растворителя. Плавление обычно включает в себя нагревание выше температуры размягчения данного полимера(полимеров). Расплав можно получить рядом способов. Смешивание компонентов может происходить до, во время, или после образования расплава. Например, компоненты можно сначала смешать, а потом расплавить, или смешать и расплавить одновременно. Кроме того, расплав можно гомогенизировать, чтобы эффективно диспергировать активный ингредиент(ы). Кроме того, может быть удобно сначала расплавить полимер(ы), а затем смешать с ними и гомогенизировать активный ингредиент(ы). В одном примере все вещества, за исключением поверхностно-активного вещества(веществ), смешивают и подают в экструдер, тогда как поверхностно-активное вещества(вещества), расплавляют отдельно и закачивают во время экструзии.

В другом примере расплав содержит соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и один или более описанных выше гидрофильных полимеров, а температура расплава находится в интервале от 100 до 170°C, предпочтительно от 120 до 150°C, а наиболее предпочтительно от 135 до 140°C. Расплав также может включать в себя описанное выше фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

В еще одном примере расплав содержит соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и,

по меньшей мере, другой описанный выше анти-ВГС агент, и один или более гидрофильных полимеров, описанных выше. Расплав также может содержать фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, описанное выше.

Чтобы начать процесс экструзии из расплава, активный ингредиент(ы) (например, соединение I_A (его фармацевтически приемлемая соль), или сочетание соединения I_A (его фармацевтически приемлемой соли), по меньшей мере, с другим анти-ВГС агентом) можно использовать в их твердых формах, таких как их соответствующие кристаллические формы. Активный ингредиент(ы) можно также использовать в виде раствора или дисперсии в подходящем жидком растворителе, таком как спирты, алифатические углеводороды, сложные эфиры, или, в некоторых случаях, жидкая двуокись углерода. Растворитель можно удалить, например выпарить, при получении расплава.

Кроме того, в расплав можно ввести различные добавки, например регуляторы текучести (например, коллоидный оксид кремния), связывающие вещества, смазывающие вещества, наполнители, разрыхлители, пластификаторы, красители, или стабилизаторы (например, антиоксиданты, светостабилизаторы, ловушки для радикалов и стабилизаторы против биохимической активности микроорганизмов).

Плавление и/или смешивание может происходить в аппарате, обычном для данной цели. Особенно предпочтительными являются экструдеры или смесители. Подходящие экструдеры включают в себя одношнековые экструдеры, экструдеры с параллельными зацепляющимися шнеками, или многошнековые экструдеры, предпочтительно двухшнековые экструдеры, которые могут иметь шнеки со-направленного вращения или противоположного вращения, и, необязательно, могут быть снабжены месильными дисками. Следует принять во внимание, что рабочие температуры будут определяться типом экструдера или типом конфигурации в рамках используемого экструдера. Часть энергии, необходимой для плавления, смешивания и растворения компонентов в экструдере, можно обеспечить за счет нагревательных элементов. Однако трение и сдвигающее усилие вещества в экструдере может также предоставить значительное количество энергии для смеси, и способствовать получению гомогенного расплава компонентов.

Консистенция расплава может изменяться от жидкого до кашеобразного и до вязкого. Формование экструдата обычно можно осуществить при помощи каландра с двумя роликами противоположного вращения с взаимно согласованными нажатиями на их поверхности. Экструдат можно охладить и дать ему затвердеть. Кроме того, экструдат можно разрезать на куски, либо до (разрезание в горячем состоянии), либо после затвердевания (разрезание в холодном состоянии).

После этого затвердевший продукт экструзии можно измельчить, размолоть или другим образом уменьшить в размере до гранул. Затвердевший экструдат, а также каждая полученная гранула, включает в себя твердую дисперсию, предпочтительно твердый раствор, активного ингредиента(ингредиентов) в матрице, состоящей из гидрофильного полимера(полимеров) и, необязательно, фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества(а). В случае, когда гранулы не содержат какого-либо поверхностно-активного вещества, описанное выше поверхностно-активное вещество можно добавить или смешать с гранулами. Продукт экструзии можно также смешать с другим активным ингредиентом(ингредиентами) и/или добавкой(добавками) перед измельчением или размалыванием в гранулы. Данные гранулы в дальнейшем можно переработать в подходящие твердые оральные дозированные формы.

В некоторых случаях для получения подходящих твердых дозированных форм метод прямого формования, такой как литьевое формование, можно применять в сочетании с экструзией из расплава.

В одном примере соповидон и одно или более поверхностно-активных веществ смешивают и гранулируют с последующим добавлением аэросила и соединения I_A (его фармацевтически приемлемой соли). После этого смесь, которая может содержать, например, по меньшей мере 5 мас.% соединения I_A (его фармацевтически приемлемой соли), измельчают. Затем смесь подвергают экструзии, и полученный при этом экструдат можно измельчить и просеять для дальнейшей обработки, чтобы получить капсулы или таблетки. Поверхностно-активное вещество(вещества), применяемые в этом примере, можно также добавлять при помощи жидкостного дозатора в процессе экструзии.

Способ выпаривания растворителя методом распылительной сушки предоставляет преимущество в возможности проведения обработки при более низкой температуре, при необходимости, и допускает другие изменения в способе в целях дальнейшего улучшения свойств порошка. После этого из высушенного распылительной сушкой порошка можно приготовить состав, а конечный лекарственный продукт удобен для применения в отношении того, желательна ли капсула, таблетки или любая другая твердая дозированная форма.

Иллюстративные способы распылительной сушки и оборудование для распылительной сушки описаны у K. Masters, SPRAY DRYING HANDBOOK (Halstead Press, New York, 4th ed., 1985). Неограничивающие примеры устройств для распылительной сушки, подходящие для настоящего изобретения, включают в себя распылительные сушилки, выпускаемые Niro Inc. или GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG и Spray Drying Systems, Inc. Способ распылительной сушки обычно включает в себя дробление жидкой смеси на небольшие капельки и быстрое удаление растворителя из этих капелек в контейнере (аппарат для распылительной сушки), в котором имеется сильная движущая сила для выпаривания растворителя из капелек. Способ распыления включает в себя, например, двухжидкостные или

напорные форсунки, или роторные распылители. Сильную движущую силу для выпаривания растворителя можно обеспечить, например, путем поддержания парциального давления растворителя в аппарате для распылительной сушки, которое значительно превышает давление пара данного растворителя при температуре высушиваемых капель. Это можно осуществить либо (1) поддержанием давления в аппарате для распылительной сушки при низком вакууме, (2) смешиванием капелек жидкости с теплым осушающим газом (например, нагретым азотом), или (3) и тем, и другим способами.

Температуру и скорость потока осушающего газа, а также устройство распылительной сушилки можно выбрать таким образом, чтобы к моменту достижения стенки аппарата капли были достаточно сухими. Это способствует гарантии того, чтобы осушенные капли, по существу, были твердыми и могли образовывать тонкий порошок и не прилипать к стенке аппарата. Высушенный распылением продукт можно получить, удаляя вещество вручную, при помощи сжатого воздуха, механически или другими подходящими способами. Фактический промежуток времени для достижения предпочтительного уровня сухости зависит от размера капелек, состава и процедуры распылительной сушки. После затвердевания твердый порожок может оставаться в камере для распылительной сушки в течение дополнительного времени (например, 5-60 с; для дополнительного выпаривания растворителя из твердого порошка. Конечное содержание растворителя в твердой дисперсии, входящей из сушилки, предпочтительно находится на достаточно низком уровне для того, чтобы улучшить стабильность конечного продукта. Например, остаточное содержание растворителя высушенного распылительной сушкой продукта может составлять менее 2 мас.%. Наиболее предпочтительно остаточное содержание растворителя находится в пределах, установленных в Руководящих указаниях международной конференции по гармонизации (ICH). Кроме того, может оказаться полезным подвергнуть высушенную распылительной сушкой композицию дополнительной сушке, чтобы еще больше снизить остаточное содержание растворителя. Способы дополнительного снижения содержания растворителя включают в себя, но не ограничиваются, сушкой в псевдооживленном слое, инфракрасной сушкой, вакуумной сушкой и комбинацией этих и других способов.

Подобно описанному выше твердому экструдату высушенный распылительной сушкой продукт содержит твердую дисперсию, предпочтительно твердый раствор, активного ингредиента(ингредиентов) в матрице, состоящей из гидрофильного полимера(полимеров) и, необязательно, фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества(а). В случае, когда высушенный распылительной сушкой продукт не содержит поверхностно-активного вещества, описанное выше фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество можно добавить и смешать с высушенным распылительной сушкой продуктом перед дальнейшей обработкой.

Перед подачей в распылительную сушилку активный ингредиент(ы) (например, соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль), или сочетание соединения I_A (его фармацевтически приемлемой соли), по меньшей мере, с другим анти-ВГС агентом), гидрофильный полимер(ы), а также другие необязательные активные ингредиенты или эксципиенты, такие как фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество(вещества), можно растворить в растворителе. Подходящие растворители включают в себя, но не ограничиваются, водой, алканолами (например, метанолом, этанолом, 1-пропанолом, 2-пропанолом или их смесями), ацетоном, смесью ацетон/вода, смесями алканол/вода (например, смеси этанол/вода) или их сочетаниями. Кроме того, данный раствор можно предварительно нагреть перед подачей в распылительную сушилку.

Твердую дисперсию, полученную экструзией из расплава, распылительной сушкой или другими методами, можно получить в виде любых подходящих твердых оральных форм. В одном варианте осуществления твердую дисперсию, полученную экструзией из расплава, распылительной сушкой или другими методами (например, экструдат или высушенный распылительной сушкой порошок), можно прессовать в таблетки. Твердую дисперсию можно либо непосредственно прессовать, либо измельчить или размолоть в гранулы или порошки перед прессованием. Прессование можно осуществить в таблеточном прессе, таком как стальная матрица между двумя движущимися штампами. Если твердая композиция настоящего изобретения включает в себя соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и другой анти-ВГС агент, можно отдельно получить твердые дисперсии каждого индивидуального ингредиента, а затем смешать необязательно измельченные или размолотые твердые дисперсии перед прессованием. Соединение I_A (его фармацевтически приемлемую соль) и другой активный ингредиент(ы) также можно получить в виде аналогичной твердой дисперсии, необязательно измельченной и/или смешанной с другими добавками, а затем прессовать в таблетки.

При прессовании твердой дисперсии можно применять по меньшей мере одну добавку, выбранную из регуляторов текучести, связывающих веществ, смазывающих веществ, наполнителей, разрыхлителей, или пластификаторов. Эти добавки можно смешать с измельченной или размолотой твердой дисперсией перед прессованием. Разрыхлители способствуют быстрой дезинтеграции компакта в желудке, и удерживают высвобожденные гранулы отдельно друг от друга. Неограничивающими примерами подходящих разрыхлителей являются сшитые полимеры, такие как сшитый поливинилпирролидон, сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия или кроскармеллоза натрия. Неограничивающими примерами подходящих наполнителей (называемых также объемобразующими агентами) являются моногидрат лактозы, гидрофосфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel), силикаты, в частности двуокись

кремния, оксид магния, тальк, картофельный или кукурузный крахмал, изомальт или поливиниловый спирт. Неограничивающие примеры подходящих регуляторов текучести включают в себя высокодисперсный оксид кремния (например, коллоидный оксид кремния, такой как Aegasil) и животные или растительные жиры или воски. Неограничивающие примеры подходящих смазывающих веществ включают в себя полиэтиленгликоль (например, с молекулярной массой от 1000 до 6000), стеараты магния и кальция, стеарилфумарат натрия и так далее.

При получении твердой композиции настоящего изобретения можно также использовать другие различные добавки, например красители, такие как азо-красители, органические или неорганические пигменты, такие как оксид алюминия или двуокись титана, или красители природного происхождения, стабилизаторы, такие как антиоксиданты, светостабилизаторы, ловушки радикалов, стабилизаторы против биохимической активности микроорганизмов.

Твердые композиции согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения могут содержать несколько слоев, например ламинированные или многослойные таблетки. Они могут находиться в открытой или закрытой форме. "Закрытыми дозированными формами" являются формы, в которых один слой полностью окружен по меньшей мере одним другим слоем.

Для облегчения приема твердой дозированной формы предпочтительно давать дозированную форму в соответствующем виде. Поэтому таблетки большого размера, которые можно удобно проглотить, предпочтительно имеют удлиненную, а не круглую форму.

Пленочное покрытие таблетки вносит дополнительный вклад в легкость ее проглатывания. Кроме того, пленочное покрытие улучшает вкус и придает красивый внешний вид. Пленочное покрытие обычно включает в себя полимерное пленкообразующее вещество, такое как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и сополимеры акрилата или метакрилата. Помимо пленкообразующего полимера, пленочное покрытие может также включать в себя пластификатор, например полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество, например полисорбаты, и, необязательно, пигмент, например двуокись титана или оксиды железа. Пленочное покрытие может также включать в себя тальк в качестве антиадгезионного агента. Предпочтительно пленочное покрытие составляет менее 5 мас.% от фармацевтической композиции настоящего изобретения.

В другом аспекте в настоящем изобретении описаны способы применения твердых композиций настоящего изобретения для лечения инфекции ВГС. Данные способы включают в себя введение твердой композиции настоящего изобретения нуждающемуся в этом пациенту. Твердую композицию настоящего изобретения можно вводить либо саму по себе, либо в сочетании с одним или более другими анти-ВГС агентами, таким как описанные здесь выше. Конкретная ингибирующая доза для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, включая тяжесть инфекционного заболевания ВГС, активность активного ингредиента(ингредиентов) для конкретного пациента, конкретную используемую твердую композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента, время введения и скорость выведения, продолжительность лечения, лекарственные препараты, применяемые в сочетании или одновременно с соединением I_A, и похожих факторов, хорошо известных в области медицины.

В одном варианте осуществления способ настоящего изобретения включает в себя введение нуждающемуся в этом пациенту твердой композиции настоящего изобретения и, по меньшей мере, другого анти-ВГС агента, где указанный другой анти-ВГС агент выбирают из ингибиторов полимеразы ВГС (например, нуклеозидных или нуклеозидных ингибиторов полимеразы ВГС), ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов геликазы ВГС, ингибиторов CD81, ингибиторов циклофилина, ингибиторов участка внутренней посадки рибосомы (IRES) или ингибиторов ВГС NS5A. Предпочтительно указанный другой анти-ВГС агент представляет собой ингибитор полимеразы ВГС (например, нуклеозидный или нуклеозидный ингибитор полимеразы ВГС), или ингибитор протеазы ВГС. Кроме того, предпочтительно, чтобы указанный другой анти-ВГС агент представлял собой интерферон или рибавирин, или, предпочтительно их сочетание. Интерферон предпочтительно представляет собой α -интерферон, а более предпочтительно пегилированный интерферон- α , такой как PEGASYS (пегинтерферон альфа-2а). Введение твердой композиции настоящего изобретения и другого анти-ВГС агента(агентов) может быть одновременным или последовательным.

В настоящем изобретении также описано применение твердой композиции настоящего изобретения для производства лекарственных препаратов для лечения инфекции ВГС.

Следует понимать, что описанные выше варианты осуществления и следующие примеры даны в качестве иллюстрации, не ограничения. Различные изменения и модификации в рамках настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники из настоящего описания.

Пример 1.

Соединение I_A экструдировали с использованием способа экструзии из расплава. Два экструдата получали, а затем измельчали и заполняли ими капсулы. В 1-м экструдате содержалось соединение I_A, соповидон и витамин E-TPGS в массовом соотношении 5:88:7 (далее состав 1). Во 2-м экструдате содержалось соединение I_A, соповидон и сорбитан монолаурат в массовом соотношении 5:90:5 (далее состав 2). Экструзионные смеси получали при использовании ступки и пестика. Оба состава экструдировали при 140°C. Полученные экструдированные нити измельчали и соединяли фракции, превышающие 0,2 мм, с 100 мг маннита/коллоидного оксида кремния (99:1), а затем заполняли ими капсулы. В каждой капсуле экструдата содержалось 5 мг соединения I_A.

Пример 2.

Оценку фармакокинетического профиля каждого состава, описанного в примере 1, проводили на собаках после однократного перорального (ПО) введения состава. В данном исследовании использовали четырех собак (двух кобелей и двух сук). Животные выдерживались без пищи в течение ночи и получали пищу за 30 мин до получения дозы и на протяжении исследования. Образцы плазмы крови отбирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения дозы. Анализ образцов плазмы в отношении соединения I_A проводили методом ЖХ-МС/МС. AUC_{∞-беск} и C_{макс} нормализовывали относительно дозы 0,5 мг/кг соединения I_A.

Средние нормализованные относительно дозы значения AUC_{0-беск} соединения I_A составляли 512,2 и 432,0 нг·ч/мл, при дозе 0,5 мг/кг для составов 1 и 2 соответственно. Средние нормализованные относительно дозы значения C_{макс} соединения I_A составляли 36,1 и 15,2 нг/мл при дозе 0,5 мг/кг для составов 1 и 2 соответственно.

Пример 3.

Соединение I_A смешивали с гидрофильными полимерами и фармацевтически приемлемыми поверхностно-активными веществами в различных соотношениях, и растворяли в органическом растворителе (ацетоне или смесях ацетон-вода). После этого растворитель удаляли из системы при нагревании (~75°C) и в вакууме при использовании роторного испарителя Genevac или Buchi Rotavap. Твердые дисперсии соединения I_A при различных уровнях загрузки лекарственного средства и при использовании различных поверхностно-активных веществ или полимеров просеивали через сито 30 меш, чтобы уменьшить размер частиц. Полученные образцы твердой дисперсии использовали для характеристики аморфного состояния методом порошковой рентгенографии (PXRD), химической стабильности, теста на растворение *in vitro* и исследований биодоступности на собаках.

В случае исследований биодоступности на собаках, порошкообразную твердую дисперсию смешивали с другими эксципиентами и прессовали в таблетки для достижения прочности 0,5, 5,0 и 25,0 мг. При исследованиях растворимости *in vitro* проводили оценку выделения соединения I_A.

Применяемые гидрофильные полимеры представляли собой соповидон, Soluplus, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP) и гидроксипропилметилцеллюлозу сорта E5 (ГПМЦ-E5). Применяемые поверхностно-активные вещества представляли собой витамин E TPGS и Cremophor RH40. Количество поверхностно-активного веществ(а) в каждой твердой дисперсии составляло не более 10 мас.%, а количество соединения I_A в каждой твердой дисперсии находилось в интервале от 5 до 20 мас.%.

По данным рентгенограмм PXRD было показано, что во всех твердых дисперсиях соединения I_A находилось в аморфной форме. Проводили оценку твердых дисперсий, содержащих соповидон, на стабильность, и было показано, что они химически стабильны спустя 4 недели при 40°C и 75%-ной относительной влажности при исследовании в закрытых чашках. Кроме того, данные твердые дисперсии проявляли высокую скорость растворения.

Пример 4.

Один состав твердой дисперсии готовили с использованием распылительной сушки, получая порошкообразную твердую дисперсию аморфного соединения I_A в полимерной матрице. В высушенном распылительной сушкой порошке содержалось 10 мас.% соединения I_A, 85 мас.% соповидона и 5 мас.% витамина E TPGS. В качестве растворителя для распылительной сушки применяли ацетон и воду в соотношении 9:1.

После этого высушенный распылительной сушкой порошок сушили в вакууме для удаления остаточного растворителя. Высушенный в вакууме порошок смешивали с микрокристаллической целлюлозой, моногидратом лактозы, коллоидным оксидом кремния, стеарилфумаратом натрия и, необязательно, кроскармеллозой натрия. Затем данную смесь прессовали в конечную дозированную форму таблетки.

Предшествующее описание настоящего изобретения предоставляет иллюстрацию и описание, но не подразумевает полноту и ограничение данного изобретения в точности до описанного. Модификации и изменения возможны в свете описанных выше обучений или могут быть получены из пунктов формулы изобретения и их эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая аморфную твердую дисперсию, где указанная аморфная твердая дисперсия содержит:

(1) соединение или его фармацевтически приемлемую соль;
 (2) фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер,
 и указанное соединение представляет собой диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометил)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат (соединение I_A).

2. Композиция по п.1, в которой T_g указанного полимера составляет по меньшей мере 50°C.

3. Композиция по п.1, в которой указанная твердая дисперсия включает в себя фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

4. Композиция по п.1, в которой указанный полимер представляет собой гомополимер или сополимер N-винилпирролидона.

5. Композиция по п.1, в которой указанный полимер представляет собой соповидон.

6. Композиция по п.3, в которой указанное поверхностно-активное вещество представляет собой D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат.

7. Композиция по п.3, в которой указанное поверхностно-активное вещество представляет собой комбинацию D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцината и пропиленгликольмонолаурата.

8. Композиция по п.3, в которой указанное поверхностно-активное вещество представляет собой сорбитан монолаурат.

9. Композиция по п.1, в которой указанная твердая дисперсия представляет собой твердый раствор, содержащий указанное поверхностно-активное вещество.

10. Композиция по п.1, дополнительно содержащая другой анти-ВГС агент.

11. Композиция по п.1, дополнительно содержащая ингибитор протеазы ВГС.

12. Композиция по п.1, дополнительно содержащая ингибитор полимеразы ВГС.

13. Способ получения композиции по п.1, включающий в себя растворение указанного соединения или соли в растворителе и выпаривание растворителя.

14. Способ по п.13, в котором указанный растворитель представляет собой указанный полимер.

15. Способ лечения вируса гепатита С (ВГС), включающий введение композиции по п.1 нуждающемуся в этом пациенту.

16. Способ по п.15, включающий в себя введение другого анти-ВГС агента указанному пациенту.

17. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая аморфную твердую дисперсию, где указанная твердая дисперсия содержит:

(1) диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометил)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат;

(2) соповидон и

(3) D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат.

18. Способ лечения вируса гепатита С (ВГС), включающий введение твердой композиции пациенту, нуждающемуся в этом, где твердая композиция содержит аморфную твердую дисперсию и указанная твердая дисперсия содержит:

(1) диметил (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)-бис-(4,1-фенилен))-бис-(азандиил)-бис-(оксометил)-бис-(пирролидин-2,1-диил))-бис-(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат;

(2) соповидон и

(3) D-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат.

