



(19)

Евразийское  
патентное  
ведомство

(11)

027296

(13)

B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента: 2017.07.31  
(21) Номер заявки: 201490903  
(22) Дата подачи: 2012.11.27

- (51) Int. Cl. A61K 31/4196 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

### (54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

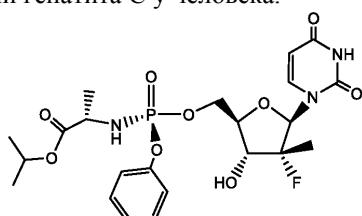
- (31) 61/564,500; PCT/US2012/055621; 61/707,459;  
13/661,509  
(32) 2011.11.29; 2012.09.14; 2012.09.28; 2012.10.26  
(33) US  
(43) 2014.11.28  
(86) PCT/US2012/066605  
(87) WO 2013/082003 2013.06.06  
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДЖИЛИД ФАРМАССЕТ ЛЛС (US)

- (72) Изобретатель:  
Клири Дэррил Г., Рейнольдс Чарльз Дж.,  
Берри Мириам Мишель, Хиндис Роберт Г.,  
Саймондс Вильям Т., Рэй Адриан С., Мо  
Хонмей, Хебнер Кристи М., Олияй Реза,  
Зия Вахид, Стефанидис Димитриос,  
Пакдаман Роучанак, Кастил Мелисса  
Джин (US)

- (74) Представитель:  
Медведев В.Н., Дудушкин С.В. (RU)

- (56) US-A1-2011251152  
US-A1-2010298257  
Gane, E.J. et al.: "Once daily PSI-7977 plus RBV: pegylated interferon-alfa not required for complete rapid viral response in treatment-naive patients with HCV GT2 or GT3", Hepatology, vol. 54, no. 4, 34, 30 September 2011 (2011-09-30), page 377A, XP002688540, Retrieved from the Internet: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24666/pdf> abstract  
NELSON, D.R.: "Once daily PSI-7977 plus PEG-IFN/RBV in HCV GT1: 98% rapid virologic response, complete early virologic response: the PROTON study", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 54, 1372, March 2011 (2011-03), page s544, XP002688541, abstract  
LALEZARI, J. ET AL.: "Once daily PSI-7977 plus PEGINF/RBV in a phase 2B trial: rapid virologic suppression in treatment-naive patients with HCV GT2/GT3", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 54, 61, March 2011 (2011-03), page s28, XP002688542, abstract  
US-A1-2010267785  
DE-A1-102008057284  
WO-A1-2010112203

- (57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей примерно 25-35% в весовом отношении кристаллического соединения (1), примерно 55-65% в весовом отношении разбавителя, состоящего из маннита и микрокристаллической целлюлозы. Дополнительно фармацевтическая композиция может включать примерно 2,5-7,5% в весовом отношении дезинтегрирующего агента, примерно 0,25-0,75% в весовом отношении вещества, способствующего скольжению, примерно 1,25-1,75% в весовом отношении смазывающего вещества. Настоящее изобретение также относится к стандартной лекарственной форме, содержащей примерно 400 мг кристаллического соединения (1) и примерно 660-780 мг разбавителя, состоящего из маннита и микрокристаллической целлюлозы. В указанных композиции и лекарственной форме кристаллическое соединение (1) обладает характеристическими сигналами порошковой рентгеновской дифракции при углах 2θ (±0.2°) примерно 6,1 и 12,7. Указанные композиция и стандартная лекарственная форма применяются для лечения вирусной инфекции гепатита С у человека.



(1)

B1

027296

027296

B1

### Область техники

В данной заявке предложена композиция и стандартная лекарственная форма для лечения инфекции вируса гепатита С (ВГС), содержащая GS-7977 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, а также способы получения указанной композиции и стандартной лекарственной формы. В данной заявке также предложен способ лечения субъекта, предпочтительно человека, инфицированного вирусом гепатита С, включающий введение субъекту в течение некоторого периода времени эффективного количества GS-7977 и эффективного количества рибавирина. В одном аспекте указанный способ включает применение в отношении субъекта схемы лечения без применения интерферона, включающей эффективное количество GS-7977 и эффективное количество рибавирина. В конкретном аспекте указанный способ является достаточным для достижения недетектируемого количества РНК ВГС у субъекта в течение по меньшей мере 12 недель после окончания указанного периода времени.

### Уровень техники

Инфекция вируса гепатита С ("ВГС") представляет собой серьезную проблему в области здравоохранения, ведущую к хронической болезни печени, такой как цирроз и печеночно-клеточная карцинома, у значительного количества инфицированных индивидов, которое Всемирная организация здравоохранения оценила как приблизительно 3% населения мира (World Health Organization, Hepatitis C (2002)). Согласно данным Центров контроля и профилактики заболеваний в США, ВГС представляет собой наиболее распространенную в Соединенных Штатах гемоконтактную инфекцию, которой только в Соединенных Штатах, согласно оценке, хронически инфицировано 3,2 млн людей (1,8%). (U.S. Centers For Disease Control and Prevention, Viral Hepatitis Surveillance - United States, 2010; U.S. Centers For Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report 70(17): 537-539 (6 мая 2011 г.)). Приблизительно 150-180 млн индивидов хронически инфицированы ВГС во всем мире, при этом каждый год инфицируется от 3 до 4 млн людей (World Health Organization, Hepatitis C, Fact Sheet No. 164 (июль, 2012 г.); Ghany et al., Hepatology (2009) 49(4): 1335-1374). После инфицирования приблизительно 20% людей избавляются от вируса, но у остальных ВГС может остаться до конца жизни. У десяти-двадцати процентов хронически инфицированных индивидов, в конце концов, развиваются разрушающие печень цирроз или рак (Naggie et al., J. Antimicrob. Chemother. (2010) 65: 2063-2069). Указанное вирусное заболевание передается парентерально через инфицированную кровь и продукты крови, инфицированные иглы или половым путем и вертикально от инфицированных матерей или матерей-носителей инфекции к потомству.

Вирион ВГС представляет собой заключенный в оболочку вирус с положительно-полярной нитью РНК, геномная последовательность которого состоит из одного олигонуклеотида, состоящего из примерно 9600 оснований, который кодирует полипротеин из примерно 3010 аминокислот. Белковые продукты гена ВГС состоят из структурных белков С, E1 и E2 и неструктурных белков NS2, NS3, NS4A и NS4B, и NS5A и NS5B. Полагают, что неструктурные ("NS") белки обеспечивают каталитический аппарат для репликации вируса. Протеаза NS3 высвобождает РНК-зависимую РНК-полимеразу NS5B из цепи полипротеина. Полимераза NS5B ВГС необходима для синтеза двунитевой РНК по одноцепочечной вирусной РНК, которая служит в качестве матрицы в цикле репликации ВГС. Следовательно, полимеразу NS5B считают незаменимым компонентом репликативного комплекса ВГС (K. Ishii, et al., Hepatology (1999) 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., Virology (1998) 249: 108-118). Ингибиование полимеразы NS5B ВГС предотвращает образование двунитевой РНК ВГС и, следовательно, представляет собой перспективный подход к разработке противовирусных препаратов, направленных против ВГС.

На данный момент выявлен ряд потенциальных молекулярных мишней для разработки лекарственных средств с прямым противовирусным действием, например лекарственных средств против ВГС, включая, но не ограничиваясь перечисленными, аутопротеазу NS2-NS3, протеазу N3, геликазу N3 и полимеразу NS5B. РНК-зависимая РНК-полимераза необходима для репликации одноцепочечного положительно-полярного РНК-генома, и данный фермент вызывает значительный интерес у специалистов в области медицинской химии. Другой вспомогательный белок ВГС называют NS5A. Неструктурный белок NS5A представляет собой фосфопротеин без явной ферментативной активности; тем не менее, он действует как многофункциональный регулятор клеточных путей, включая рост клетки-хозяина, иммунитет и врожденный иммунитет, и репликацию вируса (Appel et al., J. Virol. (2005) 79: 3187-3194; Evans et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004) 101: 13038-13043; Gale et al., Nature (2005) 436: 939-945; Gale et al., Virology (1997) 230: 217-227; Ghosh et al., J. Gen. Virol. (1999) 80(Pt 5): 1179-1183; Neddermann et al., J. Virol. (1999) 73: 9984-9991; Polyak et al., Hepatology (1999) 29: 1262-1271; Shimakami et al., J. Virol. (2004) 78: 2738-2748; Shirota et al., J. Biol. Chem. (2002) 277: 11149-11155; и Tan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1999) 96: 5533-5538). NS5A связан с мембранными клетки-хозяина через N-концевую амфипатическую спираль, где он является частью репликативного комплекса (Elazar et al., J. Virol. (2004) 78: 11393-11400 и Penin et al., J. Biol. Chem. (2004) 279: 40835-40843). Недавние исследования позволяют предположить, что NS5A состоит из трех доменов: первые 213 аминокислот в N-концевом домене представляют собой домен I и включают цинк-связывающий мотив, позволяя предположить, что указанный белок является цинкодержащим металлопротеином, а домены II и III расположены в C-концевой области белка (Tellinghuisen et al., J. Biol. Chem. (2004) 279: 48576-48587 и Tellinghuisen et al., Nature (2005) 435: 374-379). Существует две фосфорилированные формы NS5A: основная форма размером 56 кДа и гиперфосфори-

лированная форма размером 58 кДа. Данный белок фосфорилируется киназами клетки-хозяина в определенных сайтах, главным образом, по остатку серина в доменах II и III (Ide et al., Gene (1997) 201: 151-158; Kaneko et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) 205: 320-326; Katze et al., Virology (2000) 278: 501-513; Reed et al., J. Biol. Chem. (1999) 274: 28011-28018; Reed et al., J. Virol. (1997) 71: 7187-7197; и Tanji et al., J. Virol. (1995) 69: 3980-3986).

Изначально одобренный стандарт клинической практики ("SOC", англ. standard of care) для лечения хронической инфекции ВГС представляет собой комбинированную терапию пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a или пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2b (называемыми вместе "пегинтерфероном" или "ПЕГ"), применяемым отдельно или в комбинации с рибавирином ("РБВ"). Первичной целью лечения хронического гепатита С является устойчивый вирусологический ответ ("УВО"), который определяют как недetectируемый уровень РНК ВГС в сыворотке, который поддерживается в течение некоторого периода времени после лечения. Показатели хозяина, включая возраст, массу тела, расу и выраженный фиброз, влияют на исход лечения (Dienstag and McHutchison, Gastroenterology (2006) 130: 231-264 и Missiha et al., Gastroenterology (2008) 134: 1699-1714), но являются слабыми прогностическими факторами ответа. Напротив, показатели вируса, такие как генотип и паттерн ответа вируса в процессе лечения, можно использовать для определения вероятности эффективности лечения и индивидуального определения продолжительности лечения, и было доказано, что они очень полезны в клинической практике (Ge et al., Nature (2009) 461: 399-401).

Несмотря на обнадеживающий ответ некоторых пациентов на лечение в соответствии с SOC, в целом ответ на комбинированную терапию пегинтерфероном/рибавирином среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, составляет лишь примерно 50%. Частота достижения УВО составляет <50% для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, которых лечили путем продолжительной (в течение 48-72 недель) терапии пегинтерфероном/рибавирином (Naggie et al., J. Antimicrob. Chemother. (2010) 65: 2063-2069). Соответственно, существует потребность в разработке терапии, которая приведет к улучшенному УВО по сравнению с исходом лечения пегинтерфероном, применяемым отдельно или в комбинации с рибавирином. Также существует потребность в разработке терапии, которая позволит уменьшить время, за которое пациенты проявят признаки полного подавления вируса (ВГС-отрицательный статус) после начала лечения.

Пегинтерферон  $\alpha$ -2a ("ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2a" или "пегинтерферон  $\alpha$ -2a"), реализуемый на рынке под товарным знаком PEGASYS®, представляет собой противовирусное средство, которое вводят путем подкожной инъекции, показанной, среди прочего, для лечения хронического гепатита С ("ХГС") при введении отдельно или в комбинации с рибавирином. PEGASYS® показан для лечения ХГС у пациентов с компенсированным заболеванием печени, которых ранее не лечили интерфероном  $\alpha$ , у пациентов с гистологическими проявлениями цирроза и компенсированным заболеванием печени и у взрослых с сочетанной инфекцией ХГС/ВИЧ. Комбинированная терапия с применением ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2а и рибавирина рекомендуется, если у пациента нет противопоказания к применению рибавирина или существенной его непереносимости.

Пегинтерферон  $\alpha$ -2b ("ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2b" или "пегинтерферон  $\alpha$ -2b"), реализуемый на рынке под товарным знаком PEGINTRON®, также вводят путем подкожной инъекции, и он показан для применения отдельно или в комбинации с рибавирином для лечения ХГС у пациентов с компенсированным заболеванием печени. Подобно ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2а ПЕГ-ИФН- $\alpha$ -2b обладает нежелательными побочными действиями.

Рибавирин ("РБВ"), реализуемый на рынке под товарным знаком COPEGUS®, представляет собой аналог нуклеозида, показанный для лечения инфекции вируса ХГС в комбинации с пегинтерфероном у пациентов в возрасте 5 лет и старше с компенсированным заболеванием печени, которых ранее не лечили пегинтерфероном, и у взрослых пациентов с ХГС, коинфицированных ВИЧ. Рибавирин отдельно не одобрен для лечения ХГС (COPEGUS®, этикетка, утвержденная Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), изменения внесены 08/2011). Клинические испытания показали, что рибавирин отдельно может временно нормализовать уровни аланинаминотрансферазы ("АЛТ") в процессе лечения у некоторых пациентов с инфекциями ХГС. Тем не менее, в данных исследованиях сообщили, что рибавирин отдельно не снижает уровень РНК ВГС в процессе или после терапии и не вызывает какой-либо устойчивый вирусологический ответ (Di Bisceglie et al., Ann. Intern. Med. (1995) 123(12): 897-903; Dusheiko et al., J. Hepatology (1996) 25: 591-598; Bodenheimer, Jr., et al., Hepatology (1997) 26(2): 473-477). В одном клиническом исследовании наблюдали снижение уровней РНК ВГС при монотерапии рибавирином (который вводили ежедневно в количестве от 1,0 до 1,2 г в течение 24 недель); тем не менее, наблюдавшее снижение уровней РНК ВГС было времененным, и ни один пациент, получающий монотерапию рибавирином, не освободился от РНК ВГС (Pawlotsky et al., Gastroenterology (2004) 126: 703-714).

У лечения ХГС с применением пегинтерферона отдельно или в комбинации с рибавирином есть несколько недостатков. Первый и самый главный недостаток состоит в том, что данная терапия не эффективна для многих пациентов. Например, в некоторых клинических испытаниях 3 фазы применения ком-

бинации пегинтерферона и рибавирина сообщали, что частота достижения УВО составляла от 54 до 63%, но дополнительные исследования показали, что частота достижения УВО может быть гораздо ниже в некоторых популяциях (Feurstadt et al., Hepatology (2010) 51(4): 1137-1143). Во-вторых, применение пегинтерферона и рибавирина связано с некоторыми нежелательными явлениями. Например, на этикетке PEGASYS® в рамке стоит предупреждение о том, что применение пегинтерферона может вызывать или обострять смертельные или опасные для жизни нейропсихиатрические, аутоиммунные, ишемические и инфекционные заболевания (PEGASYS® (пегинтерферон  $\alpha$ -2a), этикетка утверждена FDA, изменения внесены 09/2011). Кроме того, на этикетке COPEGUS® в рамке стоит предупреждение о том, что побочный действия рибавирина могут включать гемолитическую анемию и что значительные "тератогенные и эмбриоцидные действия были продемонстрированы у всех видов животных, получавших рибавирин" (COPEGUS® (рибавирин), этикетка утверждена FDA, изменения внесены 08/2011). Наконец, протокол лечения пегинтерфероном/рибавирином довольно дорогостоящий. Учитывая данные недостатки, существует общепризнанная потребность в разработке новых лекарственных средств против ВГС и соответствующих схем лечения.

FDA недавно одобрило два дополнительных лекарственных средства для лечения ХГС генотипа 1 - боцепревир и телапревир - оба из которых представляют собой ингибиторы протеазы NS3/4 ВГС. Боцепревир, реализуемый на рынке под товарным знаком VICTRELIS®, показан для лечения инфекции ХГС генотипа 1, в комбинации с интерфероном и рибавирином, у взрослых пациентов (в возрасте  $\geq 18$  лет) с компенсированным заболеванием печени, включая цирроз, которых ранее не лечили или безуспешно лечили интерфероном и рибавирином. Телапревир, реализуемый на рынке под товарным знаком INCIVEK®, показан, в комбинации с интерфероном и рибавирином, для лечения ХГС генотипа 1 у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, включая цирроз, которых не лечили или которых ранее лечили лекарством на основе интерферона, включая больных, ранее не дающих клинического ответа, дающих частичный клинический ответ и больных с рецидивом заболевания. Как боцепревир, так и телапревир одобрены только для введения в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином; ни один из них не одобрен для монотерапии или для введения с рибавирином отдельно (INCIVEK® (тепрапревир), этикетка утверждена FDA, изменения внесены 06/2012; VICTRELIS® (боцепревир), этикетка утверждена FDA, изменения внесены 07/2012).

Внедрение как боцепревира, так и телапревира повысило терапевтические возможности, доступные для инфицированных ВГС пациентов; тем не менее, у обеих схем лечения есть некоторые недостатки. Основной недостаток состоит в том, что схемы приема боцепревира и телапревира все еще требуют применения пегинтерферона. Дополнительные недостатки подытожены ниже.

Боцепревир (применяемый в комбинации с пегинтерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином) имеет сложную схему приема, например 800 мг ( $4\times200$  мг) три раза в день (каждые 7-9 ч) вместе с пищей. Более того, поздние фазы клинических исследований показали, что боцепревир, применяемый в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином, приводит к частоте достижения УВО, равной 66% (Manns et al., Liver Int'l (2012) 27:31). Кроме того, согласно схеме приема, боцепревир нужно принимать в течение 48 недель, что означает довольно большую стоимость лечения. Наконец, применение боцепревира в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином на данный момент ограничено субъектами, инфицированными ВГС генотипа 1.

Схема приема телапревира (применяемого в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином) требует приема 750 мг ( $2\times375$  мг) три раза в день (с интервалом 7-9 ч) вместе с пищей. Сообщалось о частоте достижения УВО, равной 79%, у пациентов, получающих телапревир в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином в течение 12 недель (Jacobson et al., New Engl. J. Med. (2011) 364: 2405-2416). Тем не менее, в опубликованных данных сообщалось, что примерно у половины получающих лечение пациентов развивалась кожная сыпь или зуд, а у небольшого количества пациентов развивался тяжелый синдром Стивенса-Джонсона, опасное для жизни кожное заболевание, при возникновении которого схему приема необходимо было прекратить. Наконец, применение телапревира в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином на данный момент ограничено субъектами, инфицированными ВГС генотипа 1. Хотя период лечения телапревиром сокращен по сравнению с таковым для боцепревира, стоимость лечения двумя указанными схемами приема примерно одинакова.

Несмотря на дополнительные возможности, предлагаемые схемами приема боцепревира и телапревира, данные альтернативные варианты лечения все же имеют недостатки. Кроме того, у пациентов с ВГС генотипа 1, которым не помогла терапия боцепревиром и/или телапревиром в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином, может развиться нежелательная устойчивость к ингибитору протеазы NS3 (например, Pawlotsky, Hepatology (2011) 53(5): 1742-1751). Существует потребность в улучшенных схемах лечения, которые более эффективны, безопасны, переносимы, менее продолжительны и которые связаны со снижением степени возврата уровня вирусемии и/или вирусной устойчивости. В частности, существует потребность в схемах лечения без применения интерферона, которые эффективны для лечения ХГС, но приводят к уменьшению побочных эффектов по сравнению со схемами лечения, включающими интерферон или пегинтерферон. Также существует потребность в схемах лечения без применения

интерферона для пациентов, страдающих от инфекции ХГС, для которых нежелательно применение интерферона или которые не переносят интерферон.

GS-7977 (также называемый софосбувиром и ранее называемый PSI-7977) представляет собой про-лекарство на основе нуклеотидного аналога, которое на сегодняшний день проходит фазу 2/фазу 3 клинических испытаний для лечения хронической инфекции ВГС.

Было проведено несколько клинических испытаний фазы 2, чтобы оценить эффективность, безопасность и переносимость GS-7977, который вводили в количестве 400 мг в течение 8 или 12 недель совместно или без рибавирина и, возможно, пегинтерферона субъектам с ВГС генотипа 1 (ГТ1), ГТ2 или ГТ3. Результаты данных клинических испытаний, наряду с результатами исследований *in vitro*, выявили несколько потенциальных и до настоящего времени неизвестных преимуществ схем лечения ВГС с применением GS-7977 в комбинации с рибавирином. Данные результаты являются основой для описанных и заявленных способа и композиции для лечения инфекции ВГС.

#### **Краткое описание изобретения**

В данной заявке предложена композиция и стандартная лекарственная форма для лечения инфекции вируса гепатита С (ВГС), содержащая GS-7977 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, а также способы получения указанной композиции и стандартной лекарственной формы.

Также в данной заявке предложено применение стандартной лекарственной формы для лечения субъекта, предпочтительно человека, инфицированного вирусом гепатита С. Применение включает введение субъекту в течение некоторого периода времени эффективного количества GS-7977 и эффективного количества рибавирина. В одном аспекте применение включает применение в отношении субъекта схемы лечения без применения интерферона, включающей эффективное количество GS-7977 и эффективное количество рибавирина. В конкретном аспекте указанного применения достаточно для достижения недетектируемого количества РНК ВГС у субъекта в течение по меньшей мере 12 недель после окончания указанного периода времени.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1 - диаграмма средних уровней РНК ВГС ( $\log_{10}$  МЕ/мл) в зависимости от времени во время лечения и в течение 12 недель после окончания лечения (ОЛ) для пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3, не получавших предварительного лечения, которым вводили комбинацию GS-7977 (400 мг за один прием (один раз в день, ОРД)) и РБВ (1000/1200 мг за два приема (два раза в день, ДРД) в зависимости от массы тела) в течение 12 недель (ELECTRON, группа 1).

Фиг. 2 - кратное изменение  $EC_{50}$  для репликонов ВГС, содержащих NS5B 1b, 1a, 2a, 2b, 3a, 4a и 5a, несущих мутацию S282T (по сравнению с соответствующим геном дикого типа), которых обрабатывали GS-7977 или рибавирином.

Фиг. 3 - процент аллелей дикого типа в положении S282 у репликонов ВГС перед и после обработки GS-7977, рибавирином и комбинацией GS-7977 и рибавирина в исследовании с длительным пассированием (15-30 дней).

#### **Подробное описание изобретения**

##### **Определения.**

Формулировка сущности в единственном числе в данной заявке относится к одной или более таких сущностей; например, "соединение" относится к одному или более соединениям или по меньшей мере к одному соединению. По этой причине термины "один или более" и "по меньшей мере один", а также форму единственного числа можно применять взаимозаменяя в данной заявке.

Термин "примерно" (также представленный в виде "~") имеет общепринятое и обычное значение "приблизительно", за исключением тех случаев, когда он относится к количеству GS-7977, количеству рибавирина или количеству РНК ВГС. При описании количества GS-7977, количества рибавирина или количества РНК ВГС термин "примерно" отражает стандартную погрешность эксперимента.

Термины "возможный" или "возможно" в данной заявке означают, что описанное после него событие или случай может, но не обязательно должен произойти, и что данное описание включает варианты, когда событие или случай происходит, и варианты, в которых событие или случай не происходит.

Термин "субъект" в данной заявке означает млекопитающее. Предпочтительно субъект представляется собой человека.

Термин "эффективное количество" в данной заявке означает количество, достаточное для уменьшения симптомов инфекции ВГС у субъекта.

Термин "недетектируемое количество" относится к количеству РНК ВГС, которое определяют с помощью методики анализа, описанной в данной заявке, и которое меньше, чем предел обнаружения (ПО), равный примерно 15 МЕ/мл.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) пациента, которого лечат в соответствии с одной из схем лечения, описанных в данной заявке, определяют у пациента, который завершает схему лечения ВГС и у которого количество РНК ВГС недетектируемо (т.е. < примерно 15 МЕ/мл) в течение некоторого периода времени после лечения, что измеряют в соответствии с методикой анализа, описанной в данной заявке. УВО-N представляет собой аббревиатуру для устойчивого вирусологического ответа через N

недель после завершения одной из схем лечения ВГС, описанных в данной заявке. Например, УВО-4 представляет собой аббревиатуру для устойчивого вирусологического ответа через 4 недели после завершения одной из схем лечения ВГС, описанных в данной заявке.

Предполагают, что термин "композиция" или "лекарственная форма" включает как твердые, так и жидкие лекарственные формы активного соединения, и для специалиста в данной области очевидно, что активный ингредиент может находиться в различных композициях в зависимости от желательной дозы и фармакокинетических параметров.

Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически отдельной единице, содержащей заранее определенное количество активного соединения. Предпочтительные стандартные лекарственные формы представляют собой такие лекарственные формы, которые содержат суточную дозу, или отдельную часть суточной дозы, или подходящую ее фракцию, активного соединения GS-7977.

Термины "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" и "фармацевтическое вспомогательное вещество" в данной заявке относятся к соединению, которое используют для получения фармацевтической композиции и которое, как правило, безопасно, нетоксично и ни биологически, ни другим образом не является нежелательным, и включает вспомогательные вещества, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека.

БВО представляет собой аббревиатуру для быстрого вирусологического ответа и относится к недетектируемому уровню РНК ВГС в крови на 4 неделе лечения. Сообщалось, что возникновение БВО является прогностическим фактором развития УВО в результате полного курса лечения в течение 48 недель комбинированной терапией пегинтерфероном/рибавирином у пациентов с ВГС ГТ-1 (Poordad et al., Clin. Infect. Dis. (2008) 46: 78-84).

ОРД означает, что дозу вводят за один прием (один раз в день).

ДРД означает, что дозу вводят за два приема (два раза в день).

ТРД означает, что дозу вводят за три приема (три раза в день).

ЧРД означает, что дозу вводят за четыре приема (четыре раза в день).

Наиболее высокая активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) была обнаружена в гепатоцитах и поперечно-полосатых (скелетных и сердечных) мышечных клетках. Повышенная активность АЛТ в сыворотке может сопутствовать повреждению клеток печени или некрозу поперечно-полосатых мышц. При повреждении или гибели клетки АЛТ высвобождается из цитоплазмы. Кроме того, высвобождение АЛТ из цитоплазмы может произойти на фоне некроза клетки или в результате повреждения клетки с нарушением мембранны. Определение активности АЛТ является относительно чувствительным показателем повреждения печени. Механизмы повышения активности АЛТ в сыворотке включают высвобождение ферментов из поврежденных клеток или индукцию активности ферментов, например повышенного синтеза ферментов, в результате введения лекарственного средства (Zeuzem, et al., Aliment Pharmacol Ther. 2006 Oct 15; 24(8) 1133-1149).

Ген интерлейкина 28B (IL28B) кодирует цитокин, далекий от интерферонов типа I и семейства IL-10. Гены IL28B, интерлейкина 28A (IL28A) и интерлейкина 29 (IL29) представляют собой три близкородственных гена цитокинов, которые образуют кластер генов цитокинов на участке хромосомы, картированном как 19q13. Экспрессия цитокинов, кодируемых указанными тремя генами, может быть индуцирована вирусной инфекцией. Было показано, что все три цитокина взаимодействуют с гетеродимерным цитокиновым рецептором класса II, который состоит из рецептора  $\beta$  интерлейкина 10 (IL10RB) и рецептора  $\alpha$  интерлейкина 28 (IL28RA) (Национальный центр биотехнологической информации, ген IL28B из базы Entrez, ID: 282617, уточненный 23 октября 2010 г.).

Индекс массы тела (ИМТ) представляет собой параметр, рассчитываемый на основании массы тела и роста субъекта, и его используют для оценки здоровой массы тела в зависимости от роста субъекта, позволяющей предположить примерный состав тела. Единица измерения ИМТ -  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

ПО представляет собой аббревиатуру для предела обнаружения. В данной заявке в отношении измерений РНК ВГС в одном аспекте ПО составляет от примерно 1 до примерно 60 МЕ/мл, более предпочтительно от примерно 5 до примерно 30 МЕ/мл и еще более предпочтительно от примерно 10 до примерно 20 МЕ/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации ПО составляет примерно 15 МЕ/мл.

ГТ представляет собой аббревиатуру для генотипа.

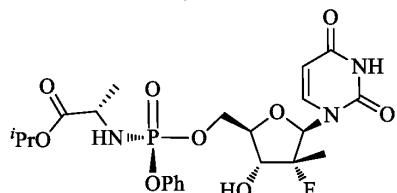
МЕ представляет собой аббревиатуру для международной единицы, которая представляет собой меру количества вещества, основанную на биологической активности или действии.

Существует несколько выявленных генотипов ВГС (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11), которые можно дополнитель но разделить на различные подтипы 1 (1a, 1b и 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a и 3b), 4 (4a, 4b, 4c, 4d и 4e), 5 (5a), 6 (6a), 7 (7a и 7b), 8 (8a и 8b), 9 (9a), 10 (10a) и 11 (11a). Генотип 1 представляет собой преобладающую форму, обнаруженную в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Австралии и Новой Зеландии. Генотипы 2 и 3 также широко распространены по всей Северной Америке, Европе, Австралии, Восточной Азии и некоторым регионам Африки. В некоторых регионах Африки преобладает генотип 4, тогда как в других (например, в Южной Африке) преобладает генотип 5. Предполагается, что способ, описанный в данной заявке, независимо эффективен для лечения каждого из генотипов ВГС и, в частно-

сти, каждого из подтипов генотипов.

Термин "без интерферона" в данной заявке относится к схеме лечения, которая не включает введение субъекту интерферона или пегилированного интерферона.

GS-7977, (S)-изопропил-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)fosфорил)амино)пропаноат, доступный от Gilead Sciences, Inc., описан и заявлен в патенте США № 7964580 (см. также US 2010/0016251, US 2010/0298257, US 2011/0251152 и US 2012/0107278). GS-7977 обладает структурой



GS-7977 может быть кристаллическим или аморфным. Примеры получения кристаллических и аморфных форм GS-7977 описаны в US 2010/0298257 (US 12/783680) и US 2011/0251152 (US 13/076552), каждый из которых включен посредством ссылки. Полиморфные формы GS-7977 1-6, описанные в US 2010/0298257 и/или US 2011/0251152, обладают следующими характеристическими сигналами при углах 2θ порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), измеренными согласно описанным в указанных документах способам ПРД:

- (1) сигналы при углах 2θ(°) примерно 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 и 22,2 (форма 1);
- (2) сигналы при углах 2θ(°) примерно 5,0, 7,3, 9,4 и 18,1 (форма 1);
- (3) сигналы при углах 2θ(°) примерно 4,9, 6,9, 9,8, 19,8, 20,6, 24,7 и 26,1 (форма 2);
- (4) сигналы при углах 2θ(°) примерно 6,9, 9,8, 19,7, 20,6, и 24,6 (форма 3);
- (5) сигналы при углах 2θ(°) примерно 5,0, 6,8, 19,9, 20,6, 20,9 и 24,9 (форма 4);
- (6) сигналы при углах 2θ(°) примерно 5,2, 6,6, 7,1, 15,7, 19,1 и 25,0 (форма 5);
- (7) сигналы при углах 2θ(°) примерно 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 и 23,3 (форма 6).

Полиморфные формы 1 и 6 в качестве альтернативы характеризуются следующими характеристическими сигналами при углах 2θ порошковой рентгеновской дифракции, измеренными согласно способам, описанным в US 2010/0298257 (US 12/783680) и US 2011/0251152 (US 13/076552):

- (1) сигналы при углах 2θ(°) примерно 5,0 и 7,3 (форма 1);
- (2) сигналы при углах 2θ(°) примерно 6,1 и 12,7 (форма 6).

В одном аспекте описанная композиция содержит полиморфную форму 6 GS-7977. Было обнаружено, что форма 6 начинает плавиться примерно при 121°C и не гигроскопична, поглощение влаги составляет менее чем 0,2% при комнатной температуре и относительной влажности 90%. Форма 6 химически стабильна при хранении в открытом виде при 40°C/OB 75% в течение 30 дней.

В одном аспекте GS-7977, по существу, свободен от соответствующего диастереомера по фосфору (S)-изопропил-2-(((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)fosфорил)амино)пропаноата. В одном варианте реализации GS-7977 по меньшей мере на 95% свободен от соответствующего диастереомера по фосфору. В другом варианте реализации GS-7977 по меньшей мере на 97% свободен от соответствующего диастереомера по фосфору. В другом варианте реализации GS-7977 по меньшей мере на 99% свободен от соответствующего диастереомера по фосфору. В дополнительном варианте реализации GS-7977 по меньшей мере на 99,9% свободен от соответствующего диастереомера по фосфору.

Рибавирин, 1-β-D-рибофуранозил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, описан в Merck Index (12-е изд.), монография 8365 (см. также патент США № 4530901).

В данной заявке "лечение" или "лечить" представляет собой подход к получению полезных или желательных клинических результатов. Полезные или желательные клинические результаты включают, но не ограничены перечисленными, ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) течения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, снижение выраженности или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (либо частичную, либо полную), либо детектируемые, либо недетектируемые. "Лечение" также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. "Лечение" представляет собой вмешательство, осуществленное с целью предупреждения развития или изменения патологии расстройства. Термин "лечение" инфекции ВГС в данной заявке также включает лечение или профилактику заболевания или состояния, связанного с инфекцией ВГС или опосредованного ей, или его клинических симптомов.

Композиции и стандартные лекарственные формы.

Первый вариант реализации направлен на композицию для лечения вируса гепатита С (ВГС), содержащую а) GS-7977 и б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В первом аспекте первого варианта реализации композиция для лечения ВГС содержит от примерно 25 до примерно 35% в весовом отношении GS-7977. В одном подварианте реализации композиция содержит примерно 33% в весовом отношении GS-7977.

Во втором аспекте первого варианта реализации композиция содержит кристаллический GS-7977. В одном подварианте реализации композиция содержит кристаллический GS-7977, который обладает следующими характеристическими сигналами при углах  $2\theta(^{\circ})$  примерно 6,1 и 12,7. В третьем аспекте первого варианта реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает по меньшей мере один разбавитель, дезинтегрирующий агент, скользящее вещество и смазывающее вещество.

В одном подварианте реализации разбавитель выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, дикальцийфосфата, сухого крахмала, сульфата кальция, целлюлозы, прессуемых сахаров, кондитерского сахара, декстратов, декстрина, декстрозы, двузамещенного кальция фосфата дигидрата, глицерилпальмитостеарата, гидрогенизированного растительного масла (I типа), инозитола, каолина, лактозы, карбоната магния, оксида магния, мальтодекстрина, маннита, микрокристаллической целлюлозы, полиметакрилатов, хлорида калия, порошкованной целлюлозы, порошкованного сахара, прежелатинизированного крахмала, хлорида натрия, сорбита, крахмала, сахарозы, сахарных гранул, талька, трикальцийфосфата и их комбинаций. В предпочтительном подварианте реализации разбавитель выбран из группы, состоящей из дикальцийфосфата, целлюлозы, прессуемых сахаров, двузамещенного кальция фосфата дигидрата, лактозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, трикальцийфосфата и их комбинаций. В другом предпочтительном подварианте реализации разбавитель выбран из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинаций.

В другом подварианте реализации дезинтегрирующий агент выбран из группы, состоящей из агара, альгиновой кислоты, бентонита, карбоксиметилцеллюлозы кальция, карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы, целлюлозы, катионаобменной смолы, целлюлозы, камедей, цитрусовой пульпы, коллоидного диоксида кремния, кукурузного крахмала, кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol®), кросповидона, гуаровой камеди, гидратированного алюмоシリката, ионообменной смолы (например, полиакрилина калия), алюмоシリката магния, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, модифицированной целлюлозной камеди, модифицированного кукурузного крахмала, монтмориллонитовой глины, натуральной губки, полиакрилина калия, картофельного крахмала, порошкованной целлюлозы, повидона, прежелатинизированного крахмала, альгината натрия, бикарбоната натрия в смеси с подкислителем, таким как винная кислота или лимонная кислота, крахмалгликолята натрия, крахмала, силикатов (например, Вигум® HV) и их комбинаций. В предпочтительном подварианте реализации дезинтегрирующий агент выбран из группы, состоящей из кроскармеллозы натрия (например, Ac-Di-Sol®), кросповидона, микрокристаллической целлюлозы, модифицированного кукурузного крахмала, повидона, прежелатинизированного крахмала, крахмалгликолята натрия и их комбинаций. В другом предпочтительном подварианте реализации дезинтегрирующий агент представляет собой кроскармеллозу натрия (например, Ac-Di-Sol®).

В другом подварианте реализации скользящее вещество выбрано из группы, состоящей из коллоидного диоксида кремния, талька, крахмала, производных крахмала и их комбинаций. В предпочтительном подварианте реализации скользящее вещество включает коллоидный диоксид кремния.

В другом подварианте реализации смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, гидрогенизированного касторового масла, гидрогенизированного растительного масла, легкого минерального масла, стеарата магния, минерального масла, полизиленгликоля, бензоата натрия, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, талька, стеарата цинка и их комбинаций. В предпочтительном подварианте реализации смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата кальция, стеарата магния, полизиленгликоля, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, талька и их комбинаций. В другом предпочтительном подварианте реализации смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В другом подварианте реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает: а) от примерно 55 до примерно 65% в весовом отношении разбавителя; б) от примерно 2,5 до примерно 7,5% в весовом отношении дезинтегрирующего агента; в) от примерно 0,25 до примерно 0,75% в весовом отношении скользящего вещества и д) от примерно 1,25 до примерно 1,75% в весовом отношении смазывающего вещества. В предпочтительном подварианте реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает а) примерно 30% в весовом отношении маннита и примерно 30% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы; б) примерно 5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия; в) примерно 0,5% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и д) примерно 1,5% в весовом отношении стеарата магния.

В четвертом аспекте первого варианта реализации композиция содержит от примерно 25 до примерно 35% в весовом отношении кристаллического GS-7977; примерно 30% в весовом отношении ман-

нита и примерно 30% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы; примерно 5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия; примерно 0,5% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% в весовом отношении стеарата магния. В другом подварианте реализации композиция содержит примерно 33% в весовом отношении кристаллического GS-7977; примерно 30% в весовом отношении маннита и примерно 30% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы; примерно 5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия; примерно 0,5% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% в весовом отношении стеарата магния. В другом подварианте реализации композиция содержит примерно 33% в весовом отношении кристаллического GS-7977, который обладает следующими характеристическими сигналами при углах  $20(\pm 0.2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7; примерно 30% в весовом отношении маннита и примерно 30% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы; примерно 5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия; примерно 0,5% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% в весовом отношении стеарата магния. В другом подварианте реализации композиция дополнительно содержит покрывающий агент.

Второй вариант реализации направлен на стандартную лекарственную форму для лечения вируса гепатита С (ВГС), указанная композиция содержит: а) примерно 400 мг GS-7977 и б) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В первом аспекте второго варианта реализации стандартная лекарственная форма содержит кристаллический GS-7977, который обладает следующими характеристическими сигналами при углах  $20(\pm 0.2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7.

Во втором аспекте второго варианта реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает по меньшей мере один разбавитель, дезинтегрирующий агент, скользящее вещество и смазывающее вещество.

Разбавитель выбран из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы и их комбинаций.

Дезинтегрирующий агент представляет собой кроскармеллозу натрия (например, Ac-Di-Sol).

Скользящее вещество включает коллоидный диоксид кремния.

Смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В другом подварианте реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает: а) от примерно 660 до примерно 780 мг разбавителя. В третьем аспекте второго варианта реализации стандартная лекарственная форма содержит примерно 400 мг кристаллического GS-7977, который обладает следующими характеристическими сигналами при углах  $20(\pm 0.2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7; примерно 360 мг маннита и примерно 356 мг микрокристаллической целлюлозы; примерно 60 мг кроскармеллозы натрия; примерно 6 мг коллоидного диоксида кремния и примерно 18 мг стеарата магния.

В четвертом аспекте второго варианта реализации стандартная лекарственная форма включает таблетку.

Получение таблетки.

Выбор конкретных типов и количеств вспомогательных веществ и используемой методики таблетирования зависит от описанных далее свойств GS-7977 и вспомогательных веществ, например прессуемости, текучести, размера частиц, совместимости и плотности. В этом отношении предлагается ссылка Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2006, 21<sup>st</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins; см. также Handbook of Pharmaceutical Excipients 1994, edited by A. Wade and P.J. Weller, The Pharmaceutical Press, 2<sup>nd</sup> edition, London. Специалист в области получения лекарственных форм может изменить лекарственные формы в рамках идеи настоящего описания, чтобы получить множество лекарственных форм для конкретного пути введения, не нарушая стабильности композиций, содержащих GS-7977, или не нарушая их терапевтической активности.

Таблетки можно получить согласно способам, известным в данной области, включая сухое гранулирование (например, вальцевание), влажное гранулирование (например, гранулирование псевдоожженного слоя и гранулирование с большим усилием сдвига), и прямое прессование, и тип используемых вспомогательных веществ будет изменяться соответственно. Было обнаружено, что сухое гранулирование особенно подходит для получения высокопрочных, устойчивых к дроблению таблеток, содержащих относительно высокие концентрации кристаллического GS-7977 (например, примерно 33%), в масштабе, подходящем для промышленного производства. Подходящие таблетки, полученные путем сухого гранулирования, включают гранулы, содержащие GS-7977 и один или более разбавитель, дезинтегрирующий агент, скользящее вещество и смазывающее вещество, при этом гранулы смешивают с одним или более разбавителем, дезинтегрирующим агентом, скользящим веществом и смазывающим веществом с получением смеси для гранулирования, которую прессуют с получением таблеток.

Процесс получения таблетированной композиции, содержащей примерно 400 мг GS-7977, включает смешивание внутригранулярной композиции и внегранулярной композиции с получением смешанной композиции; прессование смешанной композиции с получением таблетированной композиции и возможно покрытие таблетированной композиции.

В первом аспекте третьего варианта реализации внутригранулярная композиция содержит GS-7977,

первый внутригранулярный разбавитель, возможно второй внутригранулярный разбавитель, внутригранулярный дезинтегрирующий агент, внутригранулярное скользящее вещество и внутригранулярное смазывающее вещество; и внегранулярная композиция содержит первый внегранулярный разбавитель, возможно второй внегранулярный разбавитель, внегранулярный дезинтегрирующий агент, внегранулярное скользящее вещество и внегранулярное смазывающее вещество, при этом первый внутригранулярный разбавитель, второй внутригранулярный разбавитель, первый внегранулярный разбавитель и второй внегранулярный разбавитель одинаковы или различны, внутригранулярный дезинтегрирующий агент одинаковы или различны, внутригранулярное скользящее вещество и внегранулярное скользящее вещество одинаковы или различны, и внутригранулярное смазывающее вещество и внегранулярное смазывающее вещество одинаковы или различны.

Во втором аспекте третьего варианта реализации внутригранулярная композиция содержит GS-7977, первый внутригранулярный разбавитель, внутригранулярный дезинтегрирующий агент, внутригранулярное скользящее вещество и внутригранулярное смазывающее вещество; и внегранулярная композиция содержит первый внегранулярный разбавитель, второй внегранулярный разбавитель, внегранулярный дезинтегрирующий агент, внегранулярное скользящее вещество и внегранулярное смазывающее вещество, при этом первый внутригранулярный разбавитель, первый внегранулярный разбавитель, и второй внегранулярный разбавитель одинаковы или различны, внутригранулярный дезинтегрирующий агент и внегранулярный дезинтегрирующий агент одинаковы или различны, внутригранулярное скользящее вещество и внегранулярное скользящее вещество одинаковы или различны, и внутригранулярное смазывающее вещество и внегранулярное смазывающее вещество одинаковы или различны.

В третьем аспекте третьего варианта реализации внутригранулярная композиция содержит GS-7977, первый внутригранулярный разбавитель, второй внутригранулярный разбавитель, внутригранулярный дезинтегрирующий агент, внутригранулярное скользящее вещество и внутригранулярное смазывающее вещество; и внегранулярная композиция содержит первый внегранулярный разбавитель, внегранулярный дезинтегрирующий агент, внегранулярное скользящее вещество и внегранулярное смазывающее вещество, при этом первый внутригранулярный разбавитель, второй внутригранулярный разбавитель и первый внегранулярный разбавитель одинаковы или различны, внутригранулярный дезинтегрирующий агент и внегранулярный дезинтегрирующий агент одинаковы или различны, внутригранулярное скользящее вещество и внегранулярное скользящее вещество одинаковы или различны, и внутригранулярное смазывающее вещество и внегранулярное смазывающее вещество одинаковы или различны.

Четвертый аспект третьего варианта реализации включает по меньшей мере один из следующих этапов.

(1) Просеивание/смешивание: GS-7977 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества просеивают и/или смешивают в процессе получения лекарственной формы. В одном неограничивающем примере сначала GS-7977 и внутригранулярные вспомогательные вещества (первый разбавитель, возможно второй разбавитель, скользящее вещество, дезинтегрирующий агент; за исключением внутригранулярного смазывающего вещества) просеивают через сито с размером ячеек 20 меш, добавляют в смеситель и смешивают в течение первого периода времени смешивания для получения начальной смеси. В одном аспекте первый период времени смешивания варьируется от примерно 5 до примерно 30 мин. Отдельно внутригранулярное смазывающее вещество пропускают через сито с размером ячеек 20 меш, смешивают с частью начальной смеси, добавляют в смеситель и смешивают в течение второго периода времени смешивания. В одном аспекте второй период времени смешивания составляет от примерно 1 до примерно 10 мин. В другом аспекте второй период времени смешивания составляет от примерно 1 до примерно 5 мин. В другом аспекте второй период времени смешивания составляет от примерно 5 до примерно 10 мин. Затем внегранулярные вспомогательные вещества (первый разбавитель, возможно второй разбавитель, скользящее вещество, дезинтегрирующий агент) (за исключением внегранулярного смазывающего вещества) просеивают через сито с размером ячеек 20 меш и используют в конечном смешивании. Предполагается, что периоды времени смешивания могут увеличиваться по мере увеличения масштаба процесса получения лекарственной формы.

(2) Сухое гранулирование:

(А) вальцевание: GS-7977 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества пропускают через роликовый пресс с получением прессовок продукта. Прессовки затем перемалывают (ниже) с получением гранул. В одном неограничивающем примере смесь, содержащую GS-7977, внутригранулярные вспомогательные вещества и смазывающее вещество пропускают через роликовый пресс до тех пор, пока не добьются гранулирования. Неограничивающий пример включает следующие параметры: скорость гранулятора варьируется от примерно 50 до примерно 90 об/мин, в частности составляет примерно 70 об/мин; скорость пресса варьируется от примерно 4 до примерно 6 об/мин, в частности составляет примерно 5 об/мин; и давление варьируется от примерно 65 до примерно 100 бар, в частности составляет от примерно 75 до примерно 100 бар;

(Б) перемалывание (получение перемолотых/просеянных гранул): GS-7977 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества перемалывают и/или просеивают. В одном неограничивающем примере после того как GS-7977 и внутригранулярные вспомогательные вещества пропустили через ролико-

вый пресс, материал пропускают/продавливают через сито с размером ячеек 20 меш, применяя Comill или Fitz Mill, а затем просеивают через сито с размером ячеек 60 меш. В данном неограничивающем примере материал, который остается на поверхности сита с размером ячеек 60 меш считают приемлемой гранулой, а материал, который проходит через сито с размером ячеек 60 меш, считают мелкой фракцией и повторно пропускают через роликовый пресс. Данный процесс повторяют до тех пор, пока доля мелкой фракции не будет меньше 20%. В одном неограничивающем примере скорость перемалывания варьируется от примерно 50 до примерно 90 об/мин, в частности составляет примерно 70 об/мин.

(3) Конечное смешивание: гранулы, содержащие GS-7977 и внутригранулярные вспомогательные вещества, которые были перемолоты/просеяны, смешивают с внегранулярными вспомогательными веществами в конечном смешивании. В одном неограничивающем примере перемолотые/просеянные гранулы, содержащие GS-7977 и внутригранулярные вспомогательные вещества, добавляют в смеситель (например, барабанный смеситель двухконусной конфигурации, бункерный смеситель или V-образный смеситель) вместе с внегранулярными вспомогательными веществами (первым разбавителем и/или вторым разбавителем, скользящим веществом и дезинтегрирующим агентом) и смешивают в течение от примерно 10 до примерно 30 мин. Внегранулярное смазывающее вещество пропускают через сито с размером ячеек 20 меш и добавляют к смеси. Смесь/композицию смешивают в течение примерно 5 мин. Предполагается, что периоды времени смешивания могут увеличиваться по мере увеличения масштаба процесса получения лекарственной формы.

(4) Прессование: конечную смесь прессуют в таблетки, применяя таблеточный пресс (например, Globe Pharma Mini Press).

(5) Возможно, таблетки покрывают пленкой с помощью пленкопокрывающего агента.

В пятом аспекте третьего варианта реализации GS-7977 смешивают в смесителе с внутригранулярными вспомогательными веществами, включающими микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния. Смесь перемалывают и смешивают с частью стеарата магния, а затем подвергают сухому гранулированию, применяя роликовый пресс и измельчитель. Полученные в результате этого гранулы затем смешивают с внегранулярными вспомогательными веществами, включающими микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния.Добавляют дополнительную часть стеарата магния и полученную в результате этого композицию смешивают с получением порошковой смеси, содержащей 33,33% в весовом отношении GS-7977. Порошковую смесь прессуют в ядра таблеток с получением таблеток, содержащих примерно 400 мг GS-7977. Ядра таблеток покрывают пленкой и полученные в результате этого покрытые пленкой таблетки затем упаковывают.

Варианты реализации описанные в данной заявке, средний специалист может модифицировать, не отклоняясь от явно выраженной сути, применяя материалы и способы, описанные в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, под редакцией E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19-е изд., Истон, Пенсильвания; см. также Handbook of Pharmaceutical Excipients 1994, под редакцией A. Wade и R.J. Weller, The Pharmaceutical Press, 2-е изд., Лондон. Средний специалист может изменить лекарственные формы в рамках идеи настоящего описания, чтобы получить множество лекарственных форм, не нарушая стабильности композиций, содержащих GS-7977, или не нарушая их терапевтической активности. В следующих неограничивающих примерах предложено дополнительное руководство в отношении дополнительных аспектов описанных способов и композиций.

Четвертый вариант реализации направлен на применение описанных композиции и стандартной лекарственной формы для лечения вирусной инфекции гепатита С у человека. В предпочтительном варианте указанную фармацевтическую композицию или стандартную лекарственную форму вводят человеку в течении 12 недель.

В другом предпочтительном варианте указанную фармацевтическую композицию или стандартную лекарственную форму вводят человеку в комбинации с рибавирином. Введение указанной фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы и рибавирина осуществляют одновременно или поочередно.

Эффективное количество рибавирина представляет собой суточную дозу, выбранную из от примерно 600 до примерно 1400 мг и от примерно 800 до примерно 1200 мг. В одном подварианте реализации эффективное количество рибавирина представляет собой суточную дозу, составляющую от примерно 1000 до примерно 1200 мг. В другом подварианте реализации эффективное количество рибавирина представляет собой суточную дозу, составляющую от примерно 1000 до примерно 1200 мг в зависимости от массы тела человека. В другом подварианте реализации эффективное количество рибавирина представляет собой суточную дозу, составляющую примерно 800 мг. В другом подварианте реализации суточную дозу рибавирина вводят человеку ОРД, ДРД, ТРД или ЧРД. В дополнительном подварианте реализации суточную дозу рибавирина вводят человеку ДРД.

В одном аспекте четвертого варианта реализации человек инфицирован ВГС генотипа 1, 2, 3, 4 или любой их комбинацией. В одном подварианте реализации человек инфицирован ВГС генотипа 4.

Количество РНК ВГС у человека недетектируемо в течение по меньшей мере 12 недель после окончания указанного периода времени или количество РНК ВГС у человека недетектируемо в течение по

меньшей мере 24 недель после окончания указанного периода времени. В другом подварианте реализации количество РНК ВГС у человека недетектируемо в течение по меньшей мере 36 недель после окончания указанного периода времени. В дополнительном подварианте реализации количество РНК ВГС у человека недетектируемо в течение по меньшей мере 48 недель после окончания указанного периода времени.

В другом аспекте четвертого варианта реализации количество РНК ВГС у человека меньше чем примерно 15 МЕ/мл в течение по меньшей мере 12 недель после окончания указанного периода времени. В одном подварианте реализации количество РНК ВГС у человека меньше чем примерно 15 МЕ/мл в течение по меньшей мере 24 недель после окончания указанного периода времени. В одном подварианте реализации количество РНК ВГС у человека меньше чем примерно 15 МЕ/мл в течение по меньшей мере 36 недель после окончания указанного периода времени. В другом подварианте реализации количество РНК ВГС у человека меньше чем примерно 15 МЕ/мл в течение по меньшей мере 48 недель после окончания указанного периода времени.

Еще в одном аспекте четвертого варианта реализации стандартную лекарственную форму вводят человеку в комбинации с рибавирином в рамках схемы лечения, не предусматривающей применения интерферона. В одном подварианте реализации схема лечения без применения интерферона состоит из введения субъекту описанной стандартной лекарственной формы и эффективного количества рибавирина в течение некоторого периода времени.

Согласно этикетке, утвержденной FDA, датированной 22 августа 2011 г., которая настоящим включена посредством ссылки, рекомендуемая доза таблеток COPEGUS® (рибавирина), когда их применяют в комбинации с пегинтерфероном, зависит от массы тела и генотипа ВГС, от которого лечат, как показано в следующей таблице.

Генотип ВГС	Доза PEGASYS®*	Доза COPEGUS®	Продолжительность
Генотипы 1, 4	180 мкг	<75 кг = 1000 мг	48 недель
		≥75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотипы 2, 3	180 мкг	800 мг	24 недели

Для генотипов 2 и 3 не выявили улучшенного ответа на лечение после 24 недель.

\*См. листок-вкладыш в упаковке PEGASYS® для получения более подробной информации относительно дозировки и введения PEGASYS®. Утвержденная FDA этикетка для PEGASYS®, датированная 29 сентября, 2011 г., включена посредством ссылки.

Суточная доза COPEGUS®, показанная для применения в комбинации с пегинтерфероном, составляет от 800 до 1200 мг, и ее вводятperorально поделенной на две дозы (ДРД). Дозу следует определять индивидуально для субъекта в зависимости от исходных свойств заболевания (например, генотипа), ответа на терапию и переносимости схемы приема. На основании вышеизложенного, а также на основании примеров, описанных ниже, предполагают, что эффективное количество рибавирина, применяемого в комбинации с эффективным количеством GS-7977, включает от 800 и 1000 мг до 1200 мг, включая суточные дозы 1000 или 1200 мг в зависимости от массы тела.

На основании результатов, описанных в данной заявке, эффективное количество GS-7977 составляет 400 мг ОРД, и его также можно вводить ДРД, ТРД или ЧРД. Также предполагается, что эффективное количество GS-7977 может включать от 100 до 400 мг и все целые значения между ними.

При комбинированном введении GS-7977 вводят субъекту вместе с рибавирином. Другими словами, дозу GS-7977 вводят в течение того же периода времени, в который человек получает дозы рибавирина. Предполагается одновременное или поочередное введение, что означает, что хотя GS-7977 и рибавирин вводят в течение того же периода времени, определенный порядок введения на ежедневной основе может быть следующим: GS-7977, а затем рибавирин, GS-7977 и рибавирин вместе или рибавирин, а затем GS-7977. GS-7977 можно вводитьperorально в форме капсулы или таблетки или в любой другой подходящей стандартной лекарственной форме, вместе с пероральным (в форме капсулы или таблетки) введением рибавирина. Конечно, также предполагаются другие пути введения обоих лекарственных средств по мере их доступности, такие как введение посредством назального спрея, введение с помощью лекарственной формы для буквального или сублингвального применения, трансдермальное введение, введение посредством суппозитория, введение с помощью лекарственной формы с замедленным высвобождением и т.д. Любая форма введения будет эффективной при условии, что доставляют подходящие дозы, не разрушая активный ингредиент и/или не препятствуя доставке субъекту эффективного количества GS-7977 и/или эффективного количества рибавирина.

#### Примеры

Составы лекарственных форм GS-7977, полученных с применением процесса вальцевания.

Получали серию лекарственных форм, содержащих полиморфную форму 1 GS-7977 с различными количественными составами вспомогательных веществ и подвергали их скринингу, применяя процесс вальцевания, чтобы оценить влияние различных разбавителей и добавок для прессования на свойства

гранулированного порошка и на время полного распада и растворения таблетки. Также рассматривали способность таблеток поглощать влагу вследствие чувствительности формы 1 GS-7977 к влаге.

Все лекарственные формы прессовали в таблетки как с высоким, так и с низким уровнем твердости. Качество лекарственной формы и таблетки определяли по времени полного распада таблетки, однородности состава и растворению, представленным в табл. 1А.

Таблица 1А

**Составы лекарственных форм для таблетки с GS-7977 формы 1,  
полученной с применением процесса вальцевания**

Ингредиент	Состав лекарственной формы (% в весовом отношении)						
	A	B1	B2	C	G1	G2	H
<b>Внутргранулярная</b>							
GS-7977	25,0	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3
Микрокристаллическая целлюлоза	25,0	33,3	33,3	-	-	-	-
Маннит	-	-	-	33,3	30,6	33,3	30,6
Кроскармеллоза натрия	-	-	-	-	2,00	3,0	2,00
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,25	0,3	0,25	0,25	0,3	0,25
Стеарат магния	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<b>Внегранулярная</b>							
Микрокристаллическая целлюлоза	49,0	31,9	31,8	-	15,3	21,0	-
Маннит	-	-	-	31,9	15,3	5,8	-
Кроскармеллоза натрия	-	-	-	-	2,0	2,0	2,00
Дикальцийфосфат	-	-	-	-	-	-	30,6
Коллоидный диоксид кремния	-	0,25	0,25	0,25	0,25	0,3	0,25
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Полная масса таблетки (мг)	400	300	300	300	300	300	300
Твердость (кПа) Низкая/Высокая	8,1 16,3	7,4 17,2	10,2 17,2	5,8 НД	5,4 12,1	8,2 5,1	9,9
Время полного распада (мин:сек)	0:17 0:33	0:13 3:16	0:48 45:00		0:14 6:27	1:43 1:23	8:06
Растворение через 45 мин (% от заявленного содержания (ЗС))	98	102	94	91	82	87	НД
						101	95
						96	60
						64	

Результаты, представленные в табл. 1А, показывают, что применение микрокристаллической целлюлозы в качестве единственного разбавителя (лекарственные формы А, В1, В2) позволяло получить таблетки с приемлемой твердостью, полным распадом и растворением даже без добавления дезинтегрирующего агента. Наоборот, добавление маннита в качестве единственного разбавителя (лекарственная форма С) без дезинтегрирующего агента приводило к более низкой прессуемости и большему времени полного распада, что приводило к более медленному растворению. При применении в комбинации с микрокристаллической целлюлозой настолько высокие уровни маннита, как 75% от общего количества наполнителя (лекарственная форма G), позволяли получить приемлемую таблетку при условии добавления в лекарственную форму дезинтегрирующего агента. Тем не менее, снижение уровней маннита приводило к получению более твердой и более крепкой таблетки. Дикальцийфосфат, применяемый в комбинации с маннитом (лекарственная форма Н), не позволил получить приемлемую таблетку в отношении растворения и твердости. Результаты, представленные в табл. 1А, свидетельствуют о пользе применения лекарственных форм, содержащих микрокристаллическую целлюлозу и маннит/микрокристаллическую целлюлозу, в частности, в качестве разбавителей.

Лекарственные формы В2 и Г2 в табл. 1А, полученные с помощью процесса вальцевания/гранулирования, оценивали дополнительно. Опытные серии таблеток упаковывали по 30 таблеток на

флакон и оставляли в стабильных условиях при 40°C/OB 75%, при этом каждый флакон содержал поглотитель влаги на основе молекулярных сит (Tri-Sorb®). Результаты, представленные в табл. 1В, показали снижение уровня влаги с повышением количества маннита (с одновременным снижением уровня микрокристаллической целлюлозы).

Таблица 1В

Данные о стабильности таблеток с GS-7977 формы 1, полученных с применением процесса вальцевания

Лекарственная форма	Условия стабильности	Время (мес.)	Анализ ВЭЖХ		Растворение (%) растворенной формы <sup>a</sup>				Влаго-содержание (%)
			% 3С	Неизвестный % прим./прод. дегр. при ОВУ 0,67	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	
B2	25 °C/OB 60%	0	98,5	-	76 (4)	80 (3)	82 (3)	85 (3)	4,3
		3	98,4	-	73 (2)	77 (3)	79 (3)	81 (3)	3,2
		6	96,2	<0,04	76 (2)	80 (2)	82 (2)	85 (2)	3,2
	40 °C/OB 75%	3	97,0	-	71 (5)	74 (5)	77 (4)	79 (4)	3,3
		6	96,8	0,04	79 (8)	84 (8)	87 (8)	89 (7)	3,5
G2	25 °C/OB 60%	0	99,9	-	84 (6)	93 (3)	96 (3)	98 (3)	1,7
		3	98,3	<0,04	72 (8)	92 (2)	96 (2)	97 (3)	1,4
		6	97,9	<0,04	82 (4)	93 (2)	95 (3)	97 (2)	1,3
	40 °C/OB 75%	3	98,0	<0,04	77 (4)	84 (4)	88 (3)	89 (3)	1,5
		6	99,0	<0,04	80 (5)	90 (5)	93 (4)	94 (4)	1,2
	40 °C/OB 75% (без поглотителя влаги)	3	97,9	0,08	79 (4)	91 (3)	96 (2)	97 (2)	1,9
		6	97,8	0,18	72 (8)	85 (2)	91 (2)	93 (3)	1,9

<sup>a</sup> Способ растворения: устройство USP Apparatus II (лопасти) с 900 мл, pH 6,8 (50 мМ фосфат натрия), 0,5% ЛСН, 75 об./мин., 37 °C

ОВУ - относительное время удерживания; ЛСН - лаурилсульфат натрия

#### Таблетки с 400 мг GS-7977.

Лекарственные формы (таблетки А и В), содержащие GS-7977 полиморфной формы 1, получали путем сухого гранулирования. Указанные лекарственные формы содержали GS-7977 (полиморфная форма 1) (33,33%), маннит (30,00%), микрокристаллическую целлюлозу (29,67%), кроскармеллозу натрия (5,00%), коллоидный диоксид кремния (0,50%) и стеарат магния (1,50%), как описано в табл. 2.

Таблица 2

## Таблетированные композиции с 400 мг GS-7977 полиморфной формы

	% в весовом отношении от 400 мг таблетки	
	Таблетка А	Таблетка В
<b>Внутргранулярные компоненты</b>		
GS-7977 (Форма 1)	33,33	33,33
Маннит	30,0	30,0
Кроскармеллоза натрия	3,0	3,0
Алюминиевый лак FD&C красный 40	--	0,27
Алюминиевый лак FD&C голубой 2	--	0,10
Коллоидный диоксид кремния	0,25	0,25
Стеарат магния	0,50	0,5
<b>Внегранулярные компоненты</b>		
Микрокристаллическая целлюлоза	29,67	29,12
Кроскармеллоза натрия	2,00	2,00
Алюминиевый лак FD&C красный 40	--	0,13
Алюминиевый лак FD&C голубой 2	--	0,05
Коллоидный диоксид кремния	0,25	0,25
Стеарат магния	1,00	1,00
<b>Всего</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
Покрывающий агент	3,00	--

Таблетки, содержащие примерно 400 мг GS-7977 (форма 1) на таблетку и пленочное покрытие Ora-dry II пурпурный (таблетка А в табл. 2), получали, как описано далее.

(1) Композицию, содержащую GS-7977 (форма 1) и внутргранулярные вспомогательные вещества (маннит, кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния), просеивали через сито с размером ячеек 20 меш, добавляли в смеситель (V-образный смеситель) и смешивали в течение примерно 10-15 мин с получением начальной смеси. Отдельно внутргранулярный стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 20 меш, смешивали с частью начальной смеси, добавляли в смеситель и смешивали в течение примерно 5 мин с получением внутргранулярной смеси.

(2) Отдельно внегранулярные вспомогательные вещества (микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния) просеивали через сито с размером ячеек 20 меш для использования в конечном смешивании (этап (4), ниже).

(3) Внутргранулярную смесь, содержащую GS-7977, маннит, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния, пропускали через роликовый пресс, оснащенный перемалывающим сетчатым фильтром 20 меш (0,84 мм) на грануляторе и сетчатыми фильтрами 20 и 60 меш (0,25 мм) на сепараторе до достижения гранулирования. Параметры роликового пресса были следующими: (i) скорость гранулятора варьировалась от примерно 50 до примерно 90 об/мин, в частности составляла примерно 70 об/мин, скорость пресса варьировалась от примерно 4 до примерно 6 об/мин, в частности составляла примерно 5 об/мин, и давление варьировалось от примерно 65 до примерно 100 бар, в частности составляло от примерно 75 до примерно 100 бар. Получали узкие полоски, применяя плоские ролики с линейным рифлением. При пропускании через роликовый пресс материал пропускали/продавливали через сито с размером ячеек 20 меш, а затем просеивали через сито с размером ячеек 60 меш. Гранулы сортировали на три категории (крупные, подходящие и мелкие), применяя сепараторный блок сухого гранулятора. "Крупные" гранулы, которые задерживались на сетчатом фильтре 20 меш (0,84 мм) на сепараторе, пропускали через Comil с 0,055-дюймовым (1,4 мм) круглым сетчатым фильтром. Гранулы, которые задерживались на сите с размером ячеек 60 меш, считали "подходящими" гранулами. Перемолотый/просеянный гранулированный материал передавали на этап конечного смешивания. Материал, который проходил через сито с размером ячеек 60 меш, считали "мелким" и повторно пропускали через роликовый пресс. Данный процесс повторяли до тех пор, пока не осталось минимальное количество (например, менее чем 20%) мелкой фракции.

(4) Перемолотые/просеянные гранулы из этапа (3) и просеянные внегранулярные вспомогательные вещества (микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кроскармеллозу натрия и диоксид кремния) из этапа (2) добавляли в смеситель (V-образный смеситель) и смешивали в течение примерно 15 мин. Отдельно стеарат магния пропускали через сито с размером ячеек 20 меш. Стеарат магния добавляли в смеситель и смешивали в течение примерно 5 мин с получением конечной порошковой смеси, содержащей

33,33% в весовом отношении GS-7977. Образцы для проверки однородности смеси отбирали перед тем, как вынуть смесь из смесителя.

(5) Конечную смесь прессовали в таблетки, применяя таблеточный пресс (например, Globe Pharma Mini Press), с получением непокрытых таблеток массой 1200 мг, содержащих примерно 400 мг GS-7977. По необходимости получали 15% в весовом отношении водную суспензию для покрытия пленкой, содержащую поливиниловый спирт (Opadry II пурпурный), и наносили до достижения целевого увеличения массы на 3% (диапазон: 2-4%). Суспензию для нанесения покрытия распыляли при скорости 300 г/мин 4 распылителями (диапазон: 200-400 г/мин/4 распылителя) при целевой скорости вращения чаши 5 об/мин (диапазон: 4-8 об/мин) и температуре отходящих газов  $46 \pm 5^\circ\text{C}$ . Таблетки с GS-7977 упаковывали по 30 таблеток и 1 г влагопоглотителя на флакон.

Непокрытые таблетки, содержащие 400 мг GS-7977 (форма 1), получали аналогичным способом, используя в смеси голубой и красный лак (таблетка В в табл. 2).

Получали другую лекарственную форму (таблетку С), содержащую GS-7977 полиморфной формы 6 (33,33%), маннит (30,00%), микрокристаллическую целлюлозу (29,67%), кроскармеллозу натрия (5,00%), коллоидный диоксид кремния (0,50%) и стеарат магния (1,50%), как описано в табл. 3. Тогда как при получении формы 1 использовали микрокристаллическую целлюлозу с низким содержанием влаги (РН 112), чтобы повысить стабильность формы 1 GS-7977, для получения таблетки С тип микрокристаллической целлюлозы заменили на РН 102 вследствие негигроскопичной природы формы 6. Кроме того, давление большой доли вспомогательных веществ во внутригранулярную композицию уменьшало потенциальную возможность расслоения порошка и вариабельности в смеси и улучшало однородность состава таблетки при получении таблетки С.

Таблица 3

## Таблетированная композиция с 400 мг GS-7977 полиморфной формы 6

Таблетка С		
	% в весовом отношении	мг/таблетку
<b>Внутригранулярные компоненты</b>		
GS-7977 (Форма 6)	33,33	400,0
Маннит	30,00	360,0
Микрокристаллическая целлюлоза	24,67	296,0
Кроскармеллоза натрия	2,50	30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,45	5,4
Стеарат магния	0,75	9,0
<b>Внегранулярные компоненты</b>		
Микрокристаллическая целлюлоза	5,00	60,0
Кроскармеллоза натрия	2,50	30,0
Коллоидный диоксид кремния	0,05	0,6
Стеарат магния	0,75	9,0
<b>Всего</b>	100,00	1200
Покрывающий агент	3,0	36,0

Получение таблетки С осуществляли путем смешивания в смесителе внутригранулярных компонентов, перечисленных в табл. 3, отличных от стеарата магния (т.е. GS-7977, микрокристаллическая целлюлоза, маннит, кроскармеллоза натрия и коллоидный диоксид кремния). Смесь перемалывали, смешивали с внутригранулярным стеаратом магния и подвергали сухому гранулированию, применяя последовательный процесс вальцевания и измельчитель. Полученные в результате этого узкие полоски перемалывали через перемалывающий сетчатый фильтр, а затем смешивали с внегранулярными вспомогательными веществами (микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия, коллоидным диоксидом кремния, стеаратом магния) с получением порошковой смеси, содержащей 33,33% в весовом отно-

шении GS-7977. Порошковую смесь прессовали с получением таблеток целевой массы 1200 мг, при этом каждая таблетка содержала примерно 400 мг GS-7977. Получали водную суспензию для процесса покрытия пленкой и наносили до достижения целевого увеличения массы на 3%.

Исследовали влагосодержание таблеток А-С и исследовали стабильность таблеток В и С (30 таблеток/флакон с 1 г поглотителя влаги Tri-sorb® во флаконе 60-сс из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП)), полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

## Результаты содержания влаги и стабильности таблеток с 400 мг GS-7977

	Таблетка А		Таблетка В		Таблетка С		
	Влага (% в весовом отношении)	Анализ ВЭЖХ		Влага (% в весовом отношении)	Анализ ВЭЖХ		Анализ ВЭЖХ
		% GS-7977	% примесей		% GS-7977	% примесей	
Исходные	1,8	100	0,05	1,5	99,5	0,05	101,7
40°C/OB 75%							
1 месяц	1,4	102,4	0,04	1,5	101,7	0,05	101,1
2 месяца	1,5	101,5	0,04	1,7	101,1	0,04	100,9

Результаты, представленные в табл. 4, показали, что типичные таблетированные композиции, описанные в данной заявке, проявляют устойчивость как к влаге, так и к деградации.

Профиль растворения (75 об/мин, Apparatus II (лопасти), фосфатный буфер, pH 6,8, 900 мл) таблеток, имеющих состав таблетки В, исследовали в исходном состоянии и после хранения при 40°C и относительной влажности 75%. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

## Результаты растворения для композиции таблетки В с 400 мг GS-7977 (форма 1)

	Среднее растворение ( $\pm$ OCO <sup>a</sup> )			
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Исходное	97 $\pm$ 1	102 $\pm$ 2	103 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1
40°C/OB 75%				
1 месяц	87 $\pm$ 3	99 $\pm$ 2	101 $\pm$ 2	100 $\pm$ 3
2 месяца	96 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1

<sup>a</sup> OCO = относительное стандартное отклонение

Противовирусная синергия *in vitro* для комбинации GS-977 и рибавирина.

Противовирусное действие GS-7977 в комбинации с рибавирином оценивали, применяя репликон ВГС генотипа 1a (Robinson et al., Antimicrob. Agents Chemother. (2010) 54(8): 3099-3106). Клетки растели в культуральной среде, содержащей модифицированную по способу Дульбекко среду Игла (DMEM) с GlutaMAX Gibco®, дополненную 10% фетальной бычей сывороткой (ФБС) HyClone, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 0,1 мМ заменимыми аминокислотами. Клетки с репликонами поддерживали в селективной среде с 0,5 мг/мл генетицина (Geneticin®). Клетки пересевали каждые 3-4 дня до того, как они достигали конфлюентности. Все соединения подавали в 100% ДМСО и серийные разведения соединений осуществляли в 100% ДМСО. В каждую лунку 384-луночного планшета добавляли по 90 мкл культуральной среды (без Geneticin®), содержащей 2000 суспендированных клеток с репликоном ВГС и 0,4 мкл раствора соединения. Концентрация ДМСО в лунках конечного анализа составляла 0,44%. Планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> и влажности 85%.

Для анализа концентрации, при которой гибнут 50% клеток (CC<sub>50</sub>), из 384-луночного планшета аспирировали среды и промывали лунки четыре раза по 100 мкл 1× ФБР. В каждую лунку добавляли раствор, содержащий 400 нМ кальцеин-АМ в 1× ФБР, в объеме 50 мкл и планшет инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре перед измерением сигнала флуоресценции (возбуждение при 490 нм, эмиссия при 520 нм).

Анализы среднезэффективной концентрации (EC<sub>50</sub>) осуществляли в тех же лунках, что и анализы CC<sub>50</sub>. Раствор кальцеина-ФБР аспирировали и в каждую лунку добавляли люциферазный буфер Dual-Glo® в объеме 20 мкл. Планшет инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре и в каждую лунку добавляли раствор, содержащий смесь 1:100 субстрата Dual-Glo® Stop & Glo® и буфера Dual-Glo® Stop & Glo® в объеме 20 мкл. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин перед измерением сигнала люминесценции.

Экспериментальные результаты комбинированного исследования анализировали для выявления синергии двух соединений, применяя программное обеспечение MacSynergy II, разработанное Prichard и

Shipman (Prichard et al., MacSynergy™ II, версия 1.0, Университет Мичигана, Энн-Арбор (1993)). Определение синергии двух соединений приведено в табл. 6.

Таблица 6

## Определение синергии двух соединений

Величина синергии/антагонизма (нМ <sup>2</sup> %)	Взаимодействие
>100	Сильная синергия
>50 и ≤ 100	Умеренная синергия
> 25 и ≤ 50	Незначительная синергия
≤ 25 и > -25	Аддитивное действие
≤ -25 и > -50	Незначительный антагонизм
≤ -50 и > -100	Умеренный антагонизм
≤ -100	Сильный антагонизм

GS-7977 в комбинации с рибавирином проявил величину синергии  $35,3 \pm 3,2$  нМ<sup>2</sup>%, что свидетельствует о синергичном взаимодействии. Исследование цитотоксичности, в котором анализировали комбинированное действие GS-7977 и рибавирина, показало, что жизнеспособность клеток была больше 85% при наиболее высоких концентрациях комбинированных лекарственных средств (320 нМ GS-7977, 1600 нМ рибавирин, ингибирование роста клеток  $14,0 \pm 4,4\%$ ) (см. также Hebnner и др., 63 Ежегодная встреча Американской ассоциации по исследованию заболеваний печени, плакат 1875, 12 ноября, 2012 г.). Данные открытия подтверждают потенциальную способность GS-7977, который вводят в комбинации с рибавирином, обеспечить более эффективное подавление вируса по сравнению с монотерапией GS-7977 или рибавирином.

Чувствительность мутантов S282T *in vitro* к GS-7977, рибавирину и к комбинации GS-7977 и рибавирина.

Исследования *in vitro* показали, что S282T является основной мутацией, по которой происходит отбор в присутствии GS-7977, в клетках, содержащих репликон ВГС генотипа 1a, 1b и 2a (Lam et al., J. Virology (2011) 85(23): 12334-12342; Lam et al., Antimicrob. Agents Chemother. (2012) 56(6): 3359-3368). Мутации S282T в NS5B получали путем сайт-направленного мутагенеза субгеномных репликонов 1a-H77, 1b con-1 и 2a JFH1. В химерные репликоны на основе 1b con-1, содержащие NS5B 2b, 3a, 4a, 5a или 6a, также вводили мутацию S282T (см. Wong et al., Virology (2012) 429:57-62). Репликативные способности и лекарственную чувствительность S282T к GS-7977 и рибавирину определяли в анализа временной экспрессии репликонов. Чувствительность NS5B с S282T и NS5B дикого типа (ДТ) к GS-7977 и рибавирину дополнительно исследовали путем пассирования смеси 50% S282T и 50% ДТ в ГТ2a в присутствии GS-7977 и рибавирина, отдельно и в комбинации. Относительные проценты мутантов и ДТ оценивали с помощью глубокого секвенирования.

Введение мутации S282T NS5B в репликоны ВГС 1b, 1a, 2a, 2b, 3a, 4a и 5a приводило к снижению чувствительности к GS-7977 для всех семи генотипов, вызывая увеличение значений EC<sub>50</sub> в 2-16 раз по сравнению с диким типом для соответствующих генотипов. Неожиданно, репликоны с S282T оказались в 3-10 раз более чувствительными к обработке рибавирином, чем соответствующие репликоны дикого типа для данных семи генотипов. Значения EC<sub>50</sub> не рассчитали для мутантов S282T генотипа 6a вследствие низких отношений сигнал/шум; мутант генотипа 6a реплицировался в недостаточном количестве для получения данных о лекарственной чувствительности. Результаты данных исследований представлены ниже в табл. 7 и на фиг. 2.

Таблица 7

Противовирусная активность GS-7977 и рибавирина против мутантов S282T в репликонах генотипов 1-6

Генотип	GS-7977			Рибавирин		
	EC <sub>50</sub> нМ <sup>a</sup>		Кратность изменения <sup>b</sup>	EC <sub>50</sub> нМ <sup>a</sup>		Кратность изменения <sup>b</sup>
	ДТ	S282T		ДТ	S282T	
1b	21,5	189,2	8,8	6,6	1,6	0,2
1a	25,1	253,1	10,1	21,0	5,0	0,2
2a	146,8	346,1	2,4	8,3	0,6	0,1
2b <sup>c</sup>	13,3	215,6	16,2	2,6	0,6	0,2
3a <sup>c</sup>	33,9	117,1	3,5	6,7	1,0	0,2
4a <sup>c</sup>	35,8	217,5	6,1	6,2	0,6	0,1
5a <sup>c</sup>	9,91	142,2	14,35	1,9	0,6	0,3
6a <sup>c</sup>	39,8	НД <sup>d</sup>	-	5,3	НД <sup>d</sup>	-

<sup>a</sup>EC<sub>50</sub> обозначает среднее по 2 или более независимым экспериментам.<sup>b</sup>Кратность изменения по сравнению с соответствующим диким типом.<sup>c</sup>Данные химерные репликоны несут NS5B из генотипов 2b, 3a, 4a; тем не менее,

последовательность NS5A во всех данных химерных репликонах получена из генотипа 1b.

<sup>d</sup>EC<sub>50</sub> не определили вследствие низкого отношения сигнал/шум.

Исследование длительным пассированием репликонов ГТ 2a выявило, что GS-7977 отдельно проявил большее ингибирование ДТ, чем S282T, что привело к популяции, которую через пятнадцать дней на 92% составлял мутантный S282T. Рибавирин отдельно подавлял S282T больше, чем ДТ, что привело к популяции, которую через пятнадцать дней на 96% составлял ДТ. Комбинация GS-7977 и рибавирина также преимущественно ингибировала S282T по сравнению с ДТ, что привело к популяции, которую на 91% составлял ДТ, после тридцати дней обработки. Результаты исследования пассированием представлены на фиг. 3 (см. также Han и др., 63 ежегодная встреча Американской ассоциации по исследованию заболеваний печени, плакат 1078, 11 ноября, 2012 г.).

Таким образом, в то время как было показано, что репликон S282T обладал пониженной чувствительностью к GS-7977 *in vitro*, для мутантного репликона продемонстрировали повышенную чувствительность к рибавирину по сравнению с диким типом, позволяя предположить, что лечение ХГС комбинацией GS-7977 и рибавирина может привести к замедлению возврата уровня вирусемии и уменьшению частоты возникновения устойчивости по сравнению с монотерапией GS-7977 отдельно. Гиперчувствительность мутантов S282T к рибавирину может обеспечить дополнительное преимущество комбинированного лечения, включающего GS-7977 и рибавирин, в отношении предупреждения или отсрочки появления мутантов S282T.

Количественный анализ РНК ВГС в клинических исследованиях у человека.

Количественное исследование РНК ВГС для клинических испытаний осуществляли, применяя анализ Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® HCV TaqMan®, с помощью стандартизированной системы автоматического выделения РНК и стандартизованных контролей и калибраторов. Установленный ПО анализа составлял 15 МЕ/мл (что определили по степени совпадения 95% со стандартами ВОЗ). Уровни РНК ВГС измеряли в образцах сыворотки.

В US 2010/0226885 (US 12/376180), который включен посредством ссылки, также описан способ измерения того, удалось ли добиться ВГС-отрицательного статуса у пациента, с применением ОТ-ГЦР для измерения уровней РНК ВГС.

Схемы лечения. Клинические исследования P7977-0221 и PROTON.

В фазе 2a 3-группового плацебо-контролируемого исследования (P7977-0221) оценивали лечение GS-7977 (100 мг, 200 мг или 400 мг ОРД) в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином не получавших предварительного лечения субъектов с ВГС ГТ1 в течение 4 недель, за которым следовало лечение в течение до 44 дополнительных недель субоптимальными концентрациями пегинтерферона и рибавирина. Во всех трех группах лечения GS-7977 наблюдался высокий БВО (88-94%). После отмены GS-7977 продолжительность противовирусного ответа (УВО-12 и УВО-24) была наибольшей в группе лечения, получавшей 400 мг (86,7% и 80,0% соответственно). Уровни УВО-12 и УВО-24 составляли 72,2% и 83,3%, соответственно, у пациентов, получавших схему лечения 200 мг GS-7977, и большая часть пациентов, которых лечили GS-7977, которые не смогли достичь УВО, получали дозу 100 мг GS-7977 ОРД.

В фазе 2b исследования PROTON оценивали лечение комбинацией GS-7977, пегинтерферона и рибавирина с уровнями ежедневной дозировки GS-7977 200 мг и 400 мг в течение 12 недель, за которым следовало лечение в течение дополнительных 36 недель субоптимальными концентрациями пегинтерферона и рибавирина. После отмены дозировки 200 мг GS-7977 произошел возврат уровня вирусемии у большого количества субъектов, которые все еще получали лечение пегинтерфероном/рибавирином, в то

время как не наблюдалось возврата уровня вирусемии после отмены дозировки 400 мг GS-7977 у субъектов, которые все еще получали лечение пегинтерфероном/рибавирином.

Описанные выше исследования свидетельствуют о большей эффективности уровня суточной дозы 400 мг GS-7977 по сравнению с уровнем суточной дозы 200 мг.

#### Схемы лечения. Клиническое исследование ELECTRON.

В продолжающейся фазе 2а клинического исследования ELECTRON оценивают лечение 400 мг GS-7977 ОРД в течение 8 или 12 недель в комбинации или без рибавирина и/или пегинтерферона субъектов с инфекцией ВГС ГТ1, ГТ2 или ГТ3. Предварительные результаты продемонстрировали 100% УВО-12 для ранее не получавших лечения пациентов с ВГС ГТ2 или ГТ3, которых лечили комбинацией GS-7977 и рибавирина, независимо от присутствия пегинтерферона, а также 84% УВО-12 для ранее не получавших лечения пациентов с ВГС ГТ1, которые получили комбинированное лечение GS-7977 и рибавирином. Для сравнения, только 60% не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3, которые получили монотерапию GS-7977, достигали УВО-12.

В части 1 исследования ELECTRON оценивают 12-недельные схемы приема 400 мг GS-7977 ОРД в комбинации только с рибавирином (РБВ) (1000/1200 мг в зависимости от массы тела ДРД) и в отдельных ветвях исследования с сокращенной продолжительностью введения пегинтерферона в течение 4, 8 или 12 недель у не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ2 или ГТ3.

Группа 1: GS-7977 (400 мг ОРД) с РБВ (1000/1200 мг ДРД) в течение 12 недель (без пегинтерферона) (не получавшие предварительного лечения пациенты с ВГС ГТ2/ГТ3);

группы 2, 3, 4: GS-7977 (400 мг ОРД) с РБВ (1000/1200 мг ДРД) в течение 12 недель и ПЕГ (180 мкг раз в неделю) только в недели 1-4/ПЕГ (180 мкг раз в неделю) только в недели 1-8/ПЕГ (180 мкг раз в неделю) только в недели 1-12 (не получавшие предварительного лечения пациенты с ВГС ГТ2/ГТ3).

В часть 2 исследования ELECTRON вовлекли еще 30 пациентов, которые получали монотерапию GS-7977 в рамках исследуемых схем приема и терапию сокращенной продолжительности комбинацией GS-7977, РБВ и ПЕГ:

группа 5: монотерапия GS-7977 (400 мг ОРД) в течение 12 недель (не получавшие предварительного лечения пациенты с ВГС ГТ2/ГТ3);

группа 6: GS-7977 (400 мг ОРД) с ПЕГ (180 мкг раз в неделю) и РБВ (1000/1200 мг ДРД) в течение 8 недель (не получавшие предварительного лечения пациенты с ВГС ГТ2/ГТ3) и

группа 7: GS-7977 (400 мг ОРД) с РБВ (1000/1200 мг ДРД) в течение 12 недель (не дающие клинического ответа пациенты с ВГС ГТ1).

В части 3 исследования ELECTRON изучали две дополнительные схемы приема без применения пегинтерферона у не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ1 и получавших лечение пациентов с ВГС ГТ2 или ВГС ГТ3:

группа 8: GS-7977 (400 мг ОРД) с РБВ (1000/1200 мг ДРД) в течение 12 недель (не получавшие предварительного лечения пациенты с ВГС ГТ1) и

группа 9: GS-7977 (400 мг ОРД) с РБВ (1000/1200 мг ДРД) в течение 12 недель (получавшие лечение пациенты с ВГС ГТ2/ГТ3).

В части 4 исследования ELECTRON добавили две дополнительные схемы приема без применения пегинтерферона:

группа 10: GS-7977 (400 мг ОРД) с РБВ (1000/1200 мг ДРД) в течение 8 недель (не получавшие предварительного лечения пациенты с ВГС ГТ2/ГТ3) и

группа 11: GS-7977 (400 мг ОРД) с РБВ (800 мг два раза в день) в течение 12 недель (не получавшие предварительного лечения пациенты с ВГС ГТ2/ГТ3).

Не дающие клинического ответа пациенты представляют собой пациентов с отклонением от исходного уровня РНК ВГС  $<2 \log_{10}$  МЕ/мл по меньшей мере через 12 недель лечения пегинтерфероном и рибавирином.

Ранее получавшие лечение пациенты представляют собой пациентов, у которых наблюдался любой из следующих ответов по меньшей мере через 12 недель лечения пегинтерфероном и рибавирином: (1) отклонение от исходного уровня РНК ВГС  $<2 \log_{10}$  МЕ/мл, (2) снижение уровня РНК ВГС  $\geq \log_{10}$  МЕ/мл, но уровень РНК ВГС  $>$  предела количественного обнаружения ("ПКО") на конец лечения, и (3) РНК ВГС  $<$  ПКО на конец лечения, но затем уровень РНК ВГС  $>$  ПКО (пациенты с рецидивом заболевания).

Предварительные результаты исследования ELECTRON представлены ниже.

Популяция пациентов и демографические данные для групп 1-9 ELECTRON приведены ниже в табл. 8А и 8В.

Таблица 8А

## Демографические данные пациентов в ELECTRON (группы 1-5)

	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 4 нед. ПЕГ	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 8 нед. ПЕГ	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед. ПЕГ	GS-7977 БЕЗ РБВ БЕЗ ПЕГ
	ГТ2/ГТ3, ранее не получавшие лечения			
	(Группа 1)	(Группы 2, 3, 4)		(Группа 5)
Количество (N)	10	9	10	11
Мужчины (n, %)	8 (80)	5 (56)	5 (50)	9 (82)
Раса (белый, %)	7 (70)	4 (44)	8 (80)	8 (73)
Возраст (средний, диапазон)	47 (35-53)	47 (29-66)	49 (29-66)	46 (22-57)
ИМТ (средний, диапазон) (кг/м <sup>2</sup> )	28 (23,7-35,7)	26 (21,3-32,2)	25 (18,1-32,5)	24 (20,8-28,4)
РНК ВГС (среднее, CO) ( $\log_{10}$ ME/мл)	6,7 (0,42)	6,6 (0,52)	6,4 (0,57)	6,3 (0,76)
РНК ВГС (среднинное значение, диапазон)	6,7 (6,6-7,3)	6,6 (5,8-7,3)	6,4 (5,1-7,0)	6,4 (5,2-7,1)
ВГС ГТ-2:ГТ-3	4:6	3:6	4:6	4:7
IL28B CC/CT/TT	5/4/1	4/4/1	4/4/2	4/5/2
IL28B CC (n, %)	5 (50)	4 (44)	4 (40)	2 (20)

Таблица 8В

## Демографические данные пациентов в ELECTRON (группы 6-9)

	GS-7977 РБВ ПЭГ 8 нед.	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед.	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед.	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед.
	ГТ2/ГТ3, ранее не получавшие лечения	ГТ1, не дающие клинического ответа	ГТ1, ранее получавшие лечения	ГТ2/ГТ3, ранее получавшие лечение
	(Группа 6)	(Группа 7)	(Группа 8)	(Группа 9)
Количество (N)	10	10	25	25
Мужчины (n, %)	50	70	60	76
Раса (белый, %)	70	90	80	68
ИМТ (средний, диапазон)	24,8 (21-34,9)	28,1 (19,5-35,7)	25,6 (19,3-37,6)	26,8 (19,2-40,0)
РНК ВГС (среднее, CO) ( $\log_{10}$ ME/мл)	6,1 (4,3-7,3)	6,8 (5,6-7,5)	6,1 (4,4-7,2)	6,5 (4,8-7,7)
ГТ 1a (%)	НД	90	88	НД
ГТ 3 (%)	100	НД	НД	76
IL28B CC/CT/TT	3/6/1	2/5/3	11/12/2	11/12/2
IL28B CC (n, %)	3 (30)	2 (20)	11 (44)	11 (44)

Сводные результаты для ранее не получавших лечения пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3 (группы 1-5) в отношении процента пациентов, имеющих количество РНК ВГС ниже пределов обнаружения (ПО), представлены в табл. 9.

Таблица 9

## Результаты для пациентов групп 1-5 ELECTRON

Время (Нед.)	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ		GS-7977 РБВ 4 нед. ПЕГ		GS-7977 РБВ 8 нед. ПЕГ <sup>a</sup>		GS-7977 РБВ 12 недель ПЕГ <sup>a</sup>		GS-7977 БЕЗ РБВ БЕЗ ПЕГ	
	(Группа 1)		(Группы 2, 3, 4)						(Группа 5)	
	n/N	%<ПО	n/N	%<ПО	n/N	%<ПО	n/N	%<ПО	n/N	%<ПО
0	0/10	0	0/9	0	0/10	0	0/11	0	10/0	0
4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
УВО-4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
УВО-8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
УВО-12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
УВО-24	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60

По результатам, представленным в табл. 9, видно, что у всех не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ2 и ГТ3, которых лечили GS-7977 и РБВ в течение 12 недель (группы 1-4), количество РНК ВГС было недетектируемо в течение всего периода лечения (с ПЕГ или без него). У всех таких пациентов, которых лечили комбинацией GS-7977 и РБВ (с ПЕГ или без него), количество РНК ВГС было недетектируемо через 12 недель и 24 недели после окончания лечения.

В табл. 9 также показано, что у всех пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3, не получавших предварительного лечения, которые получали монотерапию GS-7977 (400 мг ОРД) в течение 12 недель (группа 5), количество РНК ВГС было недетектируемо в течение всего периода лечения. Тем не менее, только у 60% пациентов, получавших монотерапию GS-7977, добились УВО-12 и УВО-24.

При сравнении группы 1 (GS-7977 + РБВ) с группой 5 (монотерапия GS-7977) видно, что комбинация GS-7977 и рибавирина, похоже, приводила к синергичному повышению уровней УВО-4, УВО-8, УВО-12 и УВО-24, тогда как рибавирин отдельно, как сообщалось, оказывал небольшое влияние или не оказывал влияния на уровень РНК ВГС.

В табл. 10 представлены средние значения РНК ВГС ( $\log_{10}$  МЕ/мл) для ранее не получавших лечения пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3 (N=10) в процессе лечения (12 недель) и до 12 недель после лечения (N24), которым вводили комбинацию 400 мг GS-7977 ОРД и 1000/1200 мг (в зависимости от массы тела) РБВ ДРД (группа 1). В табл. 10 также представлены средние значения РНК ВГС ( $\log_{10}$  МЕ/мл) для ранее не получавших лечения пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3 (N=10) в процессе лечения (12 недель), которые получили 12-недельную схему приема только 400 мг GS-7977 ОРД (группа 5). Термины "Д1 (6 ч)" и "Д1 (12 ч)" относятся к зарегистрированным измерениям, сделанным через 6 ч и 12 ч, соответственно, в день 1 после введения доз первого дня. Результаты, представленные в табл. 10, также показаны на фиг. 1.

Таблица 10

Значения РНК ВГС ( $\log_{10}$  МЕ/мл) для групп 1 и 5 ELECTRON

Время	РНК ВГС ( $\log_{10}$ МЕ/мл)	
	GS-7977 РБВ (Группа 1)	GS-7977 БЕЗ РБВ (Группа 5)
T=0 <sup>a</sup>	6,79	6,08
Д1	6,67	5,74
Д1 (6 ч) <sup>b</sup>	6,65	5,63
Д1 (12 ч) <sup>c</sup>	5,86	4,98
Д2	4,50	3,75
Д3	3,41	2,62
Н1	2,16	1,56
Н2	1,36	1,22
Н3	1,18	1,15
Н4	1,15	1,15
Н5	1,15	1,15
Н6	1,15	1,15
Н7	1,15	1,15
Н8	1,15	1,15
Н9	1,15	1,15
Н10	1,15	1,15
Н11	1,15	1,15
Н12	1,15	1,15
Н14	1,15	1,66
Н16	1,15	2,95
Н20	1,15	3,12
Н24	1,15	3,17

<sup>a</sup>Значения для пациентов в исходном скрининге.  
<sup>b</sup>Результаты в День 1 через 6 ч после введения дозы.  
<sup>c</sup>Результаты в День 1 через 12 ч после введения дозы.

Результаты, представленные в табл. 10 и на фиг. 1, явно свидетельствуют о том, что лечение не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3 комбинацией GS-7977 и РБВ (в количествах, указанных выше) приводит к средним уровням РНК ВГС ниже предела обнаружения в течение 4-12 недель периода лечения, а также к УВО-12. Данные результаты также демонстрируют, что среднее значение РНК ВГС оказывалось ниже предела обнаружения в течение 3-12 недель периода лечения пациентов, получавших монотерапию GS-7977. Тем не менее, в табл. 10 и на фиг. 1 также проиллюстрировано, что у пациентов, которые получали комбинацию GS-7977 и рибавирина в течение 12 недель (группа 1), сохранились более низкие средние уровни РНК ВГС в течение 12 недель после отмены лечения по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию GS-7977 (группа 5).

Полученные результаты демонстрируют, что комбинация GS-7977 и рибавирина обладает преимуществом, состоящим в том, что пациентов можно лечить от ВГС без введения пегинтерферона и добиться у них высоких уровней УВО-12.

Сводные предварительные результаты для всех девяти полностью описанных групп исследования ELECTRON в отношении процента пациентов, имеющих количество РНК ВГС ниже пределов обнаружения (ПО), представлены в табл. 11.

Таблица 11

## Результаты для пациентов групп 1-9 ELECTRON

Время (Нед.)	Генотип 2/3, ранее не получавшие лечения				Генотип 1, не дающие клинического ответа	Генотип 1	Генотип 2/3 ранее получавшие лечение
	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед. (Группа 1) (N = 10) n (%)	GS-7977 РБВ ПЭГ 12 нед. (Группы 2, 3, 4) (N = 30) n (%)	GS-7977 БЕЗ РБВ БЕЗ ПЕГ 12 недель (Группа 5) (N = 10) n (%)	GS-7977 РБВ ПЭГ 8 недель (Группа 6) (N = 10) n (%)			
0	0	0	0	0	0	0	0
1	2 (20)	8 (27)	5 (50)	6 (60)	1 (10)	8 (32)	8 (32)
2	8 (80)	23 (77)	8 (80)	10 (100)	7 (70)	17 (68)	21 (84)
3	9 (90)	25 (83)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	22 (88)	25 (100)
4	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
8	10 (100)	30 (100)	10 (100)	НД	10 (100)	25 (100)	25 (100)
12	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
УВО-4	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	22 (88)	19 (76)
УВО-12	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	21 (84)	17 (68)

Результаты, представленные в табл. 11, демонстрируют уровень УВО-12, равный 100%, для ранее не получавших лечения пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3 (группы 1-4, 6), которых лечили комбинацией GS-7977 (400 мг ОРД) и РБВ, независимо от присутствия пегинтерферона. Результаты, представленные в табл. 11, также демонстрируют уровень УВО-12, равный 84%, для пациентов с ВГС ГТ1 (группа 8), которых лечили комбинацией GS-7977 и РБВ в отсутствие пегинтерферона. Наоборот, монотерапия GS-7977 (группа 5) пациентов с ВГС ГТ2/ГТ3, не получавших предварительного лечения, приводила к уровню УВО-12, равному 60%.

У всех пациентов, входящих в группу 10 (8 недель комбинированной терапии (GS-7977 + рибавирин), не получавших предварительного лечения субъектов с ВГС ГТ2/ГТ3), добились быстрого вирусологического ответа, при этом не было отмен или возвратов уровня вирусемии на фоне лечения.

Лечение субъекта, инфицированного ВГС, путем введения эффективного количества GS-7977, либо отдельно, либо в комбинации с эффективным количеством РБВ, означает, что побочных эффектов, обычно связанных с пегинтерфероном, можно избежать. В табл. 12 представлены нежелательные явления, описанные по меньшей мере у 15% субъектов в любой группе лечения из групп 1-9 ELECTRON.

Таблица 12

Нежелательные явления, описанные по меньшей мере у 15% субъектов в любой группе  
лечения из групп 1-9 ELECTRON

	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед. N = 70 (Группы 1, 7, 8, 9)	GS-7977 ПЭГ РБВ 12 нед. N = 30 (Группы 2, 3, 4)	GS-7977 БЕЗ РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед. N = 10 (Группа 5)	GS-7977 РБВ ПЭГ 8 нед. N = 10 (Группа 6)
≥1 НЯ: n (%)	69 (99)	30 (100)	10 (100)	10 (100)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	10 (14)	10 (33)	0	3 (30)
Анемия	3 (4)	5 (17)	0	3 (30)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	32 (46)	17 (57)	8 (80)	7 (70)
Тошнота	18 (26)	9 (30)	3 (30)	2 (20)
Диарея	10 (14)	4 (13)	0	3 (30)
Боль в животе	1 (1)	1 (3)	0	2 (20)
Метеоризм	1 (1)	0	0	2 (20)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	43 (61)	22 (73)	8 (80)	10 (100)
Утомляемость	27 (39)	11 (37)	3 (30)	7 (70)
Раздражительность	8 (11)	5 (17)	1 (10)	2 (20)
Лихорадка	1 (1)	4 (13)	0	5 (50)
Боль	1 (1)	2 (7)	0	2 (20)
Озноб	0	2 (7)	0	2 (20)
Покраснение кожи в месте инъекции	0	1 (3)	0	2 (20)
Боль в подмышечной впадине	0	0	2 (20)	0
Инфекции и инвазии	33 (47)	12 (40)	5 (50)	6 (60)
Инфекция верхних дыхательных путей	11 (16)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	5 (7)	11 (37)	0	50 (50)
Снижение аппетита	4 (6)	5 (17)	0	50 (50)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	23 (33)	19 (63)	2 (20)	7 (70)
Миалгия	10 (14)	9 (30)	1 (10)	4 (40)
Боль в пояснице	3 (4)	4 (13)	1 (10)	2 (20)
Боль в суставах	4 (6)	5 (17)	0	1 (10)
Нарушения со стороны нервной системы	40 (57)	26 (87)	9 (90)	7 (70)
Головная боль	28 (40)	24 (80)	8 (80)	6 (60)
Головокружение	7 (10)	9 (30)	2 (20)	1 (10)
Постуральное головокружение	0	0	0	2 (20)
Психические расстройства	26 (37)	23 (77)	6 (60)	5 (50)
Бессонница	15 (21)	16 (53)	6 (60)	1 (10)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	18 (26)	15 (50)	3 (30)	5 (50)
Орофарингеальная боль	5 (7)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
Диспноэ	2 (3)	5 (17)	0	1 (10)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	31 (44)	25 (83)	3 (30)	8 (80)
Сыпь	16 (23)	9 (30)	1 (10)	5 (50)
Зуд	4 (6)	8 (27)	0	2 (20)
Сухость кожи	7 (10)	5 (17)	0	2 (20)
Алопеция	0	5 (17)	0	1 (10)

Результаты, представленные в табл. 12, показывают, что была описана более низкая частота встречаемости (%) множества типов нежелательных явлений для схем приема, включающих комбинацию GS-7977 и рибавирина (группы 1, 7, 8, 9), по сравнению со схемами приема, также включающими пегинтерферон (группы 2, 3, 4). Например, была описана сниженная частота следующих нежелательных явлений для схем приема без применения интерферона, включающих комбинацию GS-7977 и рибавирина: нарушений со стороны крови и лимфатической системы (включая анемию); боли и озноба; нарушений со стороны обмена веществ и питания (включая снижение аппетита); нарушений со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани (включая миалгию, боль в пояснице и боль в суставах); нарушений со стороны нервной системы (включая головную боль и головокружение); психических расстройств (включая бессонницу); нарушений со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (включая диспноэ) и нарушений со стороны кожи и подкожных тканей (включая зуд, сухость кожи и алопецию).

Результаты, представленные ниже в табл. 13, выявили снижение частоты гематологических нарушений 3 степени и 4 степени в группах 1, 5, 7, 8 и 9, не получавших интерферон, по сравнению с группами 2, 3, 4 и 6, получавшими схемы лечения, включающие пегинтерферон.

Таблица 13

## Описанные гематологические нарушения 3/4 степени в группах 1-9 ELECTRON

Отклонения лабораторных показателей от нормы	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ 12 нед. (Группа 1) (N = 10) n (%)	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ ПЭГ 12 нед. (Группы 2, 3, 4) (N = 30) n (%)	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ ПЭГ 12 недель (Группа 5) (N = 10) n (%)	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ ПЭГ 8 недель (Группа 6) (N = 10) n (%)	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ ПЭГ 12 недель (Группа 7) (N = 10) n (%)	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ ПЭГ 12 недель (Группа 8) (N = 25) n (%)	GS-7977 РБВ БЕЗ ПЕГ ПЭГ 12 недель (Группа 9) (N = 25) n (%)
<b>Аланинаминотрансфераза</b>							
3 степень	0	1 (3)	0	0	0	1 (4)	0
<b>Гемоглобин</b>							
3 степень	0	1 (3)	0	1 (10)	1 (10)	0	0
<b>Лимфоциты</b>							
3 степень	0	3 (10)	0	0	0	0	0
4 степень	0	0	1 (10)	0	0	1 (4)	0
<b>Нейтропения</b>							
3 степень	0	5 (17)	0	2 (20)	0	0	0
4 степень	0	5 (17)	0	0	0	0	0
<b>Белые кровяные клетки</b>							
3 степень	0	6 (20)	0	0	0	0	0
<b>МНО</b>							
3 степень	1 (10)	0	0	0	1 (10)	0	0

Дополнительные результаты, не представленные в данном описании, показали быструю нормализацию уровней АЛТ у всех пациентов в группах 1-5 ELECTRON в течение периода лечения (12 недель) и в пределах доступных данных в течение некоторых периодов после окончания периода лечения.

## Устойчивость к GS-7977 в клинических исследованиях у человека.

На сегодняшний день возврат уровня вирусемии в процессе лечения GS-7977 не наблюдался, что позволяет предположить высокий барьер для устойчивости. Во всех клинических исследованиях у человека P7977-0221, PROTON, ELECTRON (группы 1-9) и фаза 2 ATOMIC схем лечения, включающих GS-7977 отдельно или в комбинации с рибавирином и/или пегинтерфероном, у 53 из 621 пациента наблюдался возврат уровня вирусемии после отмены лечения, включающего GS-7977. Секвенирование образцов из популяции с возвратом уровня вирусемии показало, что S282T был обнаружен только у одного из 53 пациентов, который имел ВГС ГТ2b, и рецидив произошел через 4 недели после завершения монотерапии GS-7977, длившейся 12 недель. Глубокое секвенирование выявило 99% S282T у данного пациента с ВГС ГТ2b после рецидива. Популяционный и клональный фенотипический анализ продемонстрировал, что образец ГТ2b, содержащий S282T, был в 8-13 раз менее чувствительным к GS-7977 по сравнению с соответствующим исходным вирусом. Для других 52 пациентов, у которых произошел рецидив, глубокое секвенирование исходного вируса и вируса после рецидива не выявило S282T и не было обнаружено определенных мутаций в других остатках NS5B при популяционном или глубоком секвенировании, которые могли быть связаны с устойчивостью к GS-7977 (см. также Svarovskaia и др., 63 ежегодная встреча Американской ассоциации по исследованию заболеваний печени, плакат 753, 11 ноября, 2012 г.).

Описанные выше результаты иллюстрируют, что GS-7977 обладает высоким барьером для устойчивости. Стоит отметить, что мутация S282T не наблюдалась ни у одного пациента, получавшего схемы комбинированного лечения GS-7977 и рибавирином.

Соответствие УВО-4 с УВО-12 и УВО-24 для схем комбинированного лечения GS-7977 с рибавирином и возможно пегинтерфероном.

Florian и др. сообщили, что по всей базе данных клинических испытаний большой популяции с ВГС, включая испытания, включающие комбинированное лечение пегинтерфероном/рибавирином и схемы комбинированного лечения пегинтерфероном, рибавирином и телапревиром или боцепревиром, УВО-12 и УВО-24 соответствовали УВО-12, обладающему прогностической ценностью положительного результата, равной 98% для УВО-24 (Florian et al., AASLD 2011, Abstract LB-28; см. также Martinot-Peignoux et al., Hepatology (2010) 51(4): 1122-1126).

Оценивали результаты для пациентов с ВГС ГТ1, ГТ2 и ГТ3, которые ранее не получали лечения, в исследованиях PROTON, ELECTRON и фазе 2 ATOMIC, которые получили по меньшей мере 12 недель лечения GS-7977, либо отдельно, либо в комбинации с рибавирином и возможно пегинтерфероном. Только результаты пациентов, которых лечили в течение по меньшей мере 12 недель 400 мг GS-7977, у которых наблюдался УВО-4 и УВО-12 или УВО-4 и УВО-24, были включены в данный анализ (259 из 596 пациентов). В результате анализа обнаружили 99-100% соответствие между УВО-4 и обоими УВО-12 и УВО-24 для всех схем приема у пациентов, которые достигли УВО-4 и для которых были доступны результаты после 12 недели лечения. Данные результаты показали, что УВО-4 находится в высоком соответствии с УВО-12 и УВО-24 для пациентов с ВГС ГТ1, ГТ3 и ГТ3, которых лечили 400 мг GS-7977 и рибавирином и возможно пегинтерфероном (Lawitz et al., GS-7977 Phase 2 Trials: Concordance of SVR4 with SVR12 and SVR24 in HCV Genotypes 1-3, EASL (18-22 апреля, 2012 г.)).

Описанные выше результаты позволяют предположить, что результаты УВО, представленные в данной заявке, могут иметь прогностическое значение для более продолжительного УВО, включая УВО-24, УВО-36 и УВО-48.

Композиции и стандартные лекарственные формы, содержащие GS-7977, описанные в данной заявке, обладают хорошей устойчивостью к влаге и деградации, а также желательными профилями растворения и полного распада. Их можно применять для лечения инфекции ВГС возможно в комбинации с рибавирином, пегинтерфероном или любым другим противовирусным агентом.

Кроме того, описанные выше результаты иллюстрируют, что GS-7977, который вводили в комбинации с рибавирином (с пегинтерфероном или без него), вызывал быстрое снижение уровня РНК ВГС и ответ в конце лечения (ОКЛ) у пациентов с ВГС ГТ1, ГТ2 и ГТ3. Не наблюдался возврат уровня вирусемии в процессе лечения GS-7977, включая комбинированное введение с рибавирином и возможно пегинтерфероном. УВО-12 составлял 100% у не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ2 и ГТ3, которые получали комбинацию GS-7977 и рибавирина в течение 12 недель, и 84% у не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ1, которые получали комбинацию GS-7977 и рибавирина в течение 12 недель, по сравнению с 60% УВО-12 у не получавших предварительного лечения пациентов с ВГС ГТ2 и ГТ3, которые получали только GS-7977. Так как было показано, что рибавирин отдельно оказывал незначительное влияние или не оказывал влияния на уровень РНК ВГС в клинических испытаниях у человека, описанные клинические результаты и результаты *in vitro* продемонстрировали, что комбинация GS-7977 и рибавирина вызывает синергичное снижение уровней РНК ВГС.

Кроме того, для группы пациентов в исследовании ELECTRON, получавших GS-7977 в комбинации с рибавирином, по сравнению с группой пациентов, также получавших пегинтерферон, было описано снижение частоты побочных действий, позволяя предположить, что лечение комбинацией GS-7977 и рибавирина без интерферона может обеспечить преимущество над схемами лечения, включающими пегинтерферон.

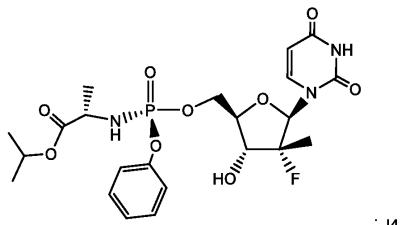
Кроме того, результаты *in vitro*, показывающие, что репликоны ВГС с мутацией S282T, которые проявили пониженную чувствительность к GS-7977, проявляют повышенную чувствительность к рибавирину, позволяют предположить, что комбинация GS-7977 и рибавирина может обеспечить схему лечения, приводящую к пониженным уровням устойчивости по сравнению с монотерапией GS-7977. На сегодняшний день мутацию S282T не наблюдали у пациентов, получавших комбинированную терапию GS-7977 и рибавирином, по сравнению с обнаружением данной мутации у одного пациента, получавшего монотерапию GS-7977.

Возможность обеспечить эффективную терапию без пегинтерферона в соответствии со способами, описанными в данной заявке, обладает потенциалом для значительного улучшения терапевтических возможностей у индивидов, живущих с инфекцией ВГС.

Предшествующее описание настоящего изобретения предусматривает иллюстрирование и описание, но не предполагается исчерпывающим или ограничивающим настоящее изобретение точно таким, как описано. Возможны модификации и варианты в свете описанной выше идеи, или они могут возникнуть при реализации настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая от примерно 25 до примерно 35% в весовом отношении кристаллического соединения, имеющего структуру



; и

от примерно 55 до примерно 65% в весовом отношении разбавителя, состоящего из маннита и микрокристаллической целлюлозы;

при этом указанное кристаллическое соединение обладает характеристическими сигналами порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7.

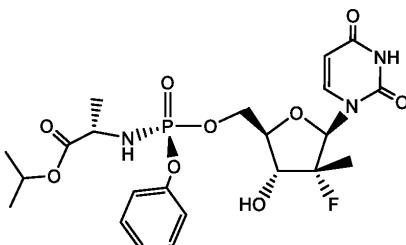
2. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая от примерно 2,5 до примерно 7,5% в весовом отношении дезинтегрирующего агента; от примерно 0,25 до примерно 0,75% в весовом отношении вещества, способствующего скольжению; и

от примерно 1,25 до примерно 1,75% в весовом отношении смазывающего вещества.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит примерно 33% в весовом отношении кристаллического соединения.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая

от примерно 25 до примерно 35% в весовом отношении кристаллического соединения, имеющего структуру



.

примерно 30% в весовом отношении маннита;

примерно 30% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы;

примерно 5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия;

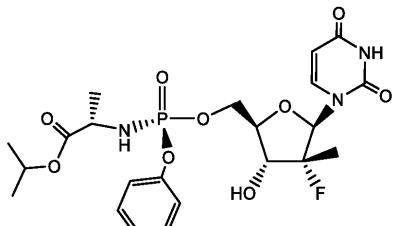
примерно 0,5% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и

примерно 1,5% в весовом отношении стеарата магния,

при этом указанное кристаллическое соединение обладает характеристическими сигналами порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая

примерно 33% в весовом отношении кристаллического соединения, имеющего структуру



;

примерно 30% в весовом отношении маннита;

примерно 30% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы;

примерно 5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия;

примерно 0,5% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и

примерно 1,5% в весовом отношении стеарата магния,

при этом указанное кристаллическое соединение обладает характеристическими сигналами порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, содержащая внутригранулярную часть, содержащую

примерно 33% в весовом отношении кристаллического соединения;

примерно 30% в весовом отношении маннита;

примерно 25% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы;  
примерно 2,5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия;  
примерно 0,45% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и  
примерно 0,75% в весовом отношении стеарата магния.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, дополнительно содержащая внегранулярную часть, содержащую

примерно 5% в весовом отношении микрокристаллической целлюлозы;  
примерно 2,5% в весовом отношении кроскармеллозы натрия;  
примерно 0,05% в весовом отношении коллоидного диоксида кремния и  
примерно 0,75% в весовом отношении стеарата магния.

8. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-7 для лечения вирусной инфекции гепатита С у человека.

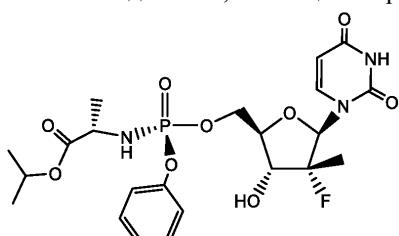
9. Применение по п.8, отличающееся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят человеку в течение 12 недель.

10. Применение по п.8, отличающееся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят человеку в комбинации с рибавирином.

11. Применение согласно п.8, отличающееся тем, что человек инфицирован ВГС генотипа 1, 2, 3, 4 или любой их комбинацией.

12. Применение по п.11, отличающееся тем, что человек инфицирован ВГС генотипа 4.

13. Стандартная лекарственная форма, содержащая  
примерно 400 мг кристаллического соединения, имеющего структуру

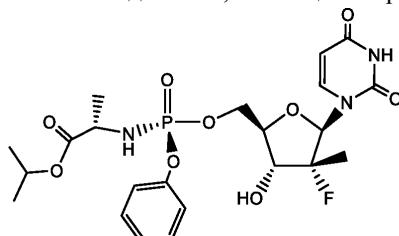


; и

примерно от 660 до 780 мг разбавителя, состоящего из маннита и микрокристаллической целлюлозы;

при этом указанное кристаллическое соединение обладает характеристическими сигналами порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7.

14. Стандартная лекарственная форма, содержащая  
примерно 400 мг кристаллического соединения, имеющего структуру



; и

примерно 360 мг маннита;

примерно 356 мг микрокристаллической целлюлозы;

примерно 60 мг кроскармеллозы натрия;

примерно 6 мг коллоидного диоксида кремния и

примерно 18 мг стеарата магния;

при этом указанное кристаллическое соединение обладает характеристическими сигналами порошковой рентгеновской дифракции при углах  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$  примерно 6,1 и 12,7.

15. Стандартная лекарственная форма по п.14, приготовленная в виде таблетки.

16. Применение стандартной лекарственной формы по любому из пп.13-15 для лечения вирусной инфекции гепатита С у человека.

17. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанную стандартную лекарственную форму вводят человеку в течение 12 недель.

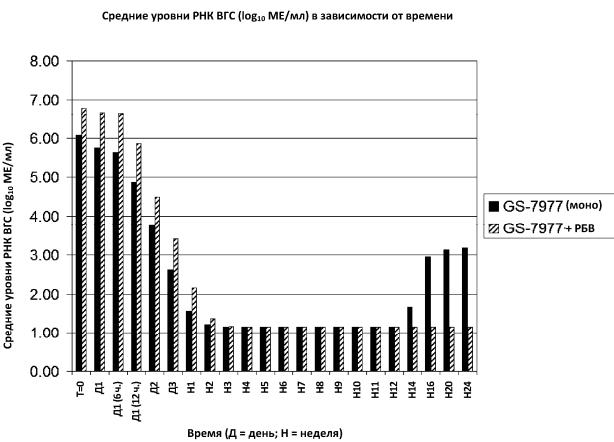
18. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанную стандартную лекарственную форму вводят человеку в комбинации с рибавирином.

19. Применение по п.16, отличающееся тем, что указанную стандартную лекарственную форму вводят человеку в комбинации с рибавирином в рамках схемы лечения, не предусматривающей применения интерферона.

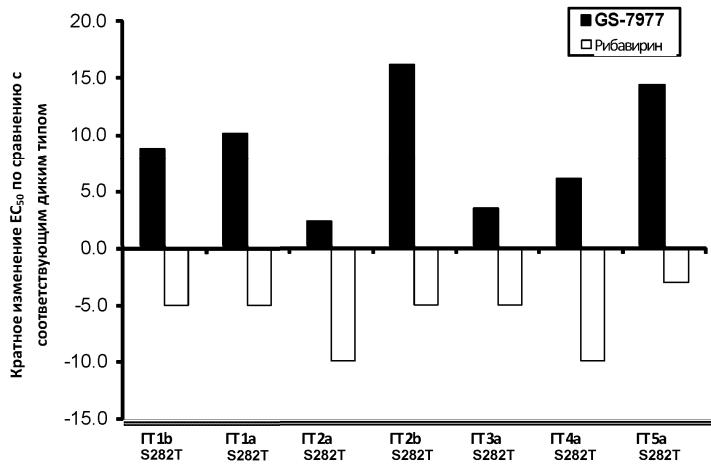
20. Применение по п.16, отличающееся тем, что человек инфицирован ВГС генотипа 1, 2, 3, 4 или

любой их комбинацией.

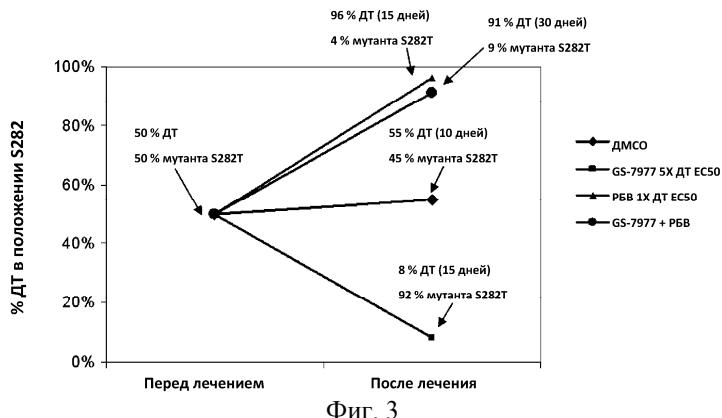
21. Применение по п.20, отличающееся тем, что человек инфицирован ВГС генотипа 4.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПО

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