

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**028481**

(13)

**B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации  
и выдачи патента: **2017.11.30**

(21) Номер заявки: **201590752**

(22) Дата подачи: **2013.10.18**

(51) Int. Cl. **A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

### (54) ПРЕПАРАТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНДИОНА

(31) **61/715,766**

(32) **2012.10.18**

(33) **US**

(43) **2016.02.29**

(86) **PCT/US2013/065760**

(87) **WO 2014/063101 2014.04.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭББВИ ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Ли Янься, Гао Пин, Ши И, Хоу Хао,  
Мэкэплой Майкл, Мидоуз Келли Э., Чжан  
Джефф Дж., Гао И (US)**

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

(56) **DE-A1-4442257**

**WO-A1-2011109274**

**WO-A1-2009039134**

Sree Giri ET AL.: "Formulation and Evaluation of Oro Dispersible Tablets of Stavudine by Direct Compression Technique", 1 January 2012 (2012-01-01), pages 1505-1514, XP055091646, Retrieved from the Internet: URL: <http://scholarsresearchlibrary.com/dpl-vol4-iss5/DPL-2012-4-5-1505-1514.pdf> [retrieved on 2013-12-04], abstract; p. 1506, first; Fig. 2

Thomas Reintjes: "Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers Solubilizer Compendium", 1 October 2011 (2011-10-01), XP055091551, Retrieved from the Internet: URL: [http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Brochure/EN/b\\_03\\_110921e\\_Solubility\\_Enhance\\_Compendium.pdf](http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Brochure/EN/b_03_110921e_Solubility_Enhance_Compendium.pdf) [retrieved on 2013-12-04], p. 36, second; p. p. 65-67; p. 109; p. 4-5

**EP-A2-2583680**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль и повышающий биодоступность агент, который представляет собой соповидон. Настоящее изобретение также относится к способам повышения биодоступности упомянутого выше соединения и обеспечивает уменьшение количества последнего в фармацевтической композиции с достижением у субъекта практически такой же биодоступности по сравнению с аналогичной фармацевтической композицией, которая не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров.

**B1****028481****028481****B1**

### **Перекрестная ссылка на родственную заявку**

Данная заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 61/715766, поданной 18 октября 2012 г. Полный текст этой предварительной заявки включен в настоящую заявку путем ссылки.

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и к способам применения таких композиций.

### **Уровень техники**

Производные пиримидиндиона представляют собой лекарственные средства класса II по БКС, обладающие низкой растворимостью и высокой всасываемостью. Одной из типичных проблем плохо растворимых в воде лекарственных средств является то, что они обладают низкой биодоступностью и/или повышенной вариабельностью биодоступности в результате плохой растворимости в воде и низкой степени растворения.

Получение растворимой соли нерастворимого химического соединения часто является способом улучшения растворимости лекарственного средства в водной среде и, следовательно, повышения скорости растворения и, в конечном счете, повышения биодоступности. Однако в некоторых случаях такая растворимая соль также может обладать высокой биовариабельностью, или в худшем случае биодоступность лекарственного средства не улучшается совсем. Однако соли производных пиримидиндиона подвержены обратному превращению в форму свободной кислоты, особенно в кислой среде желудка, образуя осадок, который не может легко всасываться. При контакте с водной средой соль подвергается процессу растворения, который включает в себя растворение твердых частиц с последующей диффузией растворенного лекарственного средства. Последняя часто регулируется условиями диффузионного слоя. В диффузионном слое соль может быть диссоциирована в неионизированной форме, которая может достигать перенасыщения и затем выпадать в осадок или на внешнюю поверхность частицы соли или в основную среду, препятствуя дальнейшему растворению соли, приводя, таким образом, к низкой биодоступности с высокой вариабельностью. Путем уменьшения размера частиц активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и/или изменения условий диффузионного слоя можно повысить скорость растворения лекарственного средства и, в конечном итоге, биодоступность *in vivo*.

Методы, используемые при получении препаратов для предотвращения перехода активного ингредиента в форму свободной кислоты и для улучшения его высвобождения из лекарственной формы, часто ухудшают другие свойства, важные для процесса производства таблеток, такие как сыпучесть и способность к прессованию. Такие свойства, как сыпучесть материала препарата, будут оказывать влияние на такие параметры, как контроль массы таблетки, единообразие содержимого лекарственной формы и легкость, с которой препарат может подаваться в форму для прессования. Способность к прессованию является еще одним важным свойством, необходимым для получения таблеток с соответствующей прочностью на разрыв и твердостью. Кроме того, часто бывает желательным повысить количество активного агента в лекарственной форме для достижения необходимой эффективности у человека без увеличения размера и массы таблетки.

Существуют проблемы в создании пероральных биодоступных лекарственных форм, содержащих производные пиримидиндиона, обусловленные их очень низкой собственной растворимостью в воде. Хотя калиевые или натриевые соли некоторых химических соединений пиримидиндиона обладают быстрым растворением с образованием перенасыщенного состояния в водных средах, образование нерастворимой формы свободной кислоты в среде желудочно-кишечного тракта со значением  $\text{pH} < 8$  (исходя из их  $\text{pK}_{\text{a}1} > 8,3$ ) после растворения является неизбежным. Таким образом, быстрое превращение соли в форму свободной кислоты в основном с очень медленным растворением, как правило, приводит к низкой пероральной биодоступности. Таким образом, потребность в улучшенных препаратах для плохо растворимых в воде лекарственных средств и в выявлении подходящих функциональных вспомогательных веществ и в создании высоко биодоступных лекарственных препаратов производных пиримидиндиона продолжает оставаться сложной проблемой.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям производных пиримидиндиона, к способам применения таких композиций и к способам повышения биодоступности таких соединений. В частности, раскрытые фармацевтические композиции содержат производное пиримидиндиона или его соль или гидрат, или сольват, или таутомер или их комбинацию, и, по меньшей мере, один повышающий биодоступность агент.

В вариантах осуществления изобретения химическое соединение представляет собой N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамид (Соединение А).

В вариантах осуществления изобретения соль Соединения А представляет собой натриевую соль.

В вариантах осуществления изобретения натриевая соль Соединения А представляет собой кристаллическую форму В мононатриевой соли.

В вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма В моноватриевой соли представляет собой моногидрат.

В вариантах осуществления изобретения повышающий биодоступность агент представляет собой поливинилпирролидон.

В вариантах осуществления изобретения повышающий биодоступность агент содержится в фармацевтической композиции в количестве от примерно 5 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения повышающий биодоступность агент содержится в фармацевтической композиции в количестве от примерно 10 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, одно из вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из разрыхлителя, наполнителя, скользящего вещества и глйданта.

В вариантах осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

В вариантах осуществления изобретения наполнитель представляет собой лактозу или микрокристаллическую целлюлозу.

В вариантах осуществления изобретения скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

В вариантах осуществления изобретения глйдант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой пероральную лекарственную форму.

В вариантах осуществления изобретения пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

В вариантах осуществления изобретения таблетка обладает прочностью на разрыв, равной или превышающей 2 МПа.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим производные пиримидиндиона и их соли или гидраты или сольваты и поливинилпирролидон в количестве от примерно 5% до примерно 25% от массы фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамид (Соединение А).

В вариантах осуществления изобретения соль Соединения А представляет собой натриевую соль.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей моноватриевую соль формы В моногидрата N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамида и поливинилпирролидон в количестве от примерно 10 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к способам повышения биодоступности производного пиримидиндиона у субъекта, включающим в себя получение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один повышающий биодоступность агент и производное пиримидиндиона, и введение этой фармацевтической композиции субъекту.

В одном варианте осуществления изобретения производное пиримидиндиона представляет собой N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамид (Соединение А) или его соль, или гидрат, или сольват.

В вариантах осуществления изобретения биодоступность производного пиримидиндиона у субъекта повышается по меньшей мере на 30%.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу уменьшения количества производного пиримидиндиона в фармацевтической композиции, необходимого для достижения у субъекта практически такой же биодоступности производного пиримидиндиона у субъекта, включающему в себя получение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один повышающий биодоступность агент и производное пиримидиндиона, и введение этой фармацевтической композиции субъекту.

В одном варианте осуществления изобретения производное пиримидиндиона представляет собой N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамид (Соединение А) или его соль или гидрат или сольват, и введение фармацевтической композиции субъекту.

В вариантах осуществления изобретения количество производного пиримидиндиона в фармацевтической композиции уменьшено по меньшей мере на 30%.

Настоящее изобретение также относится к способам получения фармацевтического продукта, содержащего производное пиримидиндиона, данный способ включает в себя объединение этого химического соединения по меньшей мере с одним повышающим биодоступность агентом в количестве от примерно 10 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способам улучшения таблетуемости фармацевтической композиции, содержащей производное пиримидиндиона. Данные способы включают в себя объе-

динение этого химического соединения по меньшей мере с одним повышающим биодоступность агентом в количестве от примерно 10 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к способам улучшения биодоступности при сохранении хорошей сыпучести и способности к прессованию фармацевтической композиции, содержащей производное пиримидиндиона.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где фармацевтическая композиция содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 200 до примерно 300 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где фармацевтическая композиция содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли, и где ингибирование осаждения Соединения А или его соли определяется способом, включающим в себя:

(i) приготовление тестируемого раствора, содержащего Соединение А или его соль и стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров;

(ii) приготовление контрольного раствора, где указанный контрольный раствор является по существу идентичным тестируемому раствору, за исключением того, что указанный контрольный раствор не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров;

(iii) поддержание тестируемой смеси и контрольного раствора в одинаковых условиях в течение периода эксперимента и

(iv) определение в конце периода эксперимента степени ингибирования осаждения Соединения А или его соли в тестируемом растворе по сравнению с контрольным раствором.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров выбраны из группы, состоящей из соповидона, поливинилпирролидона, гидроксиметилпропилцеллюлозы, SOLUPLUS® и их комбинаций, где гидроксиметилпропилцеллюлоза имеет вязкость менее примерно 100 сантипуаз в 2% растворе при температуре примерно 20°C.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 200 до примерно 300 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров выбраны из группы, состоящей из соповидона, поливинилпирролидона, гидроксиметилпропилцеллюлозы, SOLUPLUS® и их комбинаций, где гидроксиметилпропилцеллюлоза имеет вязкость менее примерно 100 сантипуаз в 2% растворе при температуре примерно 20°C.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров содержит соповидон.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 200 до примерно 300 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции, где стабилизирующий полимер или комбинация

стабилизирующих полимеров содержит соповидон.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где фармацевтическая композиция содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции, и где таблетка при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение ППК<sub>24</sub>, которое составляет по меньшей мере примерно 4500 нг·ч/мл для этой группы людей.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где эта фармацевтическая композиция содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции, и где эта таблетка при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение  $C_{\max}$ , которое составляет менее примерно 1200 нг/мл для этой группы людей.

В вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способам лечения гепатита С у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где данный способ включает в себя введение субъекту фармацевтической композиции настоящего изобретения.

В вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способам лечения гепатита С у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где данный способ включает в себя введение субъекту фармацевтической композиции настоящего изобретения с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

#### Краткое описание чертежей

- Фиг. 1 - технологическая схема процесса вальцевания таблетированного препарата;
- фиг. 2 - растворение отдельных таблеток, полученных вальцеванием;
- фиг. 3 - фармакокинетические профили Препаратов А, В, С и D;
- фиг. 4 - корреляция ППК Препаратов А, В, С и D *in vitro* и *in vivo*;
- фиг. 5 - профили растворения *in vitro* Контрольного препарата С-1 и Препаратов 3, 5, 6 и 7;
- фиг. 6 - фармакокинетические профили Препаратов R-1, T-1 и T-2;
- фиг. 7 - фармакокинетические профили Препаратов R-1 и T-3;
- фиг. 8 - фармакокинетические профили Препарата R-1 и Соединения А М1 метаболита Препарата Т-3;
- фиг. 9 - принципиальная схема системы для изучения рН-зависимого растворения, используемой в примере 5;
- фиг. 10 - профили рН-зависимого растворения *in vitro* Препаратов R-1 и Т-3;
- фиг. 11 - профили двухфазного растворения Препаратов Т-3, Т-4 и Т-5;
- фиг. 12 - фармакокинетические профили Препаратов Т-3, Т-4 и Т-5;
- фиг. 13-А - профили концентрация-время Соединения А в буфере без стабилизирующего полимера (контроль);
- фиг. 13-В - профили концентрация-время Соединения А в буфере, содержащем 0,001, 0,01 и 0,1% Kollidon VA 64;
- фиг. 13-С - профили концентрация-время Соединения А в буфере, содержащем 0,001, 0,01 и 0,1% ГПМЦ Е5;
- фиг. 13-Д - профили концентрация-время Соединения А в буфере, содержащем 0,001, 0,01 и 0,1% ГПМЦ К3;
- фиг. 13-Е - профили концентрация-время Соединения А в буфере, содержащем 0,001, 0,01 и 0,1% ПВП К30;
- фиг. 13-Ф - Профили концентрация-время Соединения А в буфере, содержащем 0,001, 0,01 и 0,1% Витамин Е ТПГС;
- фиг. 14 - технологическая схема процесса производства.

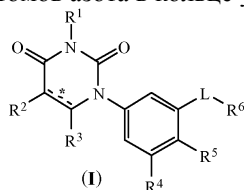
#### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям производных пиримидиндиона, к способам применения таких композиций и к способам повышения биодоступности таких соединений. В частности, раскрытые фармацевтические композиции содержат производное пиримидиндиона или его соль или гидрат или сольват или таутомер или их комбинацию, и, по меньшей мере, один повышающий биодоступность агент.

Производные пиримидиндиона могут включать в себя соединения, раскрытые в публикации Международной заявки № WO 2009/039127 и в публикации Международной заявки № WO 2009/039134, которые в полном объеме включены в настоящее изобретение путем ссылки, и по меньшей мере один повышающий биодоступность агент.

Производные пиримидиндиона, раскрытые в публикации Международной заявки № WO 2009/039127, включают в себя соединения, представленные общей структурной формулой I, содержащие

часть, в которой по меньшей мере один из атомов азота в кольце урацила связан с фенильной группой.



Пиримидиндион и фенильные группы могут быть дополнительно замещенными  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$ , как описано в WO 2009/039127.

В вариантах осуществления изобретения размер частиц производного пиримидиндиона может быть измерен при помощи любого подходящего метода определения размера частиц D50 и составляет от примерно 10 до примерно 80 мкм или от примерно 30 до примерно 50 мкм. В вариантах осуществления изобретения размер частиц D50 активного агента производного фенилурацила составляет примерно 20 мкм. В вариантах осуществления изобретения размер частиц D50 активного агента производного фенилурацила составляет примерно 30 мкм. В вариантах осуществления изобретения размер частиц D50 активного агента производного фенилурацила составляет примерно 40 мкм. В вариантах осуществления изобретения размер частиц D50 активного агента производного фенилурацила составляет примерно 50 мкм.

Фармацевтические композиции и препараты производных пиримидиндиона включают в себя по меньшей мере один повышающий биодоступность агент. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, включение повышающих биодоступность агентов в препараты производных пиримидиндиона может поддерживать перенасыщенное состояние производных пиримидиндиона путем оптимизации скорости растворения и замедления осаждения формы свободной кислоты. В одном варианте осуществления изобретения повышающий биодоступность агент содержит фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров.

Используемый здесь термин "повышающий биодоступность агент" относится к агенту, который увеличивает биодоступность препарата производного пиримидиндиона по сравнению с биодоступностью такой же фармацевтической композиции без повышающего биодоступность агента. В вариантах осуществления изобретения повышающий биодоступность агент позволяет повысить биодоступность препарата производного пиримидиндиона по меньшей мере на 10% от биодоступности такой же фармацевтической композиции без повышающего биодоступность агента. В вариантах осуществления изобретения повышающий биодоступность агент позволяет повысить биодоступность препарата производного пиримидиндиона по меньшей мере на 20%. В вариантах осуществления изобретения повышающий биодоступность агент позволяет повысить биодоступность препарата производного пиримидиндиона по меньшей мере на 30%. Биодоступность может быть измерена по любому подходящему параметру, включая фармакокинетические параметры, такие как ППК и  $C_{max}$ , и фармакодинамические параметры. Повышенная биодоступность фармацевтической композиции также может быть измерена тем, насколько меньшее содержание лекарственного средства необходимо для достижения такой же биодоступности, которую обеспечивает фармацевтическая композиция с более высоким содержанием лекарственного средства и без повышающего биодоступность агента.

Повышающие биодоступность агенты могут включать в себя водорастворимые низкомолекулярные полимеры. Повышающие биодоступность агенты могут включать в себя, например, гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), такую как Methocel E5; поливинилпирролидон (ПВП), такой как ПВП K30; соповидон (винилпирролидон-винилацетат сополимеры), такие как Kollidon® VA 64 высокой степени очистки, Kollidon® CL-M; поливинилпирролидонгидроксипропилцеллюлозу; гидроксипропилметилцеллюлозу, такую как ГПМЦ-E5, ГПМЦ-AS (ацетата сукцинат), ГПМЦ-P55, крахмал, ГПМЦ-AS, Lutrol F127 полиэтиленоксид, полимеры акриловой кислоты, такие как Eudragit, и любой другой подходящий повышающий биодоступность агент и их комбинации. В одном варианте осуществления изобретения повышающий биодоступность агент представляет собой стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров (например, соповидон, поливинилпирролидон, гидроксиметилпропилцеллюлоза, имеющая вязкость менее примерно 100 сантипуаз в 2% растворе, SOLUPLUS® и их комбинации).

В вариантах осуществления изобретения повышающий биодоступность агент содержится в фармацевтической композиции в количестве от примерно 3 до примерно 50% в расчете на массу фармацевтической композиции (мас.%), или от примерно 5 до примерно 40% (мас.%), или от примерно 10 до примерно 30% (мас.%), или от примерно 15 до примерно 25% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя по меньшей мере один повышающий биодоступность агент в количестве примерно 5% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя по меньшей мере один повышающий биодоступность агент в количестве примерно 15% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя по меньшей мере один повышающий биодоступность агент в количестве примерно 20% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя по меньшей мере один повышающий биодоступность агент в количестве примерно 25% процентов (мас.%).

Фармацевтические композиции производного пиримидиндиона могут содержать другие вспомогательные вещества, такие как вспомогательные вещества, которые функционируют как наполнители, разрыхлители, глйданты и скользящие вещества.

В вариантах осуществления изобретения раскрытые фармацевтические композиции содержат по меньшей мере одно вспомогательное вещество, которое функционирует как наполнитель. Наполнители могут включать в себя дикальцийфосфат, микрокристаллическую целлюлозу (Avicel®), натуральный или предварительно клейстеризованный картофельный или кукурузный крахмал или любой другой подходящий объемобразующий агент. Примеры подходящих наполнителей включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 200, Avicel PH 105, Avicel DG, Ceolus KG 802, Ceolus KG 1000, SMCC50 и Vivapur 200; моногидрат лактозы, такой как лактоза FastFlo; микрокристаллическую целлюлозу, переработанную совместно с другими вспомогательными веществами, такую как микрокристаллическая целлюлоза, совместно переработанная с моногидратом лактозы (Microcelac 100), и микрокристаллическая целлюлоза, совместно переработанная с коллоидным диоксидом кремния (SMCC50, Prosolv 50 и Prosolv HD 90); смеси производных изомальтулозы, такие как GalenIQ; и другие подходящие наполнители и их комбинации.

В вариантах осуществления изобретения один или несколько наполнителей содержатся в фармацевтической композиции в количестве от примерно 5 до примерно 60% в расчете на массу фармацевтической композиции (мас.%), или от примерно 10 до примерно 50% (мас.%), или от примерно 20 до примерно 40% (мас.%).

В вариантах осуществления изобретения наполнитель включен во внутригранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения наполнитель не включен во внутригранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения от примерно 5 до примерно 17% наполнителя включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения наполнитель включен во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения от примерно 10 до примерно 45% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 12% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 16% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 22% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 36% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 42% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения наполнитель включен как во внутригранулярную, так и во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 5% наполнителя включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции и примерно 10% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 12% наполнителя включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции и примерно 25% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 15% наполнителя включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции и примерно 30% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 17% наполнителя включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции и примерно 35% наполнителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя первый наполнитель в количестве примерно 30% (мас.%) и второй наполнитель в количестве примерно 7% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя первый наполнитель в количестве примерно 25 процентов (мас.%) и второй наполнитель в количестве примерно 7% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя первый наполнитель в количестве примерно 20% (мас.%) и второй наполнитель в количестве примерно 7% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения первый наполнитель представляет собой Avicel PH 105, и второй наполнитель представляет собой моногидрат лактозы. В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя первый наполнитель в количестве примерно 15% (мас.%), второй наполнитель в количестве примерно 15% (мас.%) и третий наполнитель в количестве примерно 7% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения первый наполнитель представляет собой Avicel PH 101, второй наполнитель представляет собой Avicel PH 102 и третий наполнитель представляет собой моногидрат лактозы.

Разрыхлители могут быть включены в раскрытые препараты, чтобы способствовать разделению гранул между собой в прессованной форме и поддерживать отдельные гранулы в разобранном состоянии. Разрыхлители могут включать в себя любой подходящий разрыхлитель, такой как, например, поперечно-сшитые полимеры, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон и поперечно-сшитая кар-

боксиметилцеллюлоза натрия или кроскармеллоза натрия. В вариантах осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

Фармацевтическая композиция может включать в себя любое подходящее количество одного или нескольких разрыхлителей, включая, например, от примерно 2 до примерно 10% (мас.%) или от примерно 3 до примерно 7% (мас.%) фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя примерно 5% кроскармеллозы натрия. Фармацевтическая композиция может включать в себя любое подходящее количество разрыхлителя, включая, например от примерно 2 до примерно 20% (мас.%) или от примерно 5 до примерно 15% (мас.%) фармацевтического продукта.

В вариантах осуществления изобретения разрыхлитель включен во внутригранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения от примерно 2 до примерно 5% разрыхлителя включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 3% разрыхлителя включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения разрыхлитель включен во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения от примерно 2 до примерно 15% разрыхлителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 5% разрыхлителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения примерно 10% разрыхлителя включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции.

Глиданты могут включать в себя, например, коллоидный диоксид кремния, включая мелкодисперсный диоксид кремния (Aerosil®), или любой другой подходящий глидант, такой как животные или растительные жиры или воски, в любых подходящих количествах, включая, например, от примерно 0,1 до примерно 2% (мас.%) фармацевтического продукта, или от примерно 0,3 до 1,2% глиданта, или от примерно 0,5 до 1% глиданта. В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя примерно 0,6% (мас.%) коллоидного диоксида кремния.

Скользкие вещества могут быть использованы при прессовании гранул фармацевтической композиции. Скользкие вещества могут включать в себя, например, полиэтиленгликоль (например, имеющий молекулярную массу от примерно 1000 до примерно 6000), стеараты магния и кальция, стеарилфумарат натрия, тальк или любое другое подходящее скользкое вещество в любых подходящих количествах, включая, например, от примерно 0,1 до примерно 10% (мас.%), или от примерно 0,3 до примерно 8% (мас.%) фармацевтической композиции или от примерно 0,5 до примерно 2% (мас.%). В вариантах осуществления изобретения скользкое вещество представляет собой стеарат магния. В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в себя примерно 1,65% (мас.%) стеарата магния.

В вариантах осуществления изобретения скользкое вещество включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения скользкое вещество включено во внегранулярную часть фармацевтической композиции. В вариантах осуществления изобретения внегранулярные вспомогательные вещества включают в себя примерно 0,5% скользкого вещества.

Например, как указано в табл. 1, раскрытые фармацевтические композиции могут включать в себя один или несколько наполнителей, разрыхлителей, глидантов и скользких веществ в комбинации с активным агентом и повышающим биодоступность агентом.

Таблица 1

Ингредиент	Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3	Препарат 4
	масс. %			
Активный агент	40,00	40,00	40,00	40,00
Повышающий биодоступность агент	15,00	20,00	25,00	5,00
Наполнитель	37,75	32,00	28,00	47,00
Разрыхлитель	5,00	5,00	5,00	5,00
Глидант	0,60	1,00	0	1,00
Скользкое вещество	1,65	2,00	2,00	2,00
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00

Фармацевтическая композиция также может включать в себя препараты производных пиримидина, которые содержат, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, которое функционирует как поверхностно-активное вещество, по меньшей мере одно вспомогательное вещество, которое функционирует как подщелачивающий агент, по меньшей мере одно вспомогательное вещество, которое функционирует как регулятор сыпучести, или их комбинацию.



Поверхностно-активное вещество может быть включено в препарат для повышения концентрации лекарственного средства в диффузионном слое или для повышения смачиваемости лекарственного средства/препарата. В вариантах осуществления изобретения поверхностно-активное вещество может включать в себя, например, витамин Е d-альфа-токоферилполиэтиленгликольсукцинат (Вит. Е ТПГС), додецилсульфат натрия (ДСН), полисорбат, полуксамер и другие подходящие поверхностно-активные вещества. Фармацевтическая композиция также может включать в себя любое подходящее количество поверхностно-активного вещества, включая, например, от примерно 0 до примерно 10% (мас.%), или от примерно 1 до примерно 6% (мас.%) фармацевтического продукта. В вариантах осуществления изобретения количество поверхностно-активного вещества в фармацевтическом продукте составляет примерно 5% (мас.%) фармацевтического продукта. В вариантах осуществления изобретения поверхностно-активное вещество включено во внутригранулярную часть фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция производного пиримидиндиона содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, которое функционирует как подщелачивающий агент или щелочной буферный агент. Подщелачивающие агенты или модификаторы pH могут использоваться для поддержания более высокого значения pH в диффузионном слое, способствуя ингибированию перехода в форму свободной кислоты. Агенты, имеющие значение pKa больше, чем значение pKa лекарственного средства, могут быть использованы в качестве подщелачивающих агентов. Подщелачивающие агенты могут включать в себя, например, карбонат натрия, бикарбонат натрия, меглумин или любой другой подходящий подщелачивающий агент. Фармацевтическая композиция также может включать в себя любое подходящее количество подщелачивающего агента, включая, например, от примерно 0 до примерно 8% (мас.%), или от примерно 0 до примерно 5% (мас.%) фармацевтического продукта. В вариантах осуществления изобретения количество подщелачивающего агента в фармацевтическом продукте составляет примерно 5% (мас.%) фармацевтического продукта. В вариантах осуществления изобретения подщелачивающий агент включен во внутригранулярную часть фармацевтической композиции.

Подходящие регуляторы сыпучести выбраны из мелкодисперсного диоксида кремния (Aerosil®) и животных или растительных жиров или восков.

Альтернативно или дополнительно могут использоваться различные другие добавки, такие как, например, красители, такие как азокрасители, органические или неорганические пигменты, такие как оксид алюминия или диоксид титана, или красители натурального происхождения; стабилизаторы, такие как антиоксиданты, светостабилизаторы, поглотители свободных радикалов или стабилизаторы, защищающие от микробного заражения.

Раскрытые фармацевтические композиции могут быть получены любым подходящим способом. Такие способы, как прямое прессование, вальцевание или сухое гранулирование и влажное гранулирование, могут применяться для смешивания производного пиримидиндиона с повышающим биодоступность агентом и любыми другими вспомогательными веществами фармацевтической композиции.

В вариантах осуществления изобретения раскрытые фармацевтические композиции получают при помощи процесса вальцевания. Процесс вальцевания может включать в себя любые подходящие этапы. Как показано на фиг. 1, вальцевание может включать в себя такие этапы, как смешивание активного агента с одним или несколькими внутригранулярными вспомогательными веществами, отсортированными для смешивания; подачу смеси в роликовый пресс для прессования рыхлого порошка в ленты; измельчение полученных лент в гранулы; при необходимости смешивание гранул с внегранулярными вспомогательными веществами, такими как скользящие вещества, и прессование гранул в таблетки или инкапсулирование гранул в капсулы.

В вариантах осуществления изобретения раскрытые фармацевтические композиции получают при помощи процесса влажного гранулирования и путем прессования конечной смеси в таблетки или инкапсулирования гранул в капсулы.

Раскрытые таблетки могут быть покрыты любым подходящим покрытием, таким как пленочная оболочка. Пленочная оболочка может быть использована, например, для того, чтобы способствовать легкости, с которой таблетка может быть проглочена. Пленочная оболочка также может применяться для улучшения вкуса и придания привлекательного внешнего вида. При необходимости пленочная оболочка может представлять собой энтеросолюбильную оболочку. Пленочная оболочка может содержать полимерный пленкообразующий материал, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, сополимеры акрилата или метакрилата и привитые сополимеры поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, такие как Opadry и Kollicoat IR. Кроме пленкообразующего полимера, пленочная оболочка может также содержать пластификатор, например полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество, например разновидности Tween®, и при необходимости пигмент, например диоксид титана или оксиды железа. Пленочная оболочка также может содержать тальк в качестве противослеживающего вещества. Пленочная оболочка может составлять менее примерно 5 мас.% лекарственной формы. Для облегчения приема такой лекарственной формы млекопитающим лекарственной форме может быть придана соответствующая форма, например круглая или продолговатая форма.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают в себя, например, капсулы, таблетки, драже, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах химические соединения или соли, как правило, находятся в сочетании с одним или несколькими вспомогательными веществами. В случае перорального введения химические соединения или соли могут быть смешаны, например, с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, и затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать препарат с контролируемым высвобождением, который может находиться, например, в виде дисперсии химического соединения или соли в гидроксипропилметилцеллюлозе. В случае капсул, таблеток и драже лекарственные формы также могут содержать буферные агенты, такие как цитрат натрия или карбонат или бикарбонат магния или кальция. Таблетки и драже дополнительно могут быть покрыты энтэросолюбильной оболочкой.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают в себя, например, фармацевтически приемлемые эмульсии (включая как эмульсии типа "масло в воде", так и эмульсии типа "вода в масле"), растворы (включая как водные, так и неводные растворы), суспензии (включая как водные, так и неводные суспензии), сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, традиционно используемые в данной области техники (например, вода). Такие композиции также могут содержать, например, смачивающие, эмульгирующие, суспендирующие, вкусовые (например, подсластители) и/или ароматизирующие агенты.

Парентеральное введение включает в себя подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, интратеральные инъекции и инфузию. Инъекционные препараты (например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии) могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих, смачивающих и/или суспендирующих агентов. Приемлемые разбавители и растворители включают в себя, например, воду, 1,3-бутандиол, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, успокаивающие нелетучие масла (например, синтетические моно- или диглицериды), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), диметилацетамид, поверхностно-активные вещества (например, ионные и неионные детергенты) и/или полиэтиленгликоли.

Препараты для парентерального введения могут, например, быть получены из стерильных порошков или гранул, содержащих одно или несколько вспомогательных веществ, указанных для применения в препаратах для перорального введения. Химическое соединение или соль по настоящему изобретению может быть растворено в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах. При необходимости значение pH может быть доведено подходящими кислотой, основанием или буфером.

Суппозитории для ректального введения могут быть получены, например, путем смешивания соединения или соли настоящего изобретения с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и, таким образом, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Подходящие вспомогательные вещества включают в себя, например, какао-масло, синтетические моно-, ди- или триглицериды, жирные кислоты и/или полиэтиленгликоли.

Местное применение включает в себя применение трансдермального введения, такого как трансдермальные пластыри или устройства для ионтофореза.

Другие вспомогательные вещества и способы введения, известные в фармацевтической области, также могут быть использованы.

Раскрытые фармацевтические композиции могут применяться для ингибирования репликации РНК-содержащего вируса. Данный способ включает в себя воздействие на вирус одной или несколькими раскрытыми фармацевтическими композициями. В вариантах осуществления изобретения РНК-содержащий вирус, репликация которого ингибируется, представляет собой вирус, одноцепочечную положительно-смысловую молекулу РНК. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения РНК-содержащий вирус, репликация которого ингибируется, представляет собой вирус из семейства *Flaviviridae*. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения РНК-содержащий вирус, репликация которого ингибируется, представляет собой вирус гепатита С (ВГС).

Раскрытые фармацевтические композиции могут применяться для ингибирования РНК-полимеразы ВГС. Данный способ включает в себя воздействие на полимеразу одной или несколькими раскрытыми фармацевтическими композициями.

Термин "ингибирование" означает снижение уровня репликации РНК-содержащего вируса/активности полимеразы ВГС или *in vitro* или *in vivo*. Например, если раскрытая фармацевтическая композиция снижает уровень репликации РНК-содержащего вируса по меньшей мере на примерно 10% по сравнению с уровнем репликации РНК-содержащего вируса до воздействия на этот вирус этой компо-

зиции, то раскрытая фармацевтическая композиция ингибирует репликацию РНК-содержащего вируса. В вариантах осуществления изобретения раскрытая фармацевтическая композиция может ингибировать репликацию РНК-содержащего вируса на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%.

Раскрытые фармацевтические композиции могут применяться для лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования РНК-полимеразы ВГС. Таким образом, раскрытые фармацевтические композиции могут также применяться для лечения гепатита С у животного, нуждающегося в таком лечении. Эти способы включают в себя введение животному одной или нескольких раскрытых фармацевтических композиций и, при необходимости, одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. Термин "лечение" означает смягчение, подавление, искоренение, предотвращение, уменьшение риска и/или задержку дебюта заболевания, подлежащего лечению. Заявители конкретно подразумевают, что термин "лечение" включает в себя введение раскрытых фармацевтических композиций ВГС-отрицательному пациенту, который является кандидатом для трансплантации органов. Данные способы лечения являются особенно пригодными для применения в отношении людей, но могут использоваться и в отношении других животных, в частности млекопитающих.

В вариантах осуществления изобретения данные способы включают в себя комбинированную терапию, в которой раскрытые фармацевтические композиции вводятся совместно со второй (или даже третьей, четвертой и т.д.) композицией, такой как, например, композиция, содержащая другой терапевтический агент, используемый для лечения гепатита С, (например, интерферон или комбинацию интерферон/рибавирин или ингибитор ВГС, такой как, например, ингибитор полимеразы ВГС или ингибитор протеазы ВГС или ингибитор NS5a). Раскрытые фармацевтические композиции также могут вводиться совместно с терапевтическими агентами, отличающимися от терапевтических агентов, используемых для лечения гепатита С, (например, анти-ВИЧ агенты). В этих вариантах совместного введения раскрытые фармацевтические композиции и вторая и т.д. композиция(и) могут вводиться практически одновременно (например, или друг за другом с интервалом примерно 5 мин), последовательно или в обоих вариантах. Предполагается, что такая комбинированная терапия может включать в себя введение одной композиции между введениями другой композиции. Период времени между введениями каждой композиции может находиться в диапазоне до нескольких секунд (или меньше), до нескольких часов или суток, и он будет зависеть, например, от свойств каждой композиции и активного ингредиента (например, активности, растворимости, биодоступности, периода полувыведения и кинетического профиля), а также состояния пациента. Раскрытые фармацевтические композиции и вторая и т.д. композиция также могут быть введены в составе одного препарата.

#### **Дополнительные варианты осуществления изобретения (Соединение А)**

N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамид (Соединение А) представляет собой свободную кислоту, которая обладает хорошей всасываемостью, но плохой растворимостью в желудочно-кишечном тракте. Однако введение Соединения А в форме соли (такой как натриевая соль), а не в форме свободной кислоты Соединения А, не улучшает растворимость и всасывание Соединения А в желудочно-кишечном тракте в той степени, в какой это можно ожидать. Как показано в исследованиях, приведенных в Примерах, включение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров в фармацевтические композиции, содержащие Соединение А или его соль, приводит к улучшению этих характеристик *in vivo* по сравнению с соответствующими фармацевтическими композициями, которые не содержат стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров.

Предполагается, что в фармацевтических композициях, содержащих соль Соединения А, но не содержащих достаточного количества стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров быстро превращается в относительно нерастворимую форму свободной кислоты, когда эта соль вступает в контакт с кислой средой желудка. Свободная кислота затем осаждается на поверхности твердой фармацевтической композиции без высвобождения в окружающую среду и/или осаждается наружу в окружающую среду. Указанное осаждение свободной кислоты приводит к тому, что меньшее количество введенной дозы Соединения А растворяется в среде и становится доступным для всасывания, а также к снижению общей биодоступности Соединения А. Также предполагается, что включение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров в фармацевтическую композицию создает в желудочно-кишечном тракте микросреду, в которой соль Соединения А растворяется с образованием свободной кислоты, и стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров затем действует, поддерживая свободную кислоту в перенасыщенном состоянии в растворе и не давая ей выпадать в осадок в растворе. Так как количество растворенной свободной кислоты увеличивается, а осаждение свободной кислоты уменьшается, то большее количество введенной дозы всасывается и биодоступность Соединения А повышается.

В результате, содержание лекарственного средства в разовой дозе препарата, содержащего соль Соединения А и стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров, может быть уменьшено (например, на примерно 20-30%) без снижения биодоступности Соединения А по сравнению

с аналогичной разовой дозой препарата, имеющей более высокое содержание лекарственного средства, но отличающейся отсутствием достаточного количества стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров. Способствуя уменьшению необходимого содержания лекарственного средства в единице лекарственной формы, стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров эффективно облегчает соответствующее уменьшение размера единицы лекарственной формы, если это является желательным. Результаты, приведенные в примерах, согласуются с предполагаемым механизмом действия.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров. В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит соль Соединения А и стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров. В другом аспекте соль Соединения А представляет собой соль щелочного металла. В другом аспекте соль Соединения А представляет собой натриевую соль. В другом аспекте натриевая соль Соединения А представляет собой моонатриевую соль кристаллической структуры В. В другом аспекте моонатриевая соль структуры В представляет собой моногидрат моонатриевой соли структуры В.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим от примерно 200 до примерно 300 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров. В одном аспекте количество Соединения А или его соли составляет от примерно 225 до примерно 275 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты. В другом аспекте количество Соединения А или его соли составляет от примерно 240 до примерно 260 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты. В другом аспекте количество Соединения А или его соли составляет от примерно 245 до примерно 255 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты. В другом аспекте количество Соединения А или его соли составляет примерно 250 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, которое составляет по меньшей мере примерно 20 мас.% фармацевтической композиции в расчете на массу эквивалента свободной кислоты, и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров. В одном аспекте количество Соединения А или его соли составляет по меньшей мере примерно 30 мас.% фармацевтической композиции в расчете на массу эквивалента свободной кислоты. В другом аспекте количество Соединения А или его соли составляет от примерно 30 до примерно 60 мас.% фармацевтической композиции в расчете на массу эквивалента свободной кислоты. В другом аспекте количество Соединения А или его соли составляет от примерно 30 до примерно 50 мас.% фармацевтической композиции в расчете на массу эквивалента свободной кислоты. В другом аспекте количество Соединения А или его соли составляет от примерно 35 до примерно 45 мас.% фармацевтической композиции в расчете на массу эквивалента свободной кислоты. В другом аспекте количество Соединения А или его соли составляет примерно 40 мас.% фармацевтической композиции в расчете на массу эквивалента свободной кислоты.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, в которых количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет примерно 5 мас.% фармацевтической композиции. В одном аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет по меньшей мере примерно 10 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет по меньшей мере примерно 15 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет примерно 15 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет от примерно 5 до примерно 50 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет от примерно 5 до примерно 40 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет от примерно 5 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет от примерно 10 до примерно 50 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет от примерно 10 до примерно 40 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров составляет от примерно 10 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции. В другом аспекте количество стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих

полимеров составляет примерно 15 мас.% фармацевтической композиции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию

фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, в которых массовое отношение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от примерно 4:1 до примерно 1:8. В одном аспекте массовое отношение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от примерно 2:1 до примерно 1:4. В другом аспекте массовое отношение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от примерно 1:1 до примерно 1:3,5. В другом аспекте массовое отношение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от примерно 1:1,5 до примерно 1:3,5. В другом аспекте массовое отношение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от примерно 1:2 до примерно 1:3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим:

Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 200 до примерно 300 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты; и

фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров в количестве по меньшей мере примерно 5 мас.% фармацевтической композиции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли. В одном аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 10% по сравнению с практически идентичной фармацевтической композицией, которая не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли, по меньшей мере, на 20%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 30%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 40%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 50%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 60%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 70%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 80%.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли и где ингибирование осаждения Соединения А или его соли определяется способом, включающим в себя:

(i) приготовление тестируемого раствора, содержащего Соединение А или его соль и стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров;

(ii) приготовление контрольного раствора, где указанный контрольный раствор является, по существу, идентичным тестируемому раствору, за исключением того, что указанный контрольный раствор не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров;

(iii) поддержание тестируемой смеси и контрольного раствора в одинаковых условиях в течение периода эксперимента; и

(iv) определение в конце периода эксперимента степени ингибирования осаждения Соединения А или его соли в тестируемом растворе по сравнению с контрольным раствором.

В одном аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 10% по сравнению с практически идентичной фармацевтической композицией, которая не содержит стабилизирующий полимер или ком-

бинацию стабилизирующих полимеров. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 20%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 30%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 40%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 50%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 60%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 70%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 80%.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли, и где ингибирование осаждения Соединения А или его соли определяется способом, включающим в себя:

(а) приготовление тестируемого раствора, где этот тестируемый раствор получают путем добавления (i) примерно 0,05 мл раствора Соединения А или его соли в диметилсульфоксиде с концентрацией примерно 16 мг/л в расчете на массу эквивалента свободной кислоты, в (ii) примерно 10 мл 0,1% раствора (масса полимера/объем буфера) стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров в натрий-фосфатном буфере с рН 6,8 (50 мМ фосфата с ионной силой, доведенной до 0,155М хлоридом натрия) с получением тестируемого раствора;

(b) приготовление контрольного раствора, где этот контрольный раствор получают путем добавления (i) примерно 0,05 мл раствора Соединения А или его соли в диметилсульфоксиде с концентрацией примерно 16 мг/л в расчете на массу эквивалента свободной кислоты, в (ii) примерно 10 мл натрий-фосфатного буфера с рН 6,8 (50 мМ фосфата с ионной силой, доведенной до 0,155М хлоридом натрия) с получением контрольного раствора;

(с) поддержание тестируемой смеси и контрольного раствора при перемешивании и при температуре примерно  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  в течение периода эксперимента, составляющего примерно 30 мин; и

(d) определение в конце периода эксперимента степени ингибирования осаждения Соединения А или его соли в тестируемом растворе по сравнению с контрольным раствором.

В одном аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли в тестируемом растворе по меньшей мере на 10% по сравнению с контрольным раствором. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 20%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 30%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 40%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 50%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 60%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 70%. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров ингибирует осаждение Соединения А или его соли по меньшей мере на 80%.

Подходящие способы определения того, было ли осаждение Соединения А или его соли ингибировано в тестируемом растворе по сравнению с контрольным раствором, включают в себя спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой области спектра с использованием детектора ультрафиолетового и видимого диапазонов, установленного на месте измерения; ВЭЖХ-анализ супернатанта раствора после удаления частиц; и другие стандартные способы, известные специалистам в данной области техники.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров выбраны из группы, состоящей из соповидона, поливинилпирролидона, гидроксиметилпропилцеллюлозы, SOLU-PLUS® и их комбинаций, где гидроксиметилпропилцеллюлоза имеет вязкость менее примерно 100 сантипуаз в 2% растворе (т.е. 2% водном растворе) при температуре примерно  $20^{\circ}\text{C}$ . В одном аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров выбраны из группы, состоящей из

соповидона, поливинилпирролидона, гидроксиметилпропилцеллюлозы и их комбинаций, где гидроксиметилпропилцеллюлоза имеет вязкость менее примерно 100 сантипуаз в 2% растворе при температуре примерно 20°C. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров включает в себя соповидон. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров включает в себя поливинилпирролидон. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров включает в себя гидроксиметилпропилцеллюлозу, имеющую вязкость менее примерно 100 сантипуаз в 2% растворе при температуре примерно 20°C. В другом аспекте стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров включает в себя SOLUPLUS®. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит два или более стабилизирующих полимера, выбранных из группы, состоящей из соповидона, поливинилпирролидона, гидроксиметилпропилцеллюлозы и SOLUPLUS®, где гидроксиметилпропилцеллюлоза имеет вязкость менее примерно 100 сантипуаз в 2% растворе при температуре примерно 20°C.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой пероральные лекарственные формы, содержащие Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров. В одном аспекте фармацевтическая композиция представляет собой пероральную лекарственную форму с немедленным высвобождением.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой пероральные лекарственные формы, содержащие Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1500 мг. В одном аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1300 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1100 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1000 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 900 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 750 мг.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой таблетки, содержащие Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров. В одном аспекте таблетка имеет массу от примерно 500 мг до примерно 1500 мг. В другом аспекте таблетка имеет массу от примерно 500 до примерно 1300 мг. В другом аспекте таблетка имеет массу от примерно 500 до примерно 1100 мг. В другом аспекте таблетка имеет массу от примерно 500 до примерно 900 мг. В другом аспекте таблетка имеет массу от примерно 500 до примерно 750 мг. В другом аспекте таблетка имеет массу от примерно 500 до примерно 725 мг. В другом аспекте таблетка имеет массу от примерно 675 до примерно 725 мг. В другом аспекте таблетка имеет массу примерно 700 мг. В другом аспекте таблетка покрыта полимерным покрытием.

В другом аспекте таблетка покрыта энтеросолюбильной оболочкой.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой пероральные лекарственные формы, содержащие примерно 250 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где эта пероральная лекарственная форма при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение  $ППК_{24}$ , которое составляет по меньшей мере примерно 4500 нг·ч/мл для этой группы людей. В одном аспекте пероральная лекарственная форма при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение  $ППК_{24}$  от примерно 4500 до примерно 9000 нг·ч/мл для этой группы людей.

В предпочтительном аспекте среднее значение  $ППК_{24}$  составляет по меньшей мере примерно 5000 нг·ч/мл и среднее значение  $C_{max}$ , которое составляет менее примерно 1200 нг/мл для этой группы людей.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой пероральные лекарственные формы, содержащие примерно 250 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где эта пероральная лекарственная форма при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение  $C_{max}$ , которое составляет менее примерно 1200 нг/мл для этой группы людей. В одном аспекте пероральная лекарственная форма при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение  $C_{max}$ , которое составляет менее примерно 1000 нг/мл для этой группы людей. В другом аспекте пероральная лекарственная форма при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение  $C_{max}$  от примерно 500 до примерно 1200 нг/мл для этой группы людей.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим компози-







форма имеет массу менее примерно 750 мг.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые представляют собой пероральные лекарственные формы, содержащие Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, где

упомянутая выше пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1500 мг;

упомянутая выше пероральная лекарственная форма содержит Соединение А или его соль в количестве от примерно 245 до примерно 255 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты;

массовое отношение стабилизирующего полимера или комбинации стабилизирующих полимеров к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от примерно 1:1 до примерно 1:4 и

стабилизирующий полимер или комбинация стабилизирующих полимеров содержит соповидон.

В одном аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1300 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1100 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 1000 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 900 мг. В другом аспекте пероральная лекарственная форма имеет массу менее примерно 750 мг.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гепатита С у субъекта, нуждающегося в таком решении, где данный способ включает в себя введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров, как описано в любом из вышеприведенных вариантов осуществления изобретения. В одном аспекте данный способ дополнительно включает в себя введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. В другом аспекте фармацевтическая композиция представляет собой пероральную лекарственную форму и вводится субъекту один раз в сутки. В другом аспекте фармацевтическая композиция представляет собой пероральную лекарственную форму и вводится субъекту два раза в сутки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, где данный способ включает в себя получение фармацевтической композиции, содержащей:

(i) Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и

(ii) фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров в количестве от примерно 5 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам улучшения таблетуемости фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, где данный способ включает в себя получение фармацевтической композиции, содержащей (i) Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров в количестве от примерно 5 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам повышения биодоступности Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли у субъекта, включающим в себя получение фармацевтической композиции, содержащей

Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров и введение этой фармацевтической композиции субъекту.

В одном аспекте биодоступность Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли у субъекта повышается по меньшей мере на 30% по сравнению с аналогичной фармацевтической композицией, которая не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам уменьшения количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции, необходимого для достижения у субъекта практически такой же биодоступности Соединения А или его соли у субъекта, включающим в себя получение фармацевтической композиции, содержащей

Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый стабилизирующий полимер или комбинацию фармацевтически приемлемых стабилизирующих полимеров и введение этой фармацевтической композиции субъекту.

В одном аспекте количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в указанной композиции уменьшено, по меньшей мере, на 30% по сравнению с аналогичной фармацевтической композицией, которая не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров.

### Примеры

Следующие конкретные примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Все альтернативные варианты, модификации и эквиваленты этих конкретных примеров включены в объем притязаний формулы изобретения.

#### Пример 1. Препараты 1-20

В табл. 2 приведены неограничивающие примеры препаратов, описанных выше. Соединение А, указанное в табл. 2 ниже, представляет собой моногидрат монариевой соли Соединения А, и соответствующий массовый процент представляет собой процент в расчете на массу эквивалента свободной кислоты.

Таблица 2. Препараты С-1 и 1-16

Препарат		С-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Компонент		масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %
Активный агент	Соединение А	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Наполнитель	Лактоза	7,8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	МКЦ-Avicel PH101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15,5	0	0	0	0	0	0
	МКЦ-Avicel PH102	44,2	40	35	25	15	0	0	0	0	0	15,25	0	0	0	0	0	0
	МКЦ-Avicel PH105	0	0	0	0	0	40	35	25	15	0	0	42,1	20,6	39,4	40,9	30,75	30,75
Стабилизирующий полимер	МКЦ-Avicel DG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0
	Kollidon® VA 64 осч	0	5	10	20	30	5	10	20	30	20	0	5	25	5	5	15	15
Глидant (внутригран.)	Kollidon® VA 64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
	Colloidal SiO <sub>2</sub>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	0	0	1,2	1,2	0,6	0
Глидant (внегран.)	Colloidal SiO <sub>2</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,6
Скользкое вещество (внутригран.)	Стеарат магния	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Скользкое вещество (внегран.)	Стеарат магния	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,25	0,5	2,0	2,0	0,5	1,25	1,25
Всего		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

\*МКЦ - микрокристаллическая целлюлоза

В табл. 3 приведены дополнительные неограничивающие примеры компонентов раскрытых препаратов и их процентное содержание от массы препарата (мас.%). Соединение А, указанное в табл. 3 ниже, представляет собой моногидрат монариевой соли Соединения А, и соответствующий массовый процент представляет собой процент в расчете на массу эквивалента свободной кислоты.

Таблица 3. Препараты 17-20

Препарат		17	18	19	20
Компонент		масс. %	масс. %	масс. %	масс. %
Внутригранулярные					
Активный агент	Соединение А	40,0	40,0	40,0	40,0
Разрыхлитель	Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	5,0	5,0
Наполнитель	Лактоза	7,0	7,0	7,0	0
	МКЦ*-Avicel 102	17,5	17,5	10,0	0
Усилитель биодоступности	Kollidon® VA 64 осч	10,0	10,0	20,0	30,0
Глидant	Коллоидный SiO <sub>2</sub>	1,0	1,0	1,0	0,5
Скользкое вещество	Стеарат магния	0,4	0,4	0,4	0,4
Внегранулярные					
Наполнитель	Лактоза	0	0	0	7,8
	МКЦ*-Avicel PH200	17,5	0	15,0	0
	МКЦ*-Avicel PH102	0	17,2	0	14,2
Глидant	Коллоидный SiO <sub>2</sub>	0	0,3	0	0,5
Скользкое вещество	Стеарат магния	1,6	1,6	1,6	1,6
Всего		100	100	100	100

Приведенные в качестве примеров препараты получали путем смешивания, прессования и измельчения, прессования таблеток и покрытия таблеток. Технологическая схема процесса производства пред-

ставлена на фиг. 1.

На первом этапе смешивания активный агент Соединение А; наполнители микрокристаллическую целлюлозу и лактозу; усилитель биодоступности; разрыхлитель кроскармеллозу натрия; и глидант коллоидный диоксид кремния объединяли, просеивали и смешивали.

После первого этапа смешивания смесь, которая содержала активный агент и все вспомогательные вещества, за исключением скользящего вещества, смешивали с 0,4% внутригранулярного стеарата магния. Смесь, содержащую скользящее вещество, вальцевали при помощи роликового пресса Gerties, имеющего ведущий ролик с гладкой поверхностью и ведомый ролик с рифленой поверхностью. Полученные ленты с размером фракции твердых частиц в диапазоне от 0,55 до 0,75 пропускали через сито с квадратными ячейками размером 1,0-1,5 мм, объединенное со звездообразным ротором, со скоростью 50-60 об./мин. Перед прессованием таблеток к гранулам добавляли оставшуюся часть скользящего вещества стеарата магния. На этом финальном этапе добавления скользящего вещества количество стеарата магния регулировали в зависимости от выхода этапа вальцевания. Затем гранулы со скользящим веществом прессовали в таблетки при помощи роторного таблеточного пресса при давлении 15-40 кН с заданной твердостью таблетки 18-35 кПа или заданной прочностью на разрыв 1,5-2,0 МПа. Прессованные таблетки покрывали так, как это необходимо. Например, препарат 10 покрывали Opadry II, а препараты 3 и 7 покрывали Kollicoat IR.

Перед прессованием в таблетки гранулы смешивали с дополнительным количеством стеарата магния перед прессованием. Количество стеарата магния и внегранулярных вспомогательных веществ для смешивания регулировали в зависимости от выхода этапа сухого гранулирования.

После финального этапа смешивания конечную смесь прессовали при помощи пресса при том же усилии прессования для поддержания той же твердости таблеток.

Пример 2. Растворимость *in vitro* и исследования на собаках *in vivo* (Препараты А, В, С и D)

А. Исследования растворимости *in vitro*

Исследование растворимости *in vitro* проводили в качестве первичной оценки прогнозируемой биодоступности *in vivo* 400 мг таблеток, содержащих и не содержащих повышающий биодоступность агент. В табл. 4 приведены составы Контрольного А и Исследуемых препаратов В, С и D (которые являлись идентичными Препаратам С-1, 15, 7 и 12 из табл. 2, соответственно). Контрольный препарат А не содержал усилителя биодоступности в отличие от Исследуемых препаратов В, С и D, каждый из которых содержал примерно 15, 20 и 25% (мас.%) усилителя биодоступности соответственно. Соединение А, указанное в табл. 4 ниже, представляет собой моногидрат моносодистой соли Соединения А, и соответствующий массовый процент представляет собой процент в расчете на массу эквивалента свободной кислоты.

Таблица 4. Препараты А-D

	Контрольный препарат А	Исследуемый препарат В	Исследуемый препарат С	Исследуемый препарат D
Ингредиент	масс. %			
Соединение А (Na соль)	40*	40*	40**	40*
Avicel PH 105	–	30,75	25	21
Avicel PH 102	44,2	–	–	–
Kollidon VA64 осч	–	15	20	25
Лактоза моногидрат	7,8	7,0	7,0	7,0
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	5,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0	0,6	1,0	0
Mg стеарат	2,0	1,65	2,0	2,0
Общая масса таблетки	1060 мг	1060 мг	1060 мг	1060 мг

\*Размер частиц АФИ D50 = 40 мкм

\*\*Размер частиц АФИ D50 = 80 мкм

Два типа тестов на растворение применяли, для того, чтобы оценить профили растворения этих таблеток.

### 1. Тест на растворение при контроле качества

На фиг. 5 показаны профили растворения, полученные в тесте на растворение при контроле качества в условиях достаточного разбавления. Среда для растворения содержала 0,05М фосфата натрия и 0,25 мМ СТАВ и имела pH 6,8. Тест на растворение проводили при помощи аппарата 2 для определения скорости растворения (Лопастная мешалка) (Фармакопея США) при 75 об/мин и температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Образцы из среды для растворения отбирали из водной фазы в заранее определенные моменты времени и анализировали при помощи ВЭЖХ. Было показано, что небольшое уменьшение % высвобождения лекарственного средства сопровождалось добавлением 5% повышающих биодоступность агентов (например, VA64) в течение 30 мин. Значительно большее уменьшение % высвобождения лекарственного средства при  $t=15$  мин наблюдалось у препарата, содержащего 20% VA64. Это указывает на то, что присутствие повышающего биодоступность агента снижает скорость растворения, как было показано в стандартном тесте на растворение II в соответствии с Фармакопеей США.

### 2. Двухфазный тест на растворение

Другой тест на растворение, именуемый двухфазный тест на растворение, состоял из водной фазы и органической фазы в 100 мл стеклянном сосуде, как показано на фиг. 2. Водная фаза представляла собой 40 мл 80 мМ фосфатного буфера (pH 6,8), а органическая фаза представляла собой 30 мл октанола. Обе фазы насыщали друг друга путем смешивания водной фазы с фазой октанола при надлежащем перемешивании в течение 30 мин перед использованием. Циркуляцию водной фазы между проточной ячейкой IV (Фармакопея США) и сосудом осуществляли при помощи перистальтического насоса. Двойную лопасть, состоящую из дополнительной лопасти, установленной на стандартную фармакопейную лопасть, использовали для того, чтобы обеспечить достаточное смешивание водной и органической фаз. Температуру водяной бани для сосудов, содержащих водную и органическую фазы, и проточных ячеек IV (Фармакопея США) поддерживали на уровне  $37 \pm 0,2^\circ\text{C}$ .

Для того, чтобы имитировать среду в желудке у собак при введении *in vivo*, таблетки помещали в проточную ячейку, содержащую 10 мл 0,01 Н раствора HCl. Проточную ячейку помещали в горизонтальный шейкер (Orbit Environ Shaker), установленный на 150 об/мин, при температуре  $37^\circ\text{C}$ . После 30 мин встряхивания проточную ячейку вынимали и помещали в прибор Sotax CP7 для аппарата 4 по Фармакопее США. Содержимое проточной ячейки перекачивали в водную фазу (40 мл 80 мМ фосфатного буфера (pH 6,8)). Лекарственное средство, растворенное в водной фазе, частями переходило в фазу октанола. УФ-поглощение в фазе октанола измеряли каждые две минуты при помощи УФ-детектора (PION  $\mu\text{DISS Profile}$ ).

Профили: "концентрация лекарственного средства - время", полученные в двухфазной системе, показаны на фиг. 3. В соответствии с фиг. 2 в течение 120 мин каждый из препаратов, содержащих повышающий биодоступность агент, достигал средней концентрации, в четыре раза превышающей концентрацию контрольного препарата без повышающего биодоступность агента.

### В. Исследование на собаках *in vivo*

Контрольный препарат А и исследуемые препараты В, С и D, описанные выше в тесте на растворение *in vitro*, также исследовали на собаках, чтобы оценить их биодоступность и определить *in vitro* - *in vivo* взаимосвязь между профилями двухфазного растворения и их биодоступностью.

Одна группа из шести собак получала дозу 400 мг каждого препарата в течение 5 периодов введения. Собак не кормили с вечера перед днем введения дозы и каждой собаке предварительно вводили гистамин примерно за 30 мин до введения препарата. Собакам давали корм через 4 ч после введения лекарственного средства. Между каждым периодом введения препарата делали перерыв одну неделю для полного выведения препарата, введенного в течение предыдущего периода. Исследования проводили на собаках, чтобы сравнить концентрации Соединения А в плазме крови, полученные для исследуемых препаратов. Исследования проводили, используя последовательную схему эксперимента в одной группе, состоящей из шести собак породы бигль. Собак не кормили с вечера перед днем введения дозы. Приблизительно за 30 мин до введения лекарственного средства каждой собаке подкожно вводили гистамин в количестве 100 мкг/кг. Собак снова начинали кормить после взятия образца крови через 4 ч после введения лекарственного средства; животным был обеспечен свободный доступ к воде. Образцы крови для анализа плазмы брали у каждой собаки через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15 и 24 ч после введения препарата. Концентрации Соединения А в плазме крови определяли при помощи ВЭЖХ-МС/МС. Перерыв между периодами введения препарата составлял по меньшей мере одну неделю.

Результаты исследования биодоступности 400 мг таблеток у собак приведены в табл. 5 и показаны на фиг. 3.

Таблица 5. Результаты исследования биодоступности

400 мг/собака	$C_{\max}$	$T_{\max}$	ППК <sub>0-t</sub>	Точечная оценка	
				$C_{\max}$	ППК
Контрольный препарат А	5,69 (0,86)	3,0 (0,8)	76,3 (11,7)		
Исследуемый препарат В	8,09 (0,90)	4,0 (0,5)	119,4 (20,4)	1,4	1,5
Исследуемый препарат С	10,16 (0,64)	3,4 (0,2)	124,5 (14,4)	1,8	1,6
Исследуемый препарат D	8,88 (0,74)	3,8 (0,7)	129,2 (10,4)	1,6	1,7

Среднее (СОС, n=5);  $C_{\max}$  [мкг/мл];  $T_{\max}$ [ч]; ППК<sub>0-t</sub> [мкг·ч/мл]

Все три исследуемых препарата, содержащие повышающий биодоступность агент, имели значительно большие значения  $C_{\max}$  и ППК Соединения А, чем Контрольный препарат.

Эти данные также подтверждают, что биодоступность исследуемых препаратов является не чувствительной к вариабельности размера частиц АФИ, по меньшей мере, в диапазоне  $D_{50}$  от 40 до 80 мкм. В частности, Исследуемый препарат С, имеющий размер частиц АФИ  $D_{50}=80$  мкм, показал сопоставимое воздействие по сравнению с Исследуемым препаратом В, имеющим размер частиц АФИ  $D_{50}=40$  мкм.

Как показано на фиг. 4, было обнаружено, что ППК профилей концентрация-время этих препаратов в октаноле между  $t=0$  и  $t=120$  мин *in vitro* являются пропорциональными ППК и  $C_{\max}$  исследуемых препаратов *in vivo*. Соответственно, *in vitro* - *in vivo* взаимосвязь, полученная в этом исследовании, свидетельствует о том, что двухфазный тест обладает хорошей способностью прогнозирования биодоступности *in vivo*.

Пример 3. Растворимость *in vitro* и исследования на собаках *in vivo* (Препараты 3, 5, 6 и 7)

Как указано ниже в табл. 6, Препараты С-13, 5, 6 и 7 с использованием моногидрата моноватриевой соли Соединения А также изучали по различным параметрам растворимости *in vitro* и биодоступности *in vivo* у собак.

Таблица 6. Препараты С-1, 3, 5, 6 и 7

Препараты	Контрольный препарат С-1	Препарат 3	Препарат 5	Препарат 6	Препарат 7
Разовая доза, моногидрат моноватриевой соли Соединения А <sup>a</sup>	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг
Компонент	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %	масс. %
Моногидрат моноватриевой соли Соединения А	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0

Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 105)	–	–	40,0	35,0	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	44,2	25,0	–	–	–
Лактоза моногидрат, FastFlo (#316)	7,8	7,0	7,0	7,0	7,0
Kollidon VA64	–	20,0	5,0	10,0	20,0
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Стеарат магния	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

<sup>a</sup>Разовая доза и мас.% на основе количества эквивалента свободной кислоты Соединения А.

#### А. Исследования растворимости in vitro

Результаты исследования растворимости in vitro показаны на фиг. 5.

#### В. Исследование на собаках in vivo

Одна группа из шести собак получала дозу 200 мг каждого препарата в течение 5 периодов введения. Собак не кормили с вечера перед днем введения дозы и каждой собаке предварительно вводили гистамин примерно за 30 мин до введения препарата. Собакам давали корм через 4 ч после введения лекарственного средства. Между каждым периодом введения препарата делали перерыв одну неделю для полного выведения препарата, введенного в течение предыдущего периода. Исследования проводили на собаках, чтобы сравнить концентрации Соединения А в плазме крови, полученные для исследуемых препаратов. Исследования проводили, используя последовательную схему эксперимента, в одной группе, состоящей из шести собак породы бигль. Собак не кормили с вечера перед днем введения дозы. Приблизительно за 30 мин до введения лекарственного средства каждой собаке подкожно вводили гистамин в количестве 100 мкг/кг. Собак снова начинали кормить после взятия образца крови через 4 ч после введения лекарственного средства; животным был обеспечен свободный доступ к воде. Образцы крови для анализа плазмы брали у каждой собаки через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15 и 24 ч после введения препарата. Концентрации Соединения А в плазме крови определяли при помощи ВЭЖХ-МС/МС. Перерыв между периодами введения препарата составлял, по меньшей мере, одну неделю.

В табл. 7 представлены данные исследования биодоступности in vivo у собак препаратов 3, 5, 6 и 7, свидетельствующие о благоприятных уровнях Соединения А in vivo.

Таблица 7. Результаты исследования in vivo

200 мг Пероральная доза	C <sub>max</sub>	Точечная оценка	
		T <sub>max</sub>	ППК <sub>0-24</sub>
Препарат 3	5,66 (0,87)	6,5 (3,5)	96,20 (18,79)
Препарат 5	6,10 (1,00)	3,8 (0,5)	106,84 (21,36)
Препарат 6	6,22 (0,81)	5,0 (1,3)	97,19 (14,21)
Препарат 7	7,85 (0,67)	7,8 (1,3)	105,54 (13,96)
Контрольный препарат С-1	4,86 (0,86)	3,7 (0,6)	73,09 (12,42)

Среднее (СОС, n=6); C<sub>max</sub> [мкг/мл]; T<sub>max</sub> [часы]; ППК<sub>0-24</sub> [мкг·ч/мл]

Концентрацию лекарственного средства в плазме крови каждого образца вычисляли при помощи линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов для соотношения площадей пиков

между стандартными образцами плазмы с известным количеством определяемого веществ и концентрацией каждого химического соединения. Максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{\max}$ ) и время достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{\max}$ ) брали непосредственно из получаемых данных концентрация-время. Данные о концентрации в плазме крови подвергали мультиэкспоненциальной обработке кривой при помощи пакета программ WinNonlin для получения оценок фармакокинетических параметров. Площадь под кривой концентрация в плазме - время от 0 до  $t$  ч (время последней измеряемой концентрации в плазме) после введения препарата (ППК<sub>t</sub>) вычисляли линейным методом трапеций. Оставшуюся площадь, экстраполированную в бесконечность, определяемую как конечная измеренная концентрация в плазме крови ( $C_t$ ), деленная на константу скорости терминальной элиминации ( $b$ ), прибавляли к ППК<sub>t</sub>, чтобы получить общую площадь под кривой (ППК<sub>∞</sub>). Точечные оценки для  $C_{\max}$  и ППК<sub>0-24</sub> вычисляли как соотношение между исследуемыми препаратами и контрольным препаратом; приведенную точечную оценку рассчитывали как среднее логарифмированных значений. Как показано в табл. 7, препараты 3, 5, 6 и 7 имеют улучшенные значения ППК по сравнению с контролем C-1 более чем на 30%.

Пример 4. Исследование in vivo с участием людей (Препараты T-1, T-2 и T-3)

Три фармацевтические композиции, содержащие моногидрат мононатриевой соли Соединения А, получали в соответствии с составами, указанными в табл. 8.

Таблица 8. Препараты R-1, T-1, T-2 и T-3

Препараты	R-1	T-1	T-2	T-3
Разовая доза, моногидрат мононатриевой соли Соединения А <sup>a</sup>	400 мг	400 мг	300 мг	250 мг
Компонент	масс. %			
Моногидрат мононатриевой соли Соединения А	40,0	40,0	40,0	40,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	–	15,5	15,5	15,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	44,2	15,3	15,3	15,3
Лактоза моногидрат, FastFlo (#316)	7,8	7,0	7,0	7,0
Kollidon VA64	–	15,0	15,0	15,0
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	5,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0	0,6	0,6	0,6
Стеарат магния	2,0	1,6	1,6	1,6
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

<sup>a</sup>Разовая доза и масс. % на основе количества эквивалента свободной кислоты Соединения А.

Препарат R-1 представлял собой 400 мг таблетку, которая не содержала усилитель биодоступности, в отличие от Препаратов T-1, T-2 и T-3, каждый из которых содержал примерно 15 процентов (масс.%) усилителя биодоступности. Препарат T-1 представлял собой 400 мг таблетку, Препарат T-2 представлял собой 300 мг таблетку, и Препарат T-3 представлял собой 250 мг таблетку.

Препарат R-1 и Препараты T-1 и T-2 первоначально давали принимать 18 здоровым людям. Дозы давали в течение двух 7-дневных периодов, разделенных 7 днями. Каждая доза исследуемого препарата принималась перорально с приблизительно 240 мл воды приблизительно через 30 мин после начала завтрака с умеренным содержанием жиров.

На фиг. 6 приведены фармакокинетические профили Препарата R-1 и Препаратов T-1 и T-2, показывающие, что исследуемые препараты, содержащие повышающий биодоступность агент, имели пик концентрации в плазме крови, по меньшей мере, на 30% выше, чем контрольный препарат.

В табл. 9 представлены данные сравнения средних фармакокинетических параметров Препарата T-1 и Препарата T-2 с этими параметрами Препарата R-1.



Таблица 9. Данные in vivo (Препараты R-1, T-1 и T-2)

ФК параметр	T-1 (%КВ)	R-1 (%КВ)	Соотношение (90%ДИ) <sup>a</sup>
C <sub>max</sub>	1240 (43)	800 (38)	1,48 (1,29-1,71)
ППК <sub>∞</sub>	9510 (39)	6200 (42)	1,53 (1,38-1,69)

ФК параметр	T-2 (%КВ)	R-1 (%КВ)	Соотношение (90%ДИ) <sup>a</sup>
C <sub>max</sub>	1020 (47)	800 (38)	1,25 (1,09-1,45)
ППК <sub>∞</sub>	7400 (41)	6200 (42)	1,19 (1,08-1,32)

<sup>a</sup> Антилогарифм разности (исследуемый препарат минус контроль) средних значений, полученных методом наименьших квадратов, для логарифмов

Результаты изучения биодоступности показали, что таблетка T-1 имеет примерно на 53% большее воздействие Соединения А, чем воздействие таблетки R-1. Результаты изучения биодоступности также показали, что таблетка T-2 имеет примерно на 19% большее воздействие Соединения А, чем воздействие таблетки R-1 даже при уменьшенном на 25% содержании лекарственного средства.

Дополнительное фармакокинетическое исследование с участием людей проводили на взрослых мужчинах (N=8). Каждый участник получал одну таблетку T-1, а затем одну дозу от 84 до 85 мкг <sup>14</sup>C-Соединения А (номинальная доза 100 мкг), содержащую не более 10 кБк (270 нКи), в составе раствора препарата для внутривенного вливания в течение 15 мин, 2 ч и 45 мин после введения таблетки. Точечные оценки показали, что биодоступность Соединения А из таблетки T-1 составляла приблизительно 46% по сравнению с 84-85 мкг Соединения А, введенными при коротком внутривенном вливании. На основе этого исследования биодоступности абсолютная биодоступность Соединения А из таблетки T-3 была оценена на уровне примерно 70%.

На основании этих результатов получали 250 мг таблетку (Препарат T-3), включающую в себя примерно 15% (мас.%) усилителя биодоступности, и сравнивали ее с таблеткой R-1 у 32 здоровых взрослых субъектов, чтобы оценить биодоступность этих таблеток. Участников разделили на две последовательные группы по 16 субъектов в каждой группе. Во время первого из двух 7-дневных периодов субъекты первой группы принимали Препарат R-1, а субъекты второй группы принимали Препарат T-3. Во время второго периода субъекты первой группы принимали Препарат T-3, а субъекты второй группы принимали Препарат R-1. Эти два периода были разделены 7 днями. Каждая доза исследуемого препарата принималась перорально с приблизительно 240 мл воды приблизительно через 30 мин после начала завтрака с умеренным содержанием жиров.

В табл. 10 и на фиг. 7 приведены данные сравнения средних фармакокинетических параметров Препарата T-3 и Препарата R-1.

Таблица 10. Данные In vivo (Препарат T-3)

ФК параметр	T-3 (250 мг) (%КВ)	R-1 (400 мг) (%КВ)	Соотношение (90%ДИ) <sup>b</sup>
Соединение А			
C <sub>max</sub>	762 (41)	847 (31)	0,900 (0,820-0,987)
ППК <sub>∞</sub>	5800 (37)	6060 (28)	0,957 (0,893-1,025)
M1 метаболит Соединения А			
C <sub>max</sub>	268 (41)	290 (36)	0,921 (0,853-0,996)
ППК <sub>∞</sub>	2000 (44)	2140 (36)	0,935 (0,880-0,992)

<sup>b</sup> Антилогарифм разности (исследуемый препарат минус контроль) средних значений, полученных методом наименьших квадратов, для логарифмов

Как показано в табл. 8 и на фиг. 7 и 8, Препарат T-3 (250 мг действующего вещества на таблетку) имеет значения ППК и C<sub>max</sub>, сходные со значениями Препарата R-1 (400 мг действующего вещества на таблетку).

В табл. 11 приведены дополнительные фармакокинетические данные, полученные в другом исследовании in vivo Препарата T-3 и Препарата.

Таблица 11. Дополнительные данные in vivo (Препарат Т-3)

Фармакокинетический параметр	Единицы	Препарат Т-3 (N=32)	Препарат R-1 (N=32)
Соединение А			
$C_{max}$	нг/мл	818 (41)	887 (31)
$T_{max}$	ч	3,47 (28)	2,94 (27)
$t_{1/2}^a$	ч	7,66 (20)	7,44 (18)
ППК <sub>t</sub>	нг·ч/мл	6060 (37)	6230 (28)
ППК <sub>∞</sub>	нг·ч/мл	6100 (37)	6280 (28)
M1 метаболит Соединения А			
$C_{max}$	нг/мл	288 (41)	310 (36)
$T_{max}$	ч	4,13 (50)	3,69 (22)
$t_{1/2}^a$	ч	5,99 (12)	6,08 (13)
ППК <sub>t</sub>	нг·ч/мл	2120 (45)	2250 (37)
ППК <sub>∞</sub>	нг·ч/мл	2140 (44)	2280 (36)

а. Средняя гармоническая (псевдо-КВ%)

Пример 5. Исследование растворимости in vitro (рН-разведение) (Препараты R-1 и Т-3)

Исследование растворимости in vitro проводили, чтобы оценить Препарат R-1 и Препарат Т-3. Исследование планировали так, чтобы оценить препаратзависимую кажущуюся растворимость in vivo в зависимости от времени прохождения через желудочно-кишечный тракт путем имитации соответствующих физиологических процессов, сопутствующих транзиту по желудочно-кишечному тракту, (включая рН, продолжительность пребывания, объем/разбавление жидкости). Составы двух исследуемых препаратов приведены ниже в табл. 12.

Таблица 12. Препараты R-1 и Т-3

Препараты	R-1	Т-3
Моногидрат моноватриевой соли Соединения А <sup>а</sup>	400 мг	250 мг
Компонент	масс. %	
Моногидрат моноватриевой соли Соединения А <sup>а</sup>	40,0	40,0
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	–	15,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	44,2	15,3
Лактоза моногидрат, FastFlo (#316)	7,8	7,0
Kollidon VA64	–	15,0
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	1,0	0,6
Стеарат магния	2,0	1,6
Всего	100,0	100,0

<sup>а</sup>Разовая доза и мас. % на основе количества эквивалента свободной кислоты Соединения А.

В исследовании использовались приборы для рН-разведения, показанные на фиг. 9. Эти приборы включали в себя: (1) модуль переноса Hanson Autoplus Maximizer для перекачивания среды в сосуды для растворения, станцию растворения Hanson SR8Plus и (3) ВЭЖХ систему для автоматического выполнения тестов на растворимость Waters Alliance 2695D.

Продолжительность исследования составляла примерно 2,5 ч. Протокол исследования приведен ниже в табл. 13.

Таблица 13. Протокол исследования растворимости с pH-разведением

<b>Условия растворения</b>			
1. 200 мл сосуд для растворения Hanson.			
2. Аппарат 1 с корзинкой по Фармакопее США (10 меш) Hanson.			
3. Среда: искусственный кишечный сок натошак (FaSSiF) и баня с температурой 37°C.			
4. 200 об/мин.			
<b>Первоначальные операции</b>			
1. Положить таблетку в сухую корзинку сосуда.			
2. Включить вращение вала.			
3. Модуль переноса перекачивает по 30 мл 0,01 Н HCl в каждый сосуд.			
4. Каждый сосуд выдерживается в условиях кислой среды в течение 30 минут.			
5. Затем модуль переноса перекачивает по 30 мл 2X FaSSiF в каждый сосуд.			
6. Каждый сосуд выдерживается в новых условиях FaSSiF в течение 30 минут.			
<b>Операции отбора образцов</b>			
1. Система Waters промывает переходную линию (4 x 2 мл) при каждом отборе и возвращает образец обратно через мембранный фильтр в качестве промывки фильтра.			
2. Затем система Waters собирает/фильтрует 2 мл из каждого сосуда для растворения, переносит по 200 мкл образца из каждого сосуда в каждый определенный момент времени в отдельные пробирки для полного ЖХ-извлечения. Оставшийся образец возвращается обратно через мембранный фильтр в свой сосуд для растворения.			
3. ЖХ-анализ начинается непосредственно после первого отбора.			
4. Модуль переноса добавляет по 10 мл 1X FaSSiF в каждый сосуд.			
5. Каждый сосуд выдерживается в новых условиях FaSSiF в течение 20 минут.			
6. Отбор образцов повторяется (этап 1) на протяжении всего исследования.			
Моменты времени начинают отсчитывать после добавления 2X FaSSiF, которому предшествовало выдерживание в 0,01 Н HCl в течение 30 минут. Моменты времени отбора образцов являются следующими: t=0, 20, 40, 60, 100, 140, 180, 300 минут.			

Профили: "концентрация лекарственного средства – время", измеренные для Препарата R-1 и Препарата Т-3, показаны на фиг. 10. На фиг. 10 верхняя линия соответствует Препарату Т-3, а нижняя линия соответствует Препарату R-1. Профиль "концентрация лекарственного средства – время" для Препарата Т-3 показывает стабильную концентрацию лекарственного средства в течение всего эксперимента, в то время как профиль концентрации лекарственного средства - время для Препарата R-1 показывает меньшую концентрацию лекарственного средства, которая продолжает снижаться в течение эксперимента.

Пример 6. Двухфазное растворение *in vitro* и исследования на собаках *in vivo* (Препараты Т-3, Т-4 и Т-5)

Три препарата, описанные ниже в табл. 14, оценивали в исследовании двухфазного растворения *in vitro*, а также в исследовании на собаках *in vivo*. Препарат Т-4 и Препарат Т-5 были идентичными Препарату Т-3, за исключением того, что в них Kollidon VA64 был заменен в эквивалентном массовом проценте на ПВП К30 и ГПМЦ-Е5 соответственно.

Таблица 14. Препараты Т-3, Т-4 и Т-5

Препараты	Препарат Т-3	Препарат Т-4	Препарат Т-5
Моногидрат мононатриевой соли Соединения А <sup>a</sup>	250 мг	250 мг	250 мг
Компонент	масс. %		
Моногидрат мононатриевой соли Соединения А <sup>a</sup>	40,0	40,0	40,0

Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	15,5	15,5	15,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	15,3	15,3	15,3
Лактоза моногидрат, FastFlo (#316)	7,0	7,0	7,0
Kollidon VA64	15,0	–	–
ПВП К30	–	15,0	–
ГПМЦ-Е5	–	–	15,0
Кроскармеллоза натрия	5,0	5,0	5,0
Коллоидный диоксид кремния	0,6	0,6	0,6
Стеарат магния	1,6	1,6	1,6
Всего	100,0	100,0	100,0

<sup>a</sup>Разовая доза и мас.% на основе количества эквивалента свободной кислоты Соединения А.

#### А. Исследование двухфазного растворения in vitro

Исследование двухфазного растворения in vitro Препаратов Т-3, Т-4 и Т-5 проводили, чтобы оценить влияние различных полимеров на пероральное воздействие Соединения А. Протокол исследования был аналогичен протоколу исследования двухфазного растворения, ранее описанному в примере 2. Профили двухфазного растворения in vitro трех препаратов показаны на фиг. 11. На фиг. 11 верхняя линия соответствует Препарату Т-3, средняя линия соответствует Препарату Т-5, и нижняя линия соответствует Препарату Т-4. Эти данные показывают, что Препараты Т-4 и Т-5 имеют более низкую концентрацию лекарственного средства в фазе октанола в двухчасовой точке по сравнению с Препаратом Т-3.

#### В. Исследование на собаках in vivo

Исследование in vivo на собаках Препаратов Т-3, Т-4 и Т-5 проводили, чтобы оценить влияние различных полимеров на концентрацию Соединения А в плазме крови.

Исследования проводили, используя последовательную схему эксперимента, в одной группе, состоящей из шести собак породы бигль. Собак не кормили с вечера перед днем введения дозы. Приблизительно за 30 мин до введения лекарственного средства каждой собаке подкожно вводили гистамин в количестве 100 мкг/кг. Собаки получали дозу 250 мг каждого препарата в течение пяти периодов введения препарата. Каждую таблетку вводили перорально, сопровождая 15 мл воды. Перерыв между периодами введения препарата составлял по меньшей мере одну неделю. Образцы крови для анализа плазмы брали у каждой собаки через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15 и 24 ч после введения препарата. Концентрации Соединения А в плазме крови определяли при помощи ВЭЖХ-МС/МС.

В табл. 15 представлены фармакокинетические данные этого исследования. У собак 1 и 3 была отмечена пенистая рвота через 0,5 ч после введения Препарата Т-5. На фиг. 12 приведены кривые средняя концентрация в плазме - время для этих трех препаратов.

Эти данные показывают, что сопоставимое воздействие Соединения А было достигнуто с использованием трех различных полимеров (Kollidon VA64, ПВП К30 и ГПМЦ-Е5) в количестве 15 мас.% и свидетельствуют о том, что эти три препарата обладают свойствами немедленного высвобождения и всасывания.

Таблица 15. In vivo данные собак

Собака	Препарат Т-3			Препарат Т-4			Препарат Т-5		
	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	ППК <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	ППК <sub>0-t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	ППК <sub>0-t</sub>
1	9,96	3,0	159	9,14	6,0	158	13,6	6,0	236
2	6,72	3,0	108	6,69	3,0	115	7,86	4,0	132
3	6,87	9,0	90,5	15,0	4,0	94,8	3,71	6,0	58,7
4	4,85	4,0	73,4	6,25	3,0	86,4	4,80	3,0	70,3
5	11,1	2,0	115	14,1	6,0	211	14,0	3,0	225
6	<u>9,06</u>	<u>2,0</u>	<u>106</u>	<u>7,08</u>	<u>3,0</u>	<u>119</u>	<u>6,76</u>	<u>4,0</u>	<u>99,3</u>
Среднее	8,09	3,8	109	9,71	4,2	131	8,46	4,3	137

<sup>o</sup>Средняя гармоническая; C<sub>max</sub> [мкг/мл]; T<sub>max</sub>[ч]; ППК<sub>0-t</sub> [мкг·ч/мл]; M13-1495

#### Пример 7. Таблетка, покрытая энтеросолюбильной оболочкой

Таблетку, покрытую энтеросолюбильной оболочкой, аналогичную по составу Препарату Т-3, получали путем покрытия таблетки Препарата Т-3, описанного в табл.8, полимерным материалом Colorcon's Acryl-EZE White. Конкретный состав таблетки, покрытой энтеросолюбильной оболочкой, приведен ниже

в табл. 16.

Таблица 16. Таблетка, покрытая энтеросолюбильной оболочкой (250 мг)

Компонент	Количество
Моногидрат моонатриевой соли Соединения А	270,26 <sup>а</sup>
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	104,72
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	103,04
Лактоза моногидрат, FastFlo (#316)	47,30
Kollidon VA64	101,35
Кроскармеллоза натрия	33,78
Коллоидный диоксид кремния	4,05
Стеарат магния	11,15
Opadry II бежевый (Пленочная оболочка)	21,00
Масса таблетки	696,7
Энтеросолюбильная оболочка	
Acryl-EZE White 93018509 (Colorcon)	60,60
Очищенная вода (технологическая добавка)	н.д. <sup>б</sup>
Масса таблетки, покрытой энтеросолюбильной оболочкой	757,3

<sup>а</sup>Эквивалент 250 мг Соединения А (свободная кислота)<sup>б</sup>Вода удаляется в процессе изготовления

Таблетку, покрытую энтеросолюбильной оболочкой, изучали в исследовании растворимости *in vitro* и установили, что высвобождение Соединения А в 0,1 Н соляной кислоте отсутствует в течение 120 мин, и более 90% Соединения А высвобождается в буфере с pH 6,8 в течение 30 мин. Таблетку, покрытую энтеросолюбильной оболочкой, также оценивали в исследовании *in vivo*, чтобы определить изменение и/или замедление, обусловленные энтеросолюбильной оболочкой высвобождения Соединения А по сравнению с соответствующей таблеткой без энтеросолюбильной оболочки.  $T_{max}$  таблетки, покрытой энтеросолюбильной оболочкой, было задержано по сравнению с таблеткой Препарата Т-3, но значения  $C_{max}$  и ППК<sub>24</sub> этих таблеток были сопоставимы.

Пример 8. Исследования ингибирования осаждения

Исследования ингибирования кристаллизации *in vitro*, включающие в себя Соединения А и несколько различных ингибиторов, проводили с целью оценить свойства кристаллизации Соединения А. Как правило, считается, что кристаллизация из метастабильной системы (такой как соль или аморфное твердое вещество) регулируется двумя механизмами Alonzo, David E., et al., "Understanding the Behavior of Amorphous Pharmaceutical Systems during Dissolution" *Pharmaceutical Research*, vol. 27, No. 4, 608-618, April 2010. Один механизм представляет собой матричную кристаллизацию, при которой зарождение и рост кристаллов происходит на поверхности твердого вещества до того, как лекарственное средство получает возможность высвободиться в основную среду. Второй механизм представляет собой раствор-опосредованную кристаллизацию, при которой молекулы (т.е. соль Соединения А) сначала растворяются, достигая состояния перенасыщения, которое затем запускает кристаллизацию стабильной формы (т.е. формы свободной кислоты Соединения А), что приводит к снятию перенасыщения. Оба механизма потенциально могут свести на нет преимущество растворения соли перед соответствующей свободной кислотой. В ситуациях, когда такая кристаллизация представляет собой потенциальную проблему, ингибирование одного или обоих этих путей кристаллизации может улучшить растворение соли.

А. Исследование кристаллизации на основе твердого вещества (матричная кристаллизация)

Несколько полимеров (Kollidon VA64, ПВП K30, ГПМЦ Е5, ГПЦ SL, Eudragit L-100, ГПЦ SL, Solu-Plus, Lutrol F127 и Kollicoat IR) оценивали по их эффективности ингибирования или замедления выпадения в осадок свободной кислоты Соединения А по механизму с участием твердого вещества. В этом исследовании следующие растворы полимер/буфер получали путем предварительного растворения полимера в натрий-фосфатном буфере с pH 6,8 (50 мМ фосфата с ионной силой, доведенной до 0,155М хлоридом натрия): 0% (контроль), 0,05, 0,1 и 0,2% (масса полимера/объем буфера). Затем моногидрат моонатриевой соли Соединения А суспендировали в каждом растворе полимер/буфер в четырех различных соотношениях твердое вещество-жидкость (40/1, 20/1, 10/1 и 1/1 мг/мл). Суспензии перемешивали при температуре окружающей среды до хорошо перемешанного состояния и затем хранили при температуре окружающей среды в течение периода времени до восьми дней. Твердую фазу в каждой суспензии определяли при помощи порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) в День 1 и День 8 там, где указано в табл.17. Результаты приведены ниже в табл. 17.

Таблица 17

Среда	Отношение Твердое в-во/Жидкость (мг твердого в-ва/мл буфера)	Свободная кислота, определенная ПРД	
		День 1	День 8
0,05% Kollidon VA64	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
	1/1	Нет	Нет
0,1% Kollidon VA64	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
0,2% Kollidon VA64	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
0,05% ПВП К30	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
	1/1	Нет	Нет
0,1% ПВП К30	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
0,2% ПВП К30	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
0,05% ГПМЦ Е5	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
	1/1	Нет	Нет
0,1% ГПМЦ Е5	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
0,2% ГПМЦ Е5	20/1	Нет	Нет
	10/1	Нет	Нет
0,05% Eudragit L-100	40/1	Нет	Нет
	1/1	Нет	Нет
0,2% Eudragit L-100	40/1	Нет	Нет
	1/1	Нет	Нет
0,05% ГПЦ SL	40/1	Нет	
	1/1	Нет	
0,2% ГПЦ SL	40/1	Нет	
	1/1	Нет	
0,05% SoluPlus	40/1	Нет	
	1/1	Нет	
0,2% SoluPlus	40/1	Нет	
	1/1	Нет	
0,05% Lutrol F127	40/1	Да	
	1/1	Да	
0,2% Lutrol F127	40/1	Да	
	1/1	Да	
0,05% Kollicoat IR	40/1	Да	
	1/1	Да	
0,2% Kollicoat IR	40/1	Да	
	1/1	Да	
Буфер pH 6,8 (Контроль)	40/1	Да	
	20/1	Да	
	10/1	Да	
	1/1	Да	

Тестируемые полимеры Kollidon VA64, ПВП К30, ГПМЦ Е5, ГПЦ SL, Eudragit L-100 и SoluPlus уменьшали осаждение свободной кислоты Соединения А в водной среде в течение восьми дней при всех использованных в эксперименте соотношениях твердое вещество-жидкость. Однако тестируемые полимеры Lutrol F127 и Kollicoat IR не уменьшали осаждение свободной кислоты Соединения А в водной среде.

#### В. Исследование раствор-опосредованной кристаллизации

Несколько полимеров (Kollidon VA64, ГПМЦ Е5, ГПМЦ КЗ ПВП К30 и Витамин Е ТПГС) оценивали по их эффективности ингибирования или замедления выпадения в осадок свободной кислоты Соединения А по раствор-опосредованному механизму. Примерно 0,05 мл высококонцентрированного раствора моногидрата моновитаминной соли Соединения А, растворенного в диметилсульфоксиде (16 мг/л в расчете на массу эквивалента свободной кислоты), добавляли в 10 мл натрий-фосфатного буфера с pH 6,8 (50 mM фосфата с ионной силой, доведенной до 0,155M хлоридом натрия), содержащего один из полимеров в одной из трех различных концентраций (0% (контроль), 0,001, 0,01 и 0,1% (масса полимера/объем буфера %)), для получения перенасыщенного раствора Соединения А (примерно 80 мкг/мл в расчете на массу эквивалента свободной кислоты). Этот перенасыщенный раствор непрерывно перемешивали при 300 об/мин при температуре окружающей среды (примерно 26°C), и концентрацию раствора измеряли в течение 30 минут при помощи погружного детектора ультрафиолетового и видимого диапазонов, установленного на месте измерения ( $\mu$ DISS Profiler™, pION Inc, Woburn, MA01801, USA), используя внешний стандарт.

Полученные профили концентрация-время для Соединения А в системе полимер/буфер с концентрацией полимера 0,001, 0,01 и 0,1% приведены на фиг. с 13-A по 13-F для контроля (без полимера), Kollidon VA64, ГПМЦ Е5, ГПМЦ КЗ ПВП К30 и Витамина Е ТПГС, соответственно. На фиг. с 13-A по 13-F верхняя линия соответствует 0,1% полимера, средняя линия соответствует 0,01% полимера, и нижняя линия соответствует 0,001% полимера. При отсутствии полимера (контроль) концентрация Соединения А в растворе быстро уменьшается от примерно 80 до примерно 20 мкг/мл (фиг. 13-A). Однако, когда полимер присутствовал, осаждение Соединения А задерживалось до 30 мин. В частности, более 75% от начальной перенасыщенной концентрации эффективно поддерживалось при концентрации полимера 0,1% (фиг. с 13-B по 13-F).

#### Пример 9. Получение моногидрата моновитаминной соли Соединения А

В Международной заявке WO 2009/039134, опубликованной 26 марта 2009 г., описано получение моновитаминной соли Соединения А кристаллической структуры В на стр. 67 в абзаце [328] опубликованной заявки.

#### Пример 10. Получение Препарата Т-3

Таблетки Препарата Т-3 получали, как показано на технологической схеме процесса производства на фиг. 14. Моногидрат моновитаминной соли Соединения А и все вспомогательные вещества, кроме стеарата магния, смешивали друг с другом для получения первой смеси. Первую смесь смешивали с частью стеарата магния для получения второй смеси. Вторую смесь уплотняли при помощи роликового пресса, и полученные ленты измельчали, пропуская их через сито с размером ячеек 1,25 мм, объединенное со звездообразным ротором, со скоростью 50 об/мин. Затем к полученным гранулам добавляли оставшуюся часть скользящего вещества стеарат магния и прессовали в таблетки при помощи роторного таблеточного пресса. Прессованные таблетки покрывали Opadry II бежевый.

#### Пример 11. Производственная технологичность

Таблетуемость препаратов оценивали путем измерения прочности таблеток на разрыв. Из препарата с лучшей таблетуемостью получают более крепкие таблетки с большей прочностью на разрыв. Как правило, чтобы предотвратить разламывание или растрескивание таблеток при процессах покрытия, послепроизводственной обработки, упаковки, транспортировки таблеток необходима более высокая прочность таблеток на разрыв. Прочность таблеток на разрыв рассчитывали на основе твердости таблетки, толщины таблетки и геометрических размеров пресс-инструмента. Прессование таблеток проводили с использованием или таблеточного пресса Piccola или таблеточного пресса Korsch. Характеристику плотности таблетки получали при помощи аппарата Presster (Metropolitan Computing Corporation). Разрушающее таблетку усилие определяли с помощью прибора для измерения твердости Vankel. Прочность таблетки на разрыв рассчитывали на основе твердости таблетки и объема таблетки.

Из препаратов, содержащих 5-25% усилителя биодоступности, были получены таблетки, имеющие улучшенную прочность на разрыв, по сравнению с препаратом без усилителя биодоступности.

Фракцию твердых частиц спрессованных лент измеряли при помощи прибора для определения кажущейся плотности (GeoPyc 1360). Истинную плотность гранул измеряли при помощи гелиевого пикнометра (AccuPyc 1330).

Сыпучесть гранул препарата оценивали при помощи теста на сдвиг в ячейке кольцевого прибора для определения силы сдвига. Также определяли % относительного стандартного отклонения массы таблеток во время прессования таблеток в лабораторном масштабе или в масштабе пилотного производства для всех препаратов, перечисленных в табл. 10 и 11. Препараты, содержащие усилители биодоступности, обладали улучшенной сыпучестью по сравнению с препаратом без усилителя биодоступности.

Кроме того, физическую стабильность покрытых Opadry таблеток препарата 10 и покрытых Kollicoat IR таблеток препаратов 3 и 7 натриевой соли Соединения А, полученных путем вальцевания, оценивали при помощи аналитического исследования и визуального наблюдения. Репрезентативное исследование стабильности покрытых таблеток препарата 10 (упакованных в сосуд из ПНД и блистер) показало, что таблетки оставались химически и физически стабильными после хранения в течение 3 месяцев при температуре 40°C относительной влажности 75% и температуре 25°C относительной влажности 60%. Кроме того, покрытые таблетки препаратов 3, 7 и 10 хранились при температуре 40°C и относительной влажности 75% в открытой миске в течение 2-4 недель и оставались физически и химически стабильными.

#### Эквиваленты

Специалистам в данной области техники будет очевидно, или они смогут определить при помощи всего лишь рутинных экспериментов много эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных здесь. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамид (Соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 200 до примерно 300 мг в расчете на массу эквивалента свободной кислоты; и повышающий биодоступность агент, который представляет собой соповидон, в количестве от примерно 5 до примерно 25 мас.% фармацевтической композиции.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой массовое отношение повышающего биодоступность агента к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от примерно 4:1 до примерно 1:8.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая соль Соединения А, которая представляет собой натриевую соль или моногидрат моноватриевой соли кристаллической формы В.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, представляющая собой таблетку, которая при приеме в виде однократной дозы группой людей имеет среднее значение  $ППК_{24}$ , которое составляет по меньшей мере примерно 5000 нг·ч/мл, и среднее значение  $C_{max}$ , которое составляет менее примерно 1200 нг/мл для этой группы людей.

5. Способ лечения гепатита С у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где данный способ включает в себя введение субъекту фармацевтической композиции по п.1.

6. Способ повышения биодоступности N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамида (Соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли у субъекта, включающий в себя

получение фармацевтической композиции по п.1 и

введение упомянутой выше фармацевтической композиции субъекту, где биодоступность повышается на от по меньшей мере 10 до по меньшей мере 30% по сравнению с аналогичной фармацевтической композицией, которая не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров.

7. Способ уменьшения количества N-(6-(3-трет-бутил-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-2-метоксифенил)нафталин-2-ил)метансульфонамида (Соединение А) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции, необходимого для достижения у субъекта практически такой же биодоступности Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли у субъекта, включающий в себя

получение фармацевтической композиции по п.1 и

введение упомянутой выше фармацевтической композиции субъекту, где количество Соединения А или его соли, необходимое для достижения биодоступности указанной фармацевтической композиции, уменьшается на от по меньшей мере 20 до по меньшей мере 30% по сравнению с аналогичной фармацевтической композицией, которая не содержит стабилизирующий полимер или комбинацию стабилизирующих полимеров.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой массовое отношение повышающего биодоступность агента к Соединению А или его соли в расчете на массу эквивалента свободной кислоты составляет от 1:1 до 1:3,5.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой соповидон присутствует в количестве от 10 до 25 мас.% фармацевтической композиции.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой соповидон присутствует в количестве от 10 до 20 мас.% фармацевтической композиции.

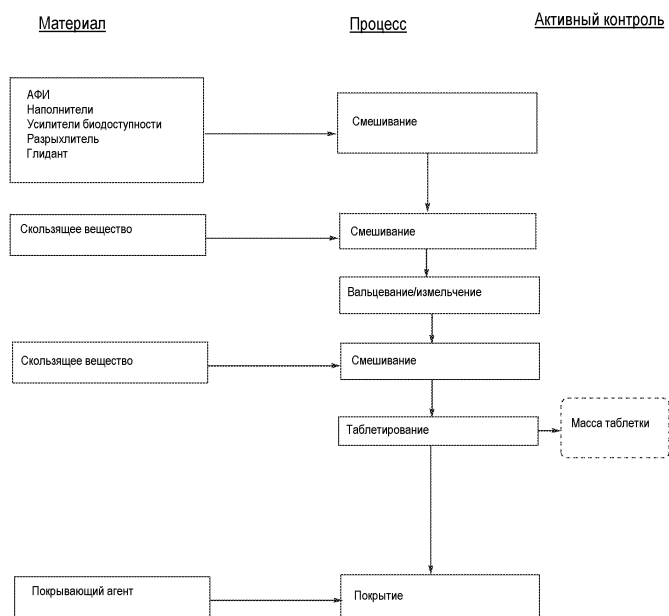
11. Фармацевтическая композиция по п.1, представляющая собой таблетку, и в которой соповидон присутствует в виде внутригранулярного компонента.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, где растворимость Соединения А, или его фармацевтиче-

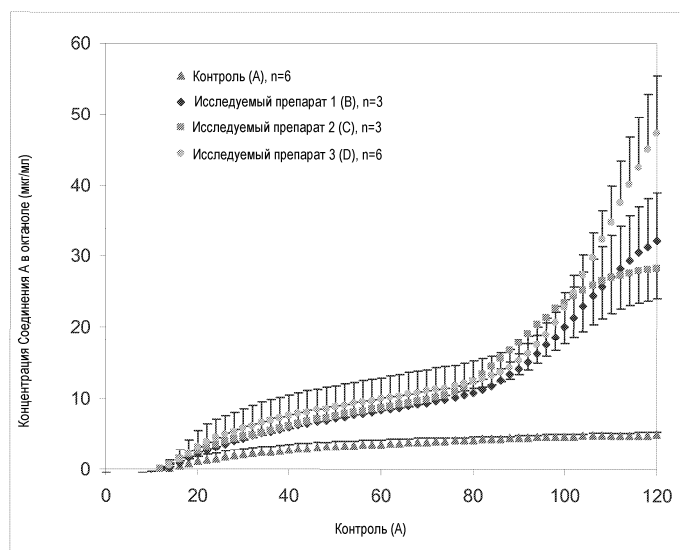


ски приемлемой соли, измеренная двухфазным тестом на растворение, составляет по меньшей мере 20 мкг/мл через 100 мин.

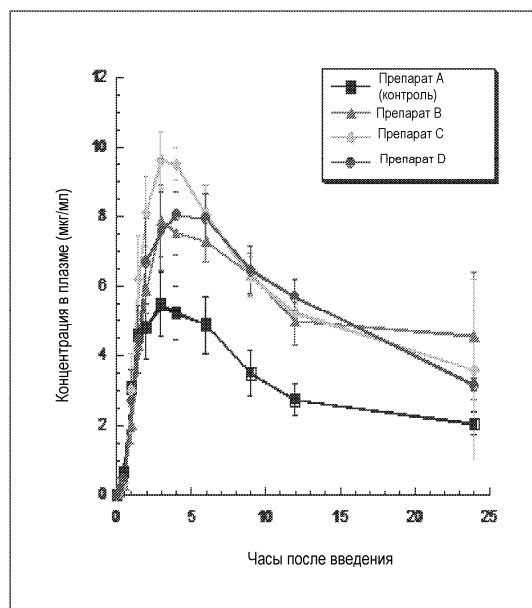
13. Фармацевтическая композиция по п.1, где растворимость Соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, измеренная двухфазным тестом на растворение, составляет по меньшей мере 30 мкг/мл через 100 мин.



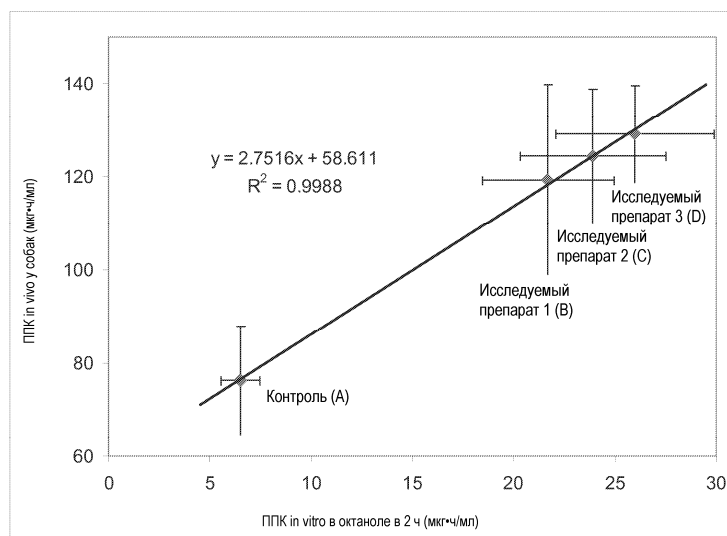
Фиг. 1



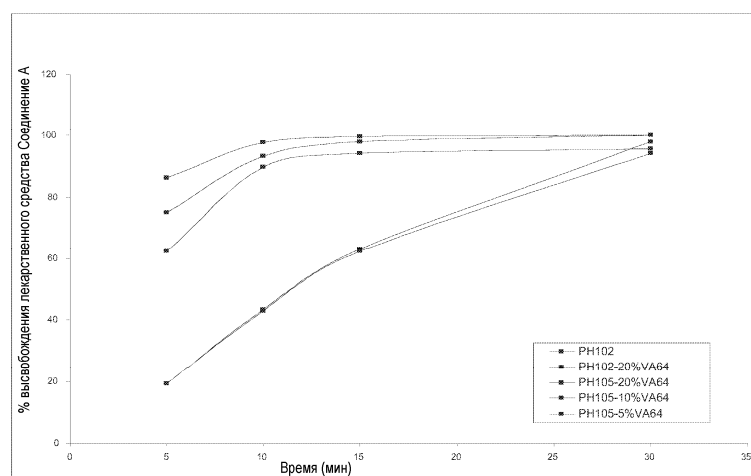
Фиг. 2



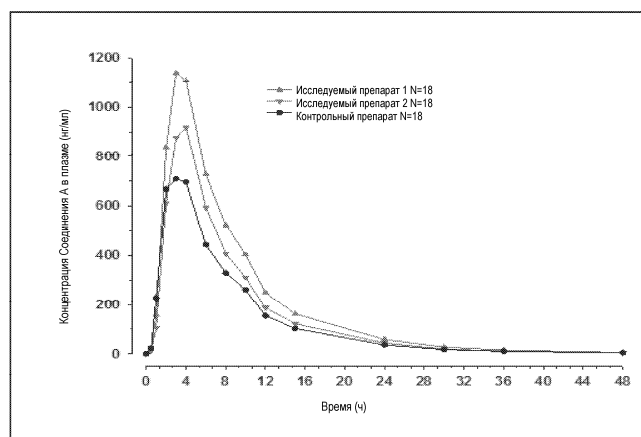
Фиг. 3



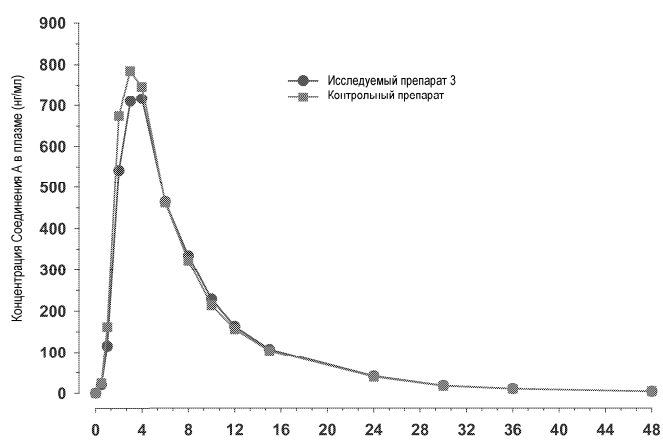
Фиг. 4



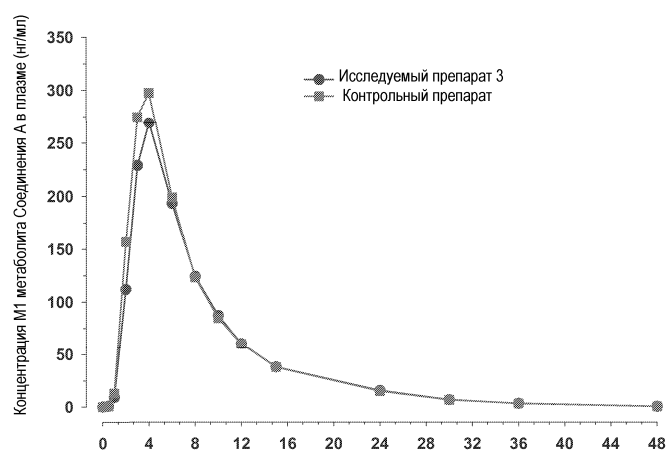
Фиг. 5



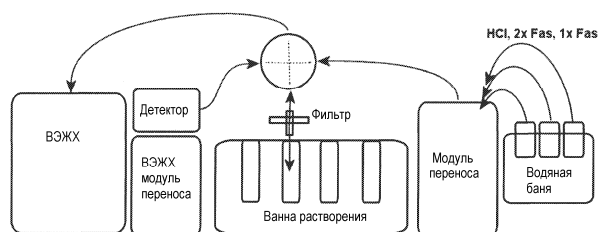
Фиг. 6



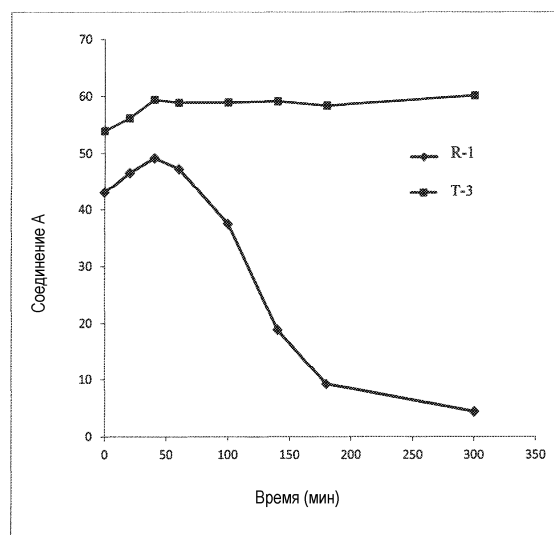
Фиг. 7



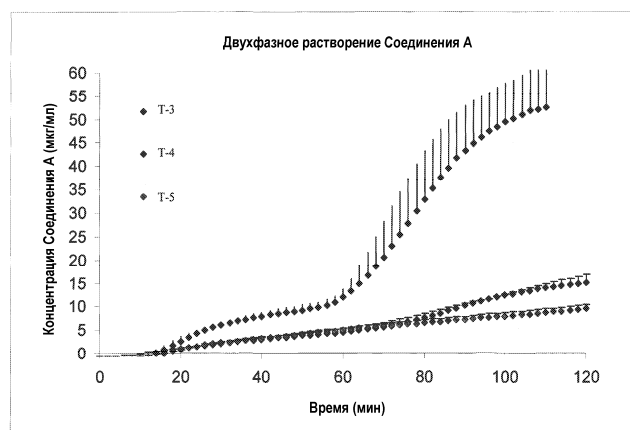
Фиг. 8



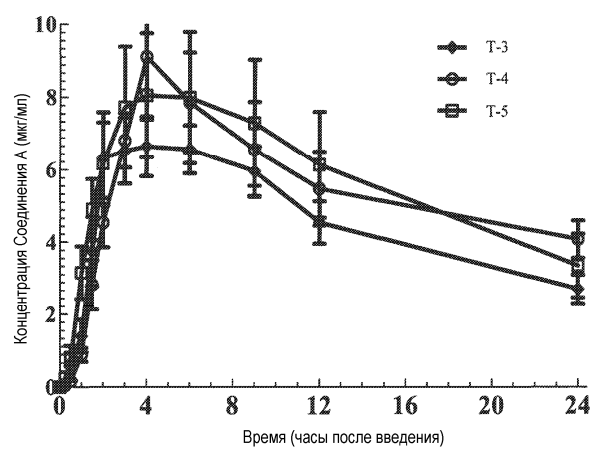
Фиг. 9



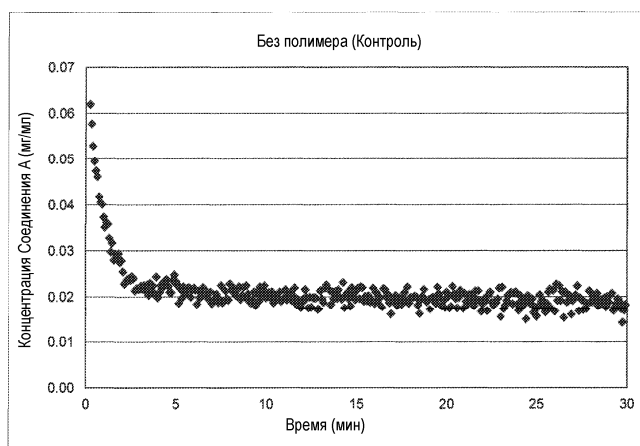
Фиг. 10



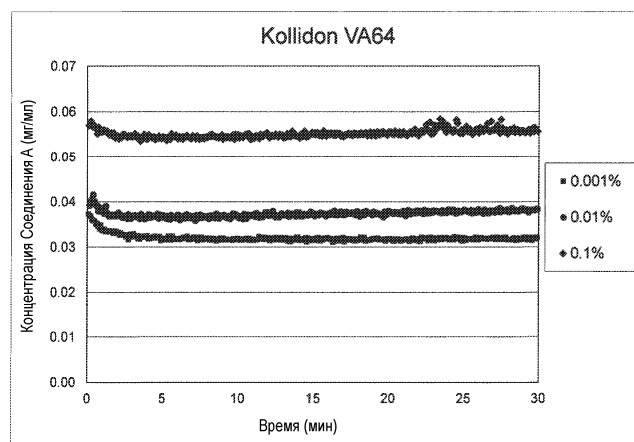
Фиг. 11



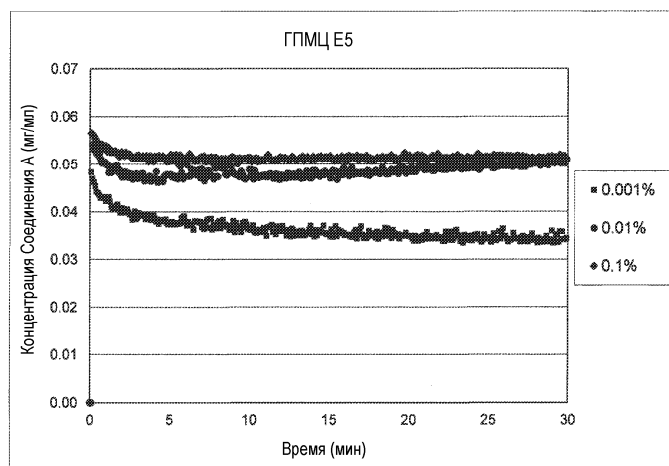
Фиг. 12



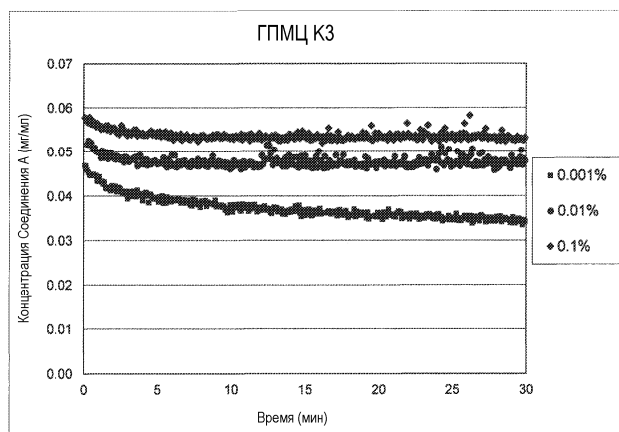
Фиг. 13А



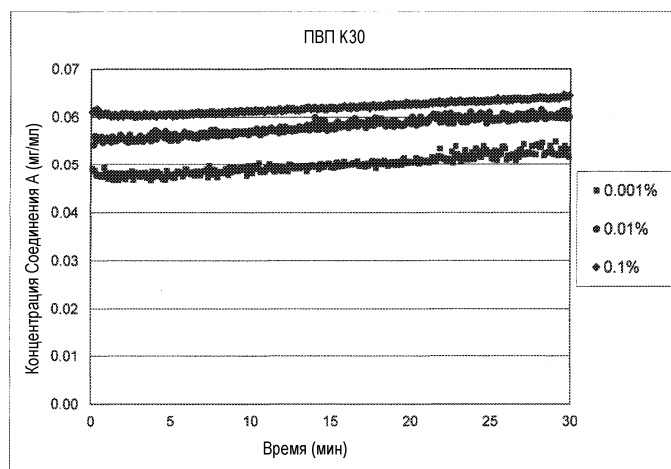
Фиг. 13В



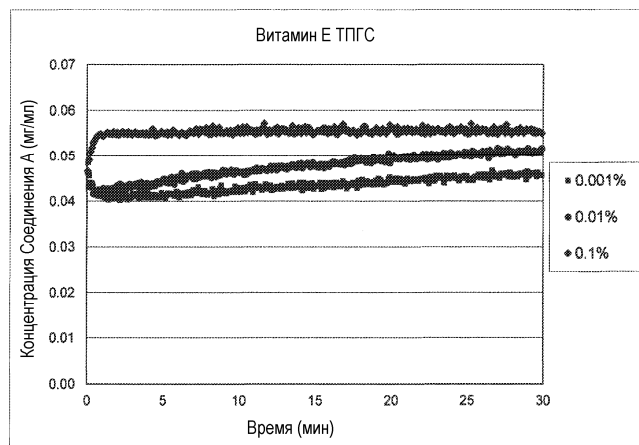
Фиг. 13С



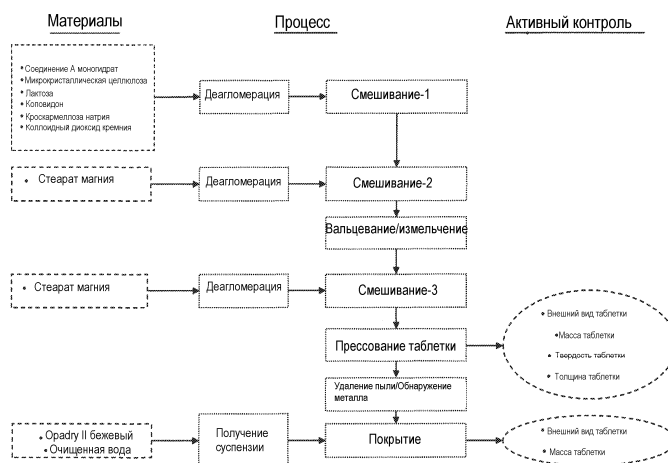
Фиг. 13D



Фиг. 13E



Фиг. 13F



Фиг. 14

