

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup> 2011 139 180<sup>(13)</sup> A

(51) МПК  
A61K 31/4709 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2011139180/15, 26.02.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
27.02.2009 US 61/156,414;  
02.11.2009 US 61/257,367

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2013 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 27.09.2011

(86) Заявка РСТ:  
US 2010/025611 (26.02.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/099458 (02.09.2010)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,  
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

Ф.ХОФФМАНН.ЛЯ РОШ ЛТД (CH),  
РОШЕ ПАЛО-АЛЬТО ЛЛК (US),  
ФАРМАССЕТ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ПОРТЕР Стивен Б. (US),  
БРДФОРД Уильямсон Циглер (US),  
СМИТ Патрик Ф. (US),  
ЙЕТЦЕР Эллен С. (US),  
ДЕ-ЛА-РОСА Абель (US),  
РОДЖЕРС Майкл Д. (US),  
САЙМОНДЗ Уильям Т. (US)

A

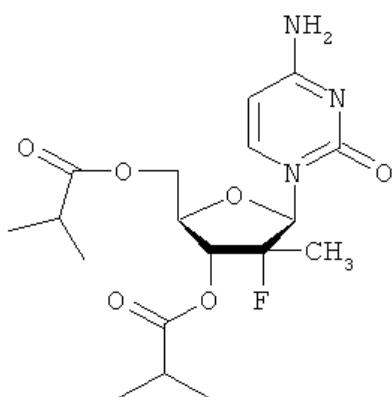
R U 2 0 1 1 3 9 1 8 0

R U 2 0 1 1 3 9 1 8 0

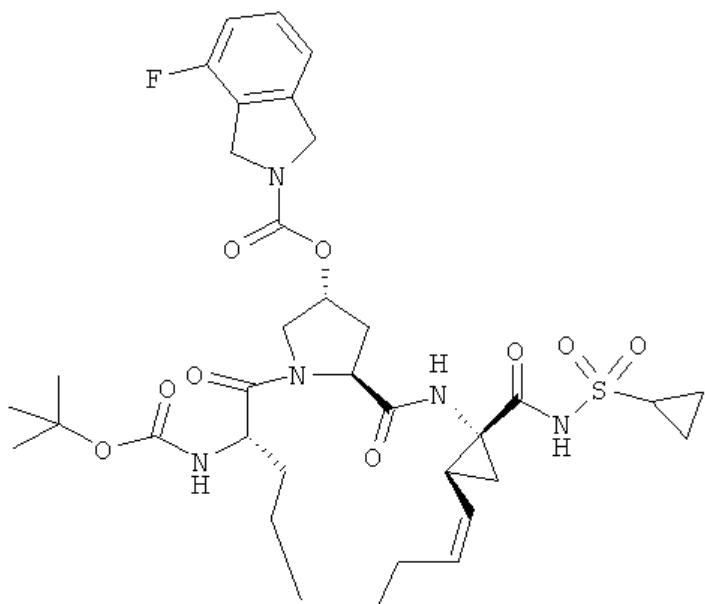
(54) КОМБИНАЦИЯ НУКЛЕОЗИДНОГО ИНГИБИТОРА ПОЛИМЕРАЗЫ И  
МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕАЗЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ГЕПАТИТА С, ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И НАРУШЕННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ФУНКЦИИ

(57) Формула изобретения

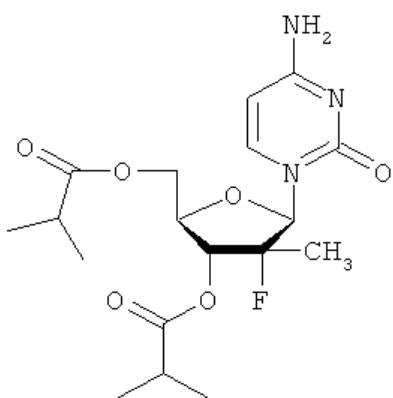
1. Композиция, содержащая первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, где первое соединение представляет собой



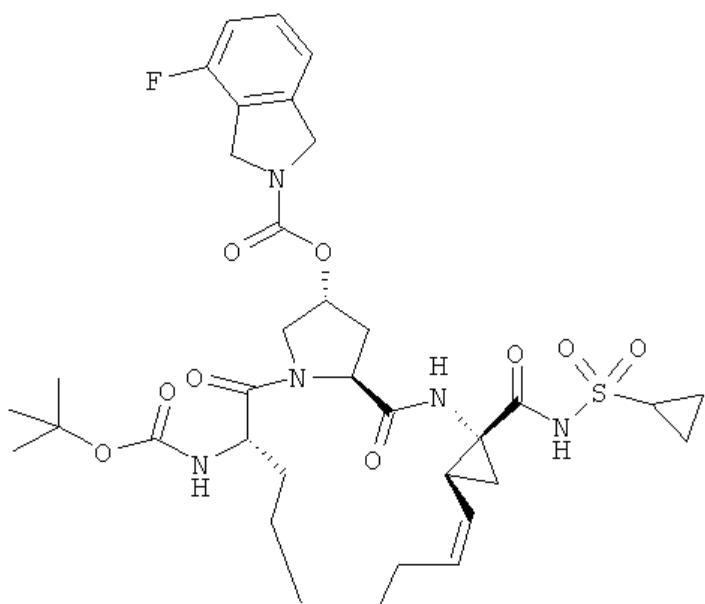
и второе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, где второе соединение представляет собой



2. Композиция, состоящая практически из первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где первое соединение представляет собой



и второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где второе соединение представляет собой



3. Композиция по п.1 или 2, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

4. Композиция по п.1 или 2, где композиция содержит первое соединение или его

фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 9000 до примерно 50 мг, или

в количестве от примерно 5000 до примерно 150 мг, или  
в количестве от примерно 2000 до примерно 300 мг, или  
в количестве от примерно 1000 до примерно 450 мг, или  
в количестве от примерно 1000 до примерно 500 мг.

5. Композиция по п.1 или 2, где композиция содержит второе соединение или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 2000 до примерно 2 мг или

в количестве от примерно 1600 до примерно 25 мг, или  
в количестве от примерно 500 до примерно 50 мг, или  
в количестве от примерно 200 до примерно 100 мг.

6. Композиция по п.1 или 2, где композиция содержит первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль в общем количестве, составляющем от примерно 1 до примерно 99 мас.%, или

от примерно 5 до примерно 90 мас.%, или  
от примерно 10 до примерно 80 мас.%, или  
от примерно 20 до примерно 70 мас.%, или  
от примерно 30 до примерно 60 мас.%, или

от примерно 40 до примерно 50 мас.%, в пересчете на сумму общего количества первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и общего количества второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли в композиции.

7. Композиция по п.6, где композиция содержит второе соединение или его фармацевтически приемлемую соль в общем количестве, составляющем от примерно 1 до примерно 99 мас.%, или

от примерно 5 до примерно 90 мас.%, или  
от примерно 10 до примерно 80 мас.%, или  
от примерно 20 до примерно 70 мас.%, или  
от примерно 30 до примерно 60 мас.%, или

от примерно 40 до примерно 50 мас.%, в пересчете на сумму общего количества первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и общего количества второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли в композиции.

8. Композиция по п.1 или 2, где композиция содержит также одно или несколько дополнительных терапевтических средств,

в которой одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут быть выбраны из группы, включающей нуклеозидный аналог, пирфенидон, аналог пирфенидона, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B, антагонист фактора некроза опухоли, тимозин- $\alpha$ , интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ), 3'-азидотимидин, 2',3'-дидезоксиинозин, 2',3'-дидезоксицитидин, 2,3-дидегидро-2',3'-дидезокситимидин, комбивир, абакавир, адефовира дипивоксил, цидофовир, ритонавир, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, интерферон, дополнительный ингибитор NS3-протеазы, ингибитор NS5B-полимеразы и ингибитор NS3-геликазы,

в которой нуклеозидный аналог, если он присутствует, может быть выбран из группы, включающей рибавирин, левовирин, вирамидин, L-нуклеозид и изаторибин,

в которой антагонист фактора некроза опухоли, если он присутствует, может быть выбран из группы, включающей этанерцепт, ифликсимаб и адалимумаб,

в которой тимозин- $\alpha$ , если он присутствует, может содержаться в количестве, составляющем от примерно 1,0 до примерно 1,6 мг,

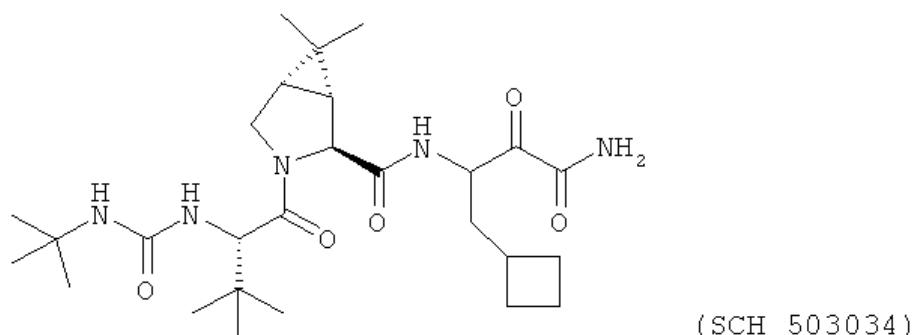
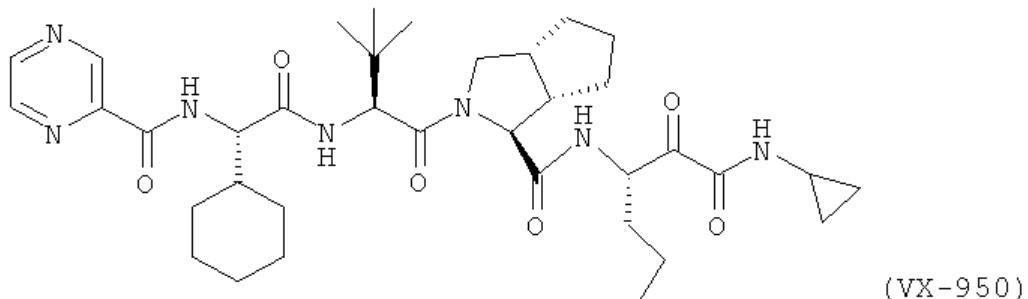
в которой IFN- $\gamma$ , если он присутствует, может содержаться в количестве, составляющем от примерно 10 до примерно 300 мкг,

в которой IFN- $\alpha$ , если он присутствует, представляет собой монопэгилированный (30 кДа, линейный) консенсусный IFN- $\alpha$

или может быть выбран из группы, включающей конъюгат имеющего молекулярную массу 40 кДа разветвленного монометокси-ПЭГ и интерферона  $\alpha$ -2b и конъюгат имеющего молекулярную массу 12 кДа монометокси-ПЭГ и интерферона  $\alpha$ -2b

или может представлять собой консенсусный IFN- $\alpha$ , INFERGEN,

и также, в которой дополнительный ингибитор NS3-протеазы, если он присутствует, может быть выбран из группы, включающей

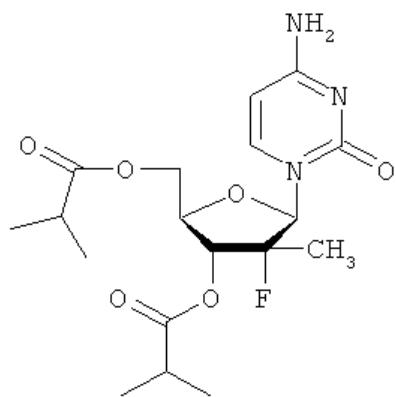


9. Композиция по п.1 или 2, где композиция не содержит рибавирина и/или композиция не содержит интерферона, который представляет собой пэгилированный интерферон.

10. Композиция по п.1 для применения для облегчения или лечения болезненного состояния, где болезненное состояние выбрано из группы, включающей вызываемую вирусом гепатита С инфекцию, фиброз печени и нарушенную печеночную функцию.

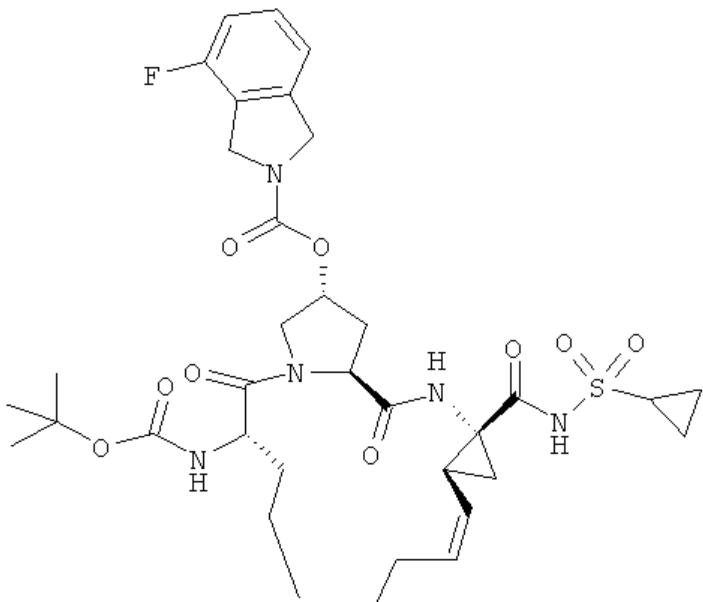
11. Композиция по п.2 для применения для облегчения или лечения болезненного состояния, где болезненное состояние выбрано из группы, включающей вызываемую вирусом гепатита С инфекцию, фиброз печени и нарушенную печеночную функцию.

12. Первое и второе соединение для применения для облегчения или лечения болезненного состояния, где болезненное состояние выбрано из группы, включающей вызываемую вирусом гепатита С инфекцию, фиброз печени и нарушенную печеночную функцию, и применение заключается в том, что вводят в терапевтически эффективном количестве первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, где первое соединение представляет собой



R U 2 0 1 1 1 3 9 1 8 0 A

и в терапевтически эффективном количестве второе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, где второе соединение представляет собой



13. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве дополнительный нуклеозидный аналог, который может быть выбран из группы, включающей рибавирин, левовирин, вирамидин, L-нуклеозид и изаторибин.

14. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве пирфенидон или аналог пирфенидона.

15. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B.

16. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве антагонист фактора некроза опухоли, выбранный из группы, включающей этанерцепт, ифликсимаб и адалимумаб.

17. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве тимозин- $\alpha$ , который может быть применен в количестве, составляющем от примерно 1,0 до примерно 1,6 мг.

18. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), который может быть введен подкожно в количестве, составляющем от примерно 10 до примерно 300 мкг.

19. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ), где

IFN- $\alpha$  может представлять собой монопэгилированный (30 кДа, линейный) консенсусный IFN- $\alpha$ , для которого интервал между введениями доз составляет каждый раз от 8 дней до 14 дней; или

IFN- $\alpha$  может представлять собой монопэгилированный (30 кДа, линейный) консенсусный IFN- $\alpha$ , дозы которого вводят каждый раз с интервалом в 7 дней; или

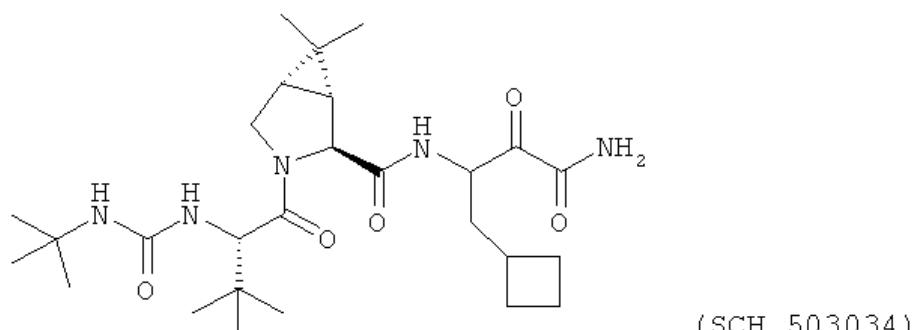
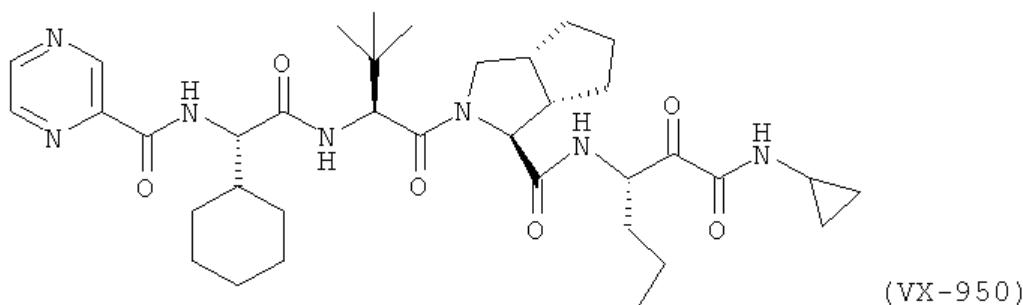
IFN- $\alpha$  может быть выбран из группы, включающей конъюгат имеющего молекулярную массу 40 кДа разветвленного монометокси-ПЭГ и интерферона  $\alpha$ -2b и

конъюгат имеющего молекулярную массу 12 кДа монометокси-ПЭГ и интерферона  $\alpha$ -2b; или

IFN- $\alpha$  может представлять собой консенсусный IFN- $\alpha$ , INFERGEN.

20. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве агент, выбранный из группы, включающей 3'-азидотимидин, 2',3'-дизезоксийинозин, 2',3'-дизезоксицитидин, 2,3-дигидро-2',3'-дизезокситимидин, комбивир, абакавир, адефовира дипивоксил, цидофовир, ритонавир и ингибитор инозинмоноfosфатдегидрогеназы.

21. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят в эффективном количестве интерферон, дополнительный ингибитор NS3-протеазы, ингибитор NS5B-полимеразы или ингибитор NS3-геликазы, и также, где дополнительный ингибитор NS3-протеазы, если он присутствует, может быть выбран из



22. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят пэгилированный интерферон после завершения введения первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение заключается в том, что дополнительно вводят рибавирин после завершения введения первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение не предусматривает применение дополнительного агента.

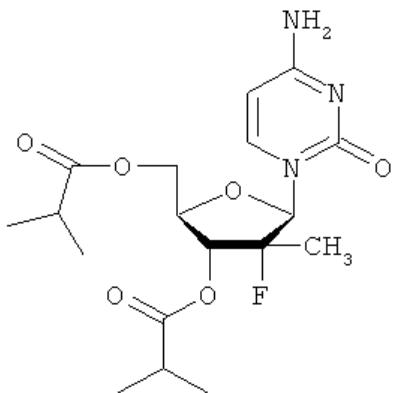
25. Композиция или первое и второе соединение для применения по одному из пп.10-12, где применение не предусматривает применение дополнительного рибавирина или интерферона, который может представлять собой пэгилированный интерферон.

26. Применение композиции по п.1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для облегчения или лечения болезненного состояния у популяции пациентов, где болезненное состояние выбрано из группы, включающей вызываемую вирусом гепатита С инфекцию, фиброз печени и нарушенную печеночную функцию.

27. Применение композиции по п.2 для приготовления лекарственного средства,

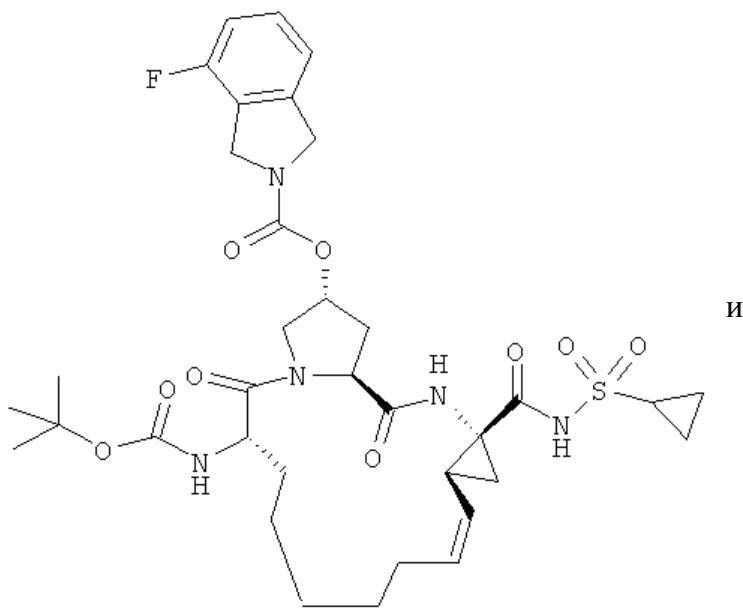
предназначенного для облегчения или лечения болезненного состояния у популяции пациентов, где болезненное состояние выбрано из группы, включающей вызываемую вирусом гепатита С инфекцию, фиброз печени и нарушенную печеночную функцию.

28. Применение первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства для приготовления лекарственного средства, предназначенного для облегчения или лечения болезненного состояния у популяции пациентов; в котором первое соединение представляет собой



в котором первое соединение приготавливают для применения в комбинации с вторым соединением или его фармацевтически приемлемой солью;

в котором второе соединение представляет собой



в котором болезненное состояние выбрано из группы, включающей вызываемую вирусом гепатита С инфекцию, фиброз печени и нарушенную печеночную функцию.

29. Первое и второе соединение для применения по п.12 или применение по одному из пп.26-28, где

первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят до введения второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли; или

первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят после введения второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли; или

первое соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят практически одновременно с вторым соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

30. Первое и второе соединение для применения по п.12 или применение по одному из пп.26-28, где первое соединение или его фармацевтически приемлемая соль и второе соединение или его фармацевтически приемлемая соль входят вместе в состав одной

R U 2 0 1 1 1 3 9 1 8 0 A

лекарственной формы.

31. Первое и второе соединение для применения по п.12 или применение по одному из пп.26-28, где первое соединение или его фармацевтически приемлемая соль и второе соединение или его фармацевтически приемлемая соль входят в состав разных лекарственных форм.

32. Первое и второе соединение для применения по п.12 или применение по одному из пп.26-28, где болезненное состояние представляет собой вызываемую вирусом гепатита С инфекцию.

33. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования, или его приготавливают с целью использования в комбинации с дополнительном нуклеозидным аналогом, взятым в эффективном количестве, в котором дополнительный нуклеозидный аналог может быть выбран из группы, включающей рибавирин, левовирин, вирамидин, L-нуклеозид и изаторибин.

34. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования, или его приготавливают с целью использования в комбинации с пирфенидоном или аналогом пирфенидона, взятым в эффективном количестве.

35. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B, взятым в эффективном количестве.

36. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с антагонистом фактора некроза опухоли, выбранным из группы, включающей этанерцепт, ифликсимаб и адалимумаб.

37. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с тимозином- $\alpha$ , взятым в эффективном количестве, в котором тимозин- $\alpha$  может быть предназначен для использования или его приготавливают с целью использования в количестве, составляющем от примерно 1,0 до примерно 1,6 мг.

38. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с интерфероном-гамма (IFN- $\gamma$ ), взятым в эффективном количестве, в котором IFN- $\gamma$  может быть предназначен для использования или его приготавливают с целью использования путем подкожного введения в количестве, составляющем от примерно 10 до примерно 300 мкг.

39. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с интерфероном-альфа (IFN- $\alpha$ ), взятым в эффективном количестве, в котором

IFN- $\alpha$  может представлять собой монопэгилированный (30 кДа, линейный) консенсусный IFN- $\alpha$ , предназначенный для использования или его приготавливают с целью использования путем введения доз с интервалом, составляющим каждый раз от 8 дней до 14 дней;

IFN- $\alpha$  может представлять собой монопэгилированный (30 кДа, линейный) консенсусный IFN- $\alpha$ , предназначенный для использования или приготовленный с целью использования путем введения доз с интервалом, составляющим каждый раз 7 дней;

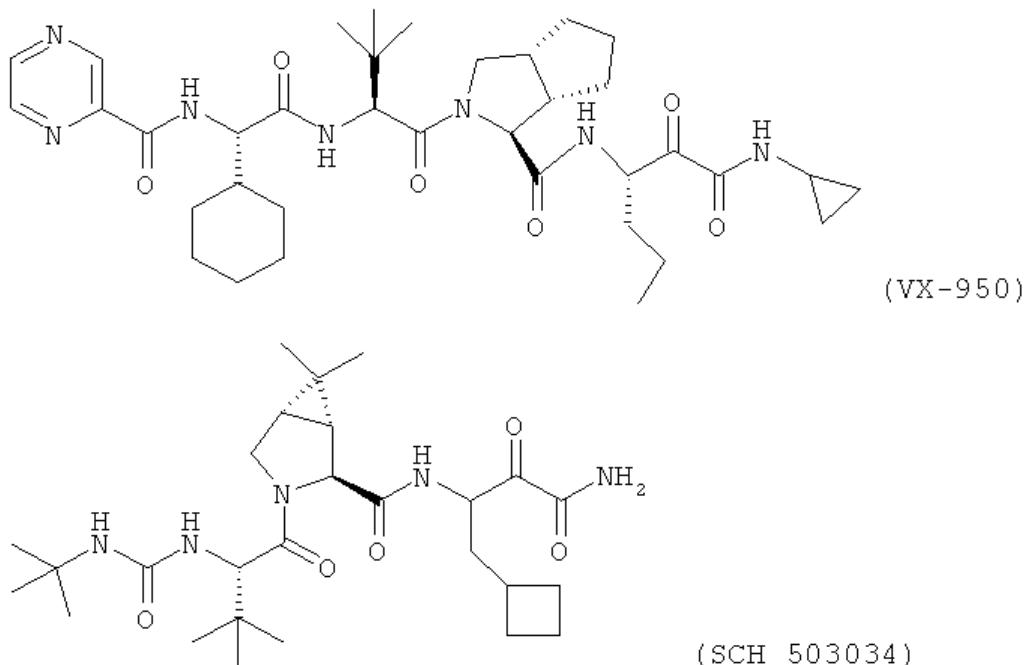
IFN- $\alpha$  может быть выбран из группы, включающей конъюгат имеющего молекулярную массу 40 кДа разветвленного монометокси-ПЭГ и интерферона  $\alpha$ -2b и конъюгат имеющего молекулярную массу 12 кДа монометокси-ПЭГ и интерферона  $\alpha$ -2b; или

IFN- $\alpha$  может представлять собой консенсусный IFN- $\alpha$ , INFERGEN.

40. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено

для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с агентом, выбранным из группы, включающей 3'-азидотимидин, 2',3'-дидезоксиинозин, 2',3'-дидезоксицитидин, 2-,3-дигидро-2',3'-дидезокситимидин, комбивир, абакавир, адефовира дипивоксил, цидофовир, ритонавир и ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, взятым в эффективном количестве.

41. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с интерфероном, дополнительным ингибитором NS3-протеазы, ингибитором NS5B-полимеразы или ингибитором NS3-геликазы, взятым в эффективном количестве, и также в котором дополнительный ингибитор NS3-протеазы, если он присутствует, может быть выбран из



42. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или его приготавливают с целью использования в комбинации с пэгилированным интерфероном, который применяют или приготавливают с целью применения после завершения введения первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

43. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение предназначено для использования или приготавливают с целью использования в комбинации с рибавирином, который предназначен для использования или его приготавливают с целью использования после завершения введения первого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и второго соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение не предназначено для использования или его не приготавливают с целью использования в комбинации с дополнительным агентом.

45. Применение по одному из пп.26-28, в котором первое соединение не предназначено для использования или его не приготавливают с целью использования в комбинации с рибавирином; или первое соединение не предназначено для использования или его не приготавливают с целью использования в комбинации с интерфероном, который может представлять собой пэгилированный интерферон.