



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 118256

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

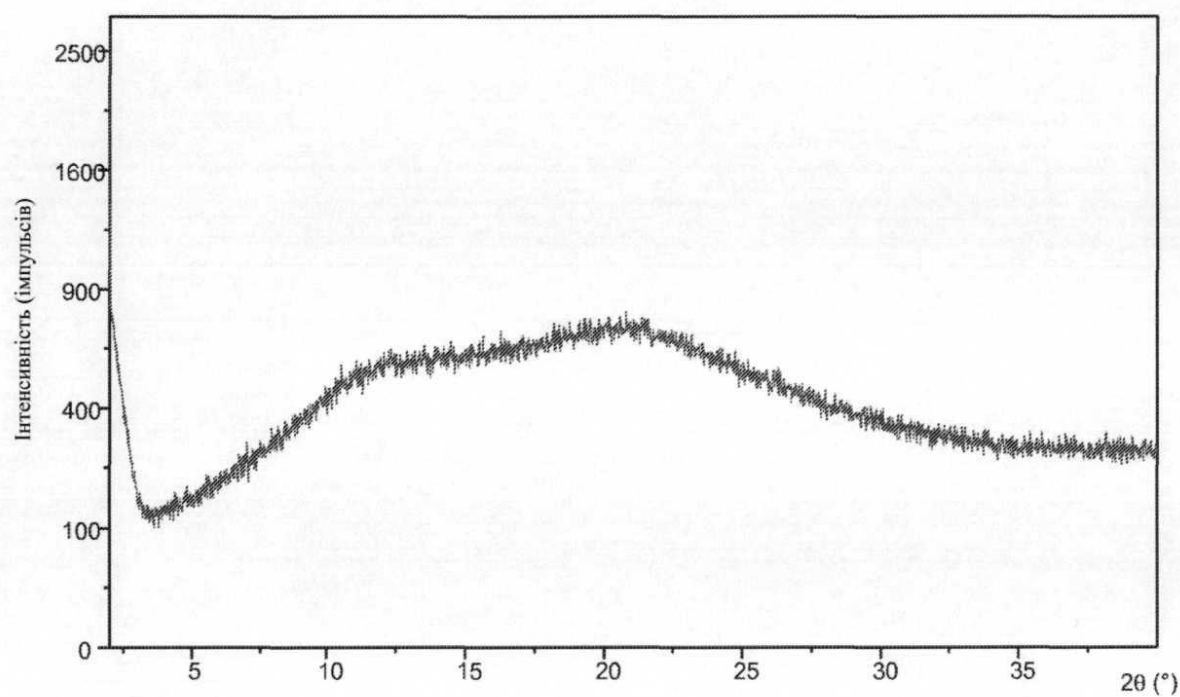
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 08402	(72) Винахідник(и):	Чал Бен (US),
(22) Дата подання заявки:	30.01.2014		Могаліан Ерік (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.12.2018		Пакдаман Ровчанак (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/759,320, 61/772,292, 61/828,899, 61/870,729, 61/897,793, 61/907,332		Оліяй Реза (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.01.2013, 04.03.2013, 30.05.2013, 27.08.2013, 30.10.2013, 21.11.2013	(73) Власник(и):	ГІЛІАД ФАРМАССЕТ ЕЛЕЛСІ,
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US, US		333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2016, Бюл.№ 4	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2018, Бюл.№ 24	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/156757 A1; 15.12.2011
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/013953, 30.01.2014		

(54) КОМБІНОВАНИЙ СКЛАД ДВОХ ПРОТИВІРУСНИХ СПОЛУК**(57) Реферат:**

У даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість по суті аморфного ледипасвіру та ефективну кількість по суті кристалічного софосбувіру.

UA 118256 C2



ФІГ. 1

Перехресні посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет відповідно до § 119 (е) глави 35 Зведення законів США на підставі попередньої заявки США № 61/759320, поданої 31 січня 2013 року, попередньої заявки США № 61/772292, поданої 4 березня 2013 року, попередньої заявки США № 61/828899, поданої 30 травня 2013 року, попередньої заявки США № 61/870729, поданої 27 серпня 2013 року, попередньої заявки США № 61/897793, поданої 30 жовтня 2013 року, та попередньої заявки США № 61/907332, поданої 21 листопада 2013 року, зміст кожної з яких у повному обсязі включений у даний документ за допомогою посилання.

Рівень техніки

Гепатит С - це хронічне вірусне захворювання печінки, яке характеризується захворюванням печінки. Незважаючи на те, що препарати, вплив яких спрямовано на печінку, широко застосовуються та показали свою ефективність, їх практична цінність обмежена токсичністю та іншими побічними ефектами. Інгібітори вірусу гепатиту С (HCV, ВГС) підходять для обмеження виникнення та прогресування інфекції ВГС, а також для застосування у діагностичних тестах на ВГС.

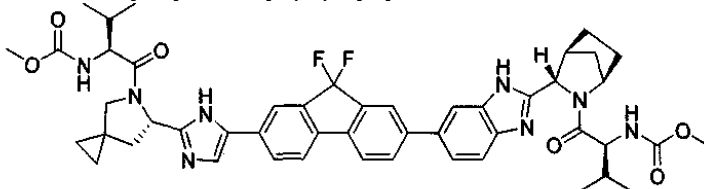
Ледипасвір (Ledipasvir) є описаним раніше (див., наприклад, WO 2010/132601) селективним інгібітором неструктурного білку 5A (NS5A). Хімічна назва ледипасвіру: метиловий ефір (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл]-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензоімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбонової кислоти.

Софосбувір (Sofosbuvir, СОФ) є селективним інгібітором неструктурного білку 5В (NS5В) (див., наприклад, WO 2010/132601 та патент США 7964580). Хімічна назва софосбувіру: (S)-ізопропіл 2- ((S)- ((2R,3R,4R,5R)-5- (2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1 (2Н)-іл)-4-фтор-3-гідрокси-4-метилтетрагідрофуран-2-іл)метокси) (фенокси)фосфорил)-аміно)-пропаноат.

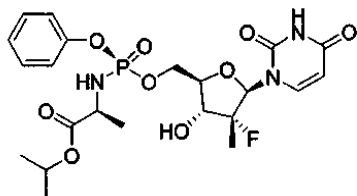
Короткий опис винаходу

У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить ледипасвір у по суті аморфній формі та софосбувір у по суті кристалічній формі.

Ледипасвір має наступну хімічну назву: метиловий ефір (1-{3-[6-(9,9-дифтор-7-{2-[5-(2-метоксикарбоніламіно-3-метилбутирил)-5-азаспіро[2.4]гепт-6-ил]-3Н-імідазол-4-іл]-9Н-флуорен-2-іл)-1Н-бензоімідазол-2-іл]-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоніл}-2-метилпропіл)-карбонової кислоти та наступну хімічну формулу:



Софосбувір (SOF) має наступну хімічну назву: (S)-ізопропіл-2- ((S)- ((2R,3R,4R,5R)-5- (2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2Н)-іл)-4-фтор-3-гідрокси-4-метилтетрагідрофуран-2-іл)метокси) (фенокси)фосфорил)аміно)-пропаноат та наступну хімічну формулу:



У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить: а) ефективну кількість ледипасвіру, де ледипасвір є по суті аморфним; та б) ефективну кількість софосбувіру, де софосбувір є по суті кристалічним.

Інші варіанти реалізації винаходи відносяться до лікарських форм та таблеток. Даний винахід також відноситься до способів застосування комбінації для лікування гепатиту С.

Короткий опис креслень

Фіг. 1 являє собою рентгенограму, отриману методом порошкової рентгенівської дифракції складу у вигляді твердої дисперсії ледипасвіру, що містить коповідон при співвідношенні лікарська речовина:полімер 1:1. Як показала порошкова рентгенівська дифракція, тверда дисперсія знаходиться у аморфному стані.

Фіг. 2 являє собою криву, отриману методом модульованої диференціальної скануючої калориметрії (DSC) твердої дисперсії ледипасвіру, що містить коповідон у співвідношенні

лікарська речовина:полімер 1:1. Температура склування твердої дисперсії становить приблизно 140°C.

Фіг. 3 показаний твердотільний спектр складу твердої дисперсії ледипасвіру, що містить коповідон при співвідношенні лікарська речовина: полімер 1:1, отриманий методом

Фіг. 4 являє собою спектри, отримані методом спектроскопії КР із Фур'є-перетворенням, твердої дисперсії ледипасвіру, що містить коповідон при співвідношенні лікарська речовина:полімер 1:1.

На Фіг. 5 показане розчинення софосбувіру у комбінації софосбувір (400 мг)/ледипасвір (90 мг), описаній у прикладі 7.

На Фіг. 6 показане розчинення ледипасвіру у складі комбінації софосбувір (400 мг)/ледипасвір (90 мг), описаної у прикладі 3.

На Фіг. 7A-D представлені рівні РНК ВГС протягом 12 тижнів лікування та 24 тижнів після лікування для пацієнтів, що не одержували лікування раніше (Фіг. 7A) або пацієнтів, що не дають клінічної відповіді (Фіг. 7B), що одержували софосбувір (SOF) та рибавірин (RBV) та для пацієнтів, що не одержували лікування раніше (Фіг. 7C) або пацієнтів, що не дають клінічної відповіді (Фіг. 7D), що одержували софосбувір (SOF), ледипасвір та рибавірин (RBV). Ці дані та метод проведення експерименту більш докладно описано у Прикладі 5.

На Фіг. 8A-B представлені діаграми, які демонструють, що всі три композиції мали порівнянні характеристики розчинення, аналогічні характеристикам у контрольній групі, яка одержувала монотерапію. Це більш докладно описано у прикладі 7.

На Фіг. 9 представлений профіль рН-розчинності ледипасвіру при кімнатній температурі (RT). Лінія є підбором нелінійної регресії найменших квадратів з використанням рівняння $S_T = S_0 [(1 + 10^{(pKa1 - pH)}) + 10^{(pKa1 + pKa2 - 2 \cdot pH)}]$ із власною розчинністю (S_0) 0,04 мкг/мл та слабкоосновними значеннями $pKa1$ та $pKa2$ 5,0 та 4,0, відповідно. Це більш докладно описано у прикладі 8.

На Фіг. 10 представлений дизайн дослідження для пацієнтів, які не проходили лікування (не циротичних) та які не дають клінічної відповіді (50% із цирозом), які одержували комбінований препарат з фіксованими дозами софосбувіру (SOF) та ледипасвіру, без рибавірину та з рибавірином (RBV) протягом 8 та 12 тижнів. Ці дані та спосіб проведення експерименту описано у прикладі 9.

На Фіг. 11 представлені результати пацієнтів, які не проходили лікування (не циротичних) та які не дають клінічної відповіді (50% із цирозом), які одержували комбінований препарат з фіксованими дозами софосбувіру (COФ) та ледипасвіру, з рибавірином і без рибавірину (RBV) протягом 8 та 12 тижнів. Ці дані та спосіб проведення експерименту більш докладно описано у Прикладі 9.

Докладний опис винаходу

1. Визначення

У даному описі мається на увазі, що наступні слова та фрази мають зазначені нижче значення, за винятком тих випадків, коли контекст, у якому вони використовуються, вказує на інше.

Термін «приблизно» у даному описі використовується у контексті кількісних вимірювань, означаючи зазначену кількість $\pm 10\%$ або альтернативно $\pm 5\%$ або $\pm 1\%$. Наприклад, у $\pm 10\%$ діапазоні, "приблизно 2:8" може означати 1,8-2,2; 2,7-2,8,8.

Термін "аморфний" відноситься до стану, у якому у матеріалі на молекулярному рівні відсутній далекий порядок та, залежно від температури, можуть проявлятися фізичні властивості твердої речовини або рідини. Як правило, такі матеріали не дають виразного спектру рентгенівської дифракції та, хоча й проявляють властивості твердого тіла, більш формально описуються як рідина. При нагріванні відбувається перехід від властивостей твердого до властивостей рідини, що характеризується зміною стану, як правило, другого порядку (склування).

Термін "кристалічний" відноситься до твердої фази, у якій матеріал має регулярну впорядковану внутрішню структуру на молекулярному рівні та дає виразний спектр рентгенівської дифракції з певними піками. Такі матеріали при достатньому нагріванні також будуть проявляти властивості рідини, але зміна від твердого стану у рідкий характеризується фазовою зміною, як правило, першого порядку (точка плавлення).

Термін "по суті аморфний", використовуваний у даному описі, означає, що більше 70%; або більше, ніж 75%; або більше, ніж 80%; або більше, ніж 85%; або більше, ніж 90%; або більше, ніж 95%, або більше ніж 99% сполуки, що присутня у композиції, знаходиться у аморфній формі. "По суті аморфний" може також відноситися до матеріалу, який має не більше, ніж приблизно

20% кристалічності, або не більше, ніж приблизно 10% кристалічності, або не більше, ніж приблизно 5% кристалічності, або не більше, ніж приблизно 2% кристалічності.

Термін "по суті кристалічний", використовуваний у даному описі, означає, що більше 70%; або більше, ніж 75%; або більше, ніж 80%; або більше, ніж 85%; або більше, ніж 90%; або
5 більше, ніж 95%, або більш ніж 99% від сполуки, що присутня у композиції, знаходиться у кристалічній формі. "По суті кристалічний" може також відноситися до матеріалу, який має не більше, ніж приблизно 20%, або не більше, ніж приблизно 10%, або не більше, ніж приблизно 5%, або не більше, ніж приблизно 2% у аморфній формі.

Термін "полімер" відноситься до хімічної сполуки або до суміші сполук, що складаються із
10 повторюваних структурних одиниць, створених за допомогою процесу полімеризації. Підходящі полімери, що підходять для даного винаходу, описані у даному документі.

Термін "полімерна матриця", використовуваний у даному описі, позначає композиції, що містять один або більше полімерів, причому у зазначених композиціях активний агент диспергований або включений у матрицю.

Термін "тверда дисперсія" відноситься до дисперсії одного або більше активних агентів у
15 полімерній матриці у твердому стані, отриманій за різними способами, у тому числі сушінням розпиленням, плавленням (плавка), розчиненням або методом плавлення-розчинення.

Термін "аморфна тверда дисперсія", використовуваний у даному описі, відноситься до стабільних твердих дисперсій, що складаються із аморфного активного агента та полімеру. Під
20 "аморфним активним агентом" розуміється, що аморфна тверда дисперсія містить активну речовину у по суті аморфній формі твердого стану. У деяких аспектах, як показала порошкова рентгенівська дифракція (ПРД) на Фіг. 1, тверда дисперсія знаходиться у аморфному стані, та температура склування твердої дисперсії становить приблизно 140°C (див. Фіг. 2).

Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що даний матеріал не має властивостей, які
25 могли б привести до того, що обережний лікар уникав би призначати цей матеріал пацієнтові, з урахуванням захворювання або стану, які підлягають лікуванню, та відповідного способу введення. Наприклад, звичайно потрібно, щоб такий матеріал був по суті стерильним, наприклад, для ін'єкційних препаратів.

Термін "фармацевтично прийнятний полімер" означає, що даний полімер не має
30 властивостей, які могли б привести до того, що обережний лікар уникав би призначати цей матеріал пацієнтові, з урахуванням захворювання або стану, які підлягають лікуванню, та відповідного способу введення.

Термін «носії» відноситься до ковзної речовини, розріджувача, ад'юванта, наповнювача або
35 носія і т.д., з якими вводять сполуку, без обмеження. Приклади носіїв описані у даному документі, а також у "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin.

Термін "розріджувач" відноситься до хімічних сполук, які використовуються для розведення
сполуки, що представляє інтерес, перед доставкою. Розріджувачі можуть також слугувати для стабілізації сполук. Необмежуючі приклади розріджувачів включають крохмаль, сахариди,
40 дисахариди, сахарозу, лактозу, полісахариди, целюлозу, ефіри целюлози, гідроксипропілцелюлозу, цукрові спирти, ксиліт, сорбіт, мальтит, мікрокристалічну целюлозу, карбонат кальцію або натрію, лактозу, моногідрат лактози, дикальцій фосфат, целюлозу, пресуємі цукри, дегідрат двоосновного фосфату кальцію, маніт, мікрокристалічну целюлозу та трикальційфосфат.

При використанні у даному документі термін «зв'язувальна речовина» відноситься до будь-
45 якої фармацевтично прийнятної плівки, яка може бути використана для зв'язування разом активних та інертних компонентів носія, для підтримування когезивних та дискретних порцій. Необмежуючі приклади зв'язувальних речовин включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, повідон, коповідон та етилцелюлозу.

Термін «розпушувач» відноситься до речовини, яка при додаванні до твердого препарату,
50 полегшує його розпад або руйнування після приймання та дозволяє як можна більш ефективно вивільнити активний інгредієнт для забезпечення його швидкого розчинення. Необмежуючі приклади розпушувачів включають кукурудзяний крохмаль, крохмальгліколят натрію, кроскармелозу натрію, кросповідон, мікрокристалічну целюлозу, модифікований кукурудзяний крохмаль, карбоксиметилкрохмаль натрію, повідон, попередньо желатинізований крохмаль та альгінову кислоту.

Термін "змащувальна речовина" відноситься до наповнювача, який додають до порошкової
суміші, щоб запобігти прилипанню ущільненої маси порошку до обладнання під час процесу
60 таблетування або капсулювання. Це допомагає виштовхуванню таблетки із прес-форми та може поліпшити потік порошку. Необмежуючі приклади змащувальних речовин включають стеарат магнію, стеаринову кислоту, діоксид кремнію, жири, стеарат кальцію, поліетиленгліколь,

натрію стеарилфумарат, або тальк; та солубілізатори, такі як жирні кислоти, включаючи лауринову кислоту, олеїнову кислоту та C₈/C₁₀ жирні кислоти.

Термін "плівкове покриття" відноситься до тонкої, рівномірної плівки на поверхні субстрату (наприклад, таблетки). Плівкові покриття особливо корисні для захисту активного інгредієнту від фотолітичної деградації. Необмежуючі приклади плівкових покриттів включають плівкові покриття, основані на полівініловому спирті, гідроксиетилцелюлозні, гідроксипропілметилцелюлозні, карбоксиметилцелюлозні натрію, поліетиленгліколеві 4000 та фталат ацетату целюлозні плівкові покриття.

Термін "ковзна речовина", використовуваний у даному документі, призначений для позначення речовин, використовуваних у композиціях таблеток та капсул для поліпшення текучих властивостей у процесі пресування та одержання ефекту анти-злежування. Необмежуючі приклади ковзних речовин включають колоїдний діоксид кремнію, тальк, колоїдний двоокис кремнію, крохмаль, похідні крохмалю та бентоніт.

Термін "ефективна кількість" відноситься до кількості, яка достатня для ефективного лікування, як визначено нижче, при введенні ссавцеві, що потребує такого лікування. Терапевтично ефективна кількість буде варіюватися залежно від пацієнта, що зазнає лікування, маси та віку пацієнта, серйозності хворобливого стану, способу введення тощо, що може бути легко визначене фахівцем зі звичайною кваліфікацією у даній галузі.

Термін "лікування" або "лікувати" відноситься до захворювання або стану, включаючи попередження захворювання або стану від виникнення, інгібування захворювання або стану, усунення захворювання або стану, та/або полегшення одного або більше симптомів захворювання або стану.

Термін "стійка вірусологічна відповідь" відноситься до відсутності виявляємої РНК (або де РНК нижче межі виявлення) вірусу (тобто ВГС) у зразку пацієнта (тобто зразку крові), для конкретного періоду часу після припинення лікування. Наприклад, СВВ через 4 тижні показує, що РНК не була виявлена або була нижче межі виявлення у пацієнта через 4 тижні після припинення терапії ВГС.

Термін "% мас/мас", що використовується у даному документі, відноситься до маси компоненту у перерахунку на загальну масу композиції, що містить компонент. Наприклад, якщо компонент А присутній у кількості 50% мас/мас, у 100 мг композиції, компонент А присутній у кількості 50 мг.

2. Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції містять комбінацію ефективною кількості ледипасвіру, у якій ледипасвір є по суті аморфним та ефективною кількості софосбувіру, у якій софосбувір є по суті кристалічним.

Така комбінована композиція, як було продемонстровано експериментальними прикладами, проявляла несподівані властивості. Як раніше було показано, обидва і софосбувір і ледипасвір діють як ефективні агенти проти ВГС. Однак ледипасвір при введенні окремо у звичайному складі, проявляє негативний харчовий вплив, що підтверджувалося приблизно 2-разовим зменшенням впливу у випадку приймання з їжею з високим вмістом жиру, щодо дозування у стані натще (див., наприклад, таблиці 10 та 11, приклад 3). Коли ледипасвір вводять у твердому дисперсному складі та у комбінації із софосбувіром, таких негативних харчових ефектів не виникає (табл. 12, приклад 3).

У комбінованій композиції ледипасвір є присутнім у по суті аморфній формі. Очікується, що аморфні речовини у порівнянні із кристалічними агентами будуть нестійкими та будуть мати нелінійну розчинність та профілі впливу. Дані, представлені у даному документі, однак, показують, що ледипасвір у комбінованій композиції стабільний при різних умовах, як короткостроково, так і довгостроково, та підтримує високі та постійні розчинність та профілі впливу (приклад 6).

Крім того, відповідно до загальноприйнятої думки, не бажано спільно готувати аморфну речовину із кристалічним агентом, оскільки кристали можуть слугувати як центри кристалізації, викликаючи кристалізацію аморфного агенту, що приводить до нестабільності аморфного агенту. Поточні дані показують, однак, що ледипасвір, як спільно гранульований, так і змішаний із софосбувіром у тому ж шарі або інтегрований у якості окремих шарів, залишається стабільним та не утворює кристалів у композиції (приклад 6).

Крім того, було виявлено, що, у комбінованій композиції у вигляді таблеток, де софосбувір та ледипасвір або спільно гранульовані, або змішані, не відбувається лікарської взаємодії (приклад 7).

А. Ледипасвір

Ледипасвір описаний раніше (див., наприклад, WO 2010/132601) та може бути отриманий за способами, описаними там. У одному варіанті реалізації фармацевтична композиція містить ледипасвір, приготовлений у вигляді твердої дисперсії, диспергованої у полімерній матриці, утвореній фармацевтично прийнятним полімером. Вихідним матеріалом для твердої дисперсії можуть слугувати різноманітні форми ледипасвіру, у тому числі кристалічна форма, аморфна форма, їх солі, їхні сольвати та вільна основа. Наприклад, можуть бути використані сольват ацетону, D-тарtratна сіль, безводна кристалічна вільна основа, аморфна вільна основа, сольвати або десольвати ледипасвіру. Сольвати ледипасвіру включають, наприклад, ті, які описані у публікації США № 2013/0324740 (включене у даний документ за допомогою посилання), такі як, наприклад, сольват моноацетону, сольват діацетону, сольват етилацетону, сольват ізопропілацетату, сольват метилацетату, сольват етилформіату, сольват ацетонітрилу, сольват тетрагідрофурану, сольват метилетилкетону, сольват тетрагідрофурану, сольват метилетилкетону та сольват метил-трет-бутилового ефіру. Деякі вихідні матеріали, які вважаються придатними: сольват моноацетону, сольват діацетону, безводна кристалічна вільна основа, сіль D-тарtrat, безводна кристалічна вільна основа та аморфна вільна основа. Ці форми охарактеризовані та описані у публікації США № 2013/0324496.

Після диспергування з полімером тверда дисперсія знаходиться у аморфній формі. Фіг. 1-4 характеризують аморфну тверду дисперсію, що містить ледипасвір. Як показала порошкова рентгенівська дифракція на Фіг. 1, тверда дисперсія знаходиться у аморфному стані, та температура склування твердої дисперсії становить приблизно 140°C.

У рівні техніки добре відомі різні методи для одержання твердих дисперсій, включаючи, але не обмежуючись ними, такі як екструзія з розплаву, розпилювальне сушіння, ліофілізація та випарювання розчину.

Екструзія з розплаву являє собою процес вбудовування сполуки у термопластичний носій. Суміш обробляють при підвищених температурах та тисках, при цьому сполука розсіюється у матриці на молекулярному рівні з утворенням твердого розчину. Екструдований матеріал може бути надалі перероблений у різні лікарські форми, включаючи капсули, таблетки та крізьслизові системи.

У випадку способу випарювання розчину тверда дисперсія може бути отримана шляхом розчинення сполуки у підходящому рідкому розчиннику, а потім включенням розчину безпосередньо у розплав полімеру, який потім випарюють до одержання прозорої плівки, що не містить розчинників. Далі плівку сушать до одержання постійної маси.

У випадку способу ліофілізації сполука та носій можуть бути спільно розчинені у загальному розчиннику, заморожені та сублімовані з одержанням ліофілізованої молекулярної дисперсії.

У випадку висушених розпилювальним сушінням твердих дисперсій тверда дисперсія може бути зроблена а) змішуванням сполуки та полімеру у розчиннику із забезпеченням вихідного розчину та б) розпилювальним сушінням вихідного розчину із забезпеченням твердої дисперсії.

Висушені розпилювальним сушінням тверді дисперсії ледипасвіру забезпечили поліпшену продуктивність та технологічність/масштабованість *in vivo* та *in vitro* стосовно інших підходів з використанням складів, наприклад, складів вологої та сухої грануляції. Ледипасвір може бути наданий або у вигляді вільної основи, D-тарtratної солі, кристалічного сольвату або іншого сольвату, як описано у даному документі.

Вибір полімеру для твердої дисперсії оснований на стабільності та фізичних характеристиках ледипасвіру у розчині. Тверді дисперсії гіпромелози та коповідону обидві показали достатні стійкість та фізичні характеристики. Відповідно, у одному варіанті реалізації полімер, використовуваний у твердій дисперсії, вибирають із гіпромелози та коповідону. Крім того, дисперсія на базі коповідону зросла у біодоступності сильніше, ніж еквівалентний склад на основі гіпромелози (F=30% та 22% відповідно), при одержанні у пропорції 2:1 АФІ (активний фармацевтичний інгредієнт):полімер. Біодоступність складу на основі коповідону була додатково підвищена за рахунок збільшення частки полімеру до співвідношення 1:1, у результаті чого була досягнута біодоступність у 35% у собак, що попередньо одержували фамотидин.

У одному варіанті реалізації полімер, використовуваний у твердій дисперсії ледипасвіру, є гідрофільним. Необмежуючі приклади гідрофільних полімерів включають полісахариди, поліпептиди, похідні целюлози, такі як метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлоза натрію, гідроксиетилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, фталат ацетату целюлози, гідроксипропілцелюлоза, повідон, коповідон, гіпромелозу, піроксилін, поліетиленоксид, полівініловий спирт та співполімери метакрилової кислоти.

У іншому варіанті реалізації полімер є неіоногенним. Неіоногенні полімери показали переваги у відсіваючих експериментах щодо розчинності. Необмежуючі приклади неіоногенних полімерів включають гіпромелозу, коповідон, повідон, метилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, етилцелюлозу, піроксилін, поліетиленоксид, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, полівініл капролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколь.

У іншому варіанті реалізації полімер є іонним. Приклади іонних полімерів включають ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, фталат ацетату целюлози та співполімери метакрилової кислоти.

У іншому варіанті реалізації полімер вибраний із групи, що складається з гіпромелози, коповідону та повідону. Тверді дисперсії гіпромелози та коповідону обидві показали достатні стійкість та фізичні характеристики. Дисперсія на основі коповідону збільшувала біодоступність більше, ніж еквівалентний склад на основі гіпромелози ($F = 30\%$ та 22% відповідно) при розпилювальному сушінні у співвідношенні 2:1 ледипасвір:полімер (дані не показані). Таким чином, у конкретному варіанті реалізації полімером є коповідон.

У деяких варіантах реалізації масове відношення ледипасвіру до полімеру становить від приблизно 5:1 до приблизно 1:5. У інших варіантах реалізації масове відношення ледипасвіру до полімеру становить від приблизно 5:1 до приблизно 1:4, або від приблизно 5:1 до приблизно 1:3 або від приблизно 5:1 до приблизно 1:2, або приблизно від 2:1 до приблизно 1:2, або від приблизно 2:1 до приблизно 1:1. У конкретному варіанті реалізації масове відношення ледипасвіру до полімеру становить приблизно 1:1. У іншому варіанті реалізації масове відношення ледипасвіру до полімеру становить приблизно 2:1. У інших варіантах реалізації масове відношення ледипасвіру до полімеру становить приблизно 5:1, 1:4, 1:3 або 1:2. Збільшення частки полімеру до співвідношення 1:1 може у деяких випадках приводити до збільшення біодоступності. Наприклад, співвідношення ледипасвір:коповідон 1:1 привело до збільшення біодоступності ($F = 35\%$) у собак, що попередньо одержували фамотидин.

Тверда дисперсія, що містить ледипасвір, може бути присутня у фармацевтичній композиції у терапевтично ефективній кількості. У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції містять від приблизно 1% до приблизно 50% мас/мас, твердої дисперсії ледипасвіру. У інших варіантах реалізації композиція містить від приблизно 5% до приблизно 40% мас/мас, або від приблизно 5% до приблизно 30% мас/мас, або від приблизно 10% до приблизно 30% мас/мас, або від приблизно 10% до приблизно 25% мас/мас, або від приблизно 15% до приблизно 20% мас/мас, твердої дисперсії ледипасвіру. У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить приблизно 1% мас/мас, приблизно 5% мас/мас, приблизно 10% мас/мас, приблизно 20% мас/мас, приблизно 25% мас/мас, приблизно 30% мас/мас, приблизно 35% мас/мас, або приблизно 40% мас/мас, твердої дисперсії ледипасвіру. У конкретному варіанті реалізації фармацевтична композиція містить приблизно 18% мас/мас, твердої дисперсії ледипасвіру.

Ледипасвір може бути присутнім у фармацевтичній композиції у терапевтично ефективній кількості. У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції містять від приблизно 1% до приблизно 50% мас/мас, ледипасвіру. У інших варіантах реалізації композиція містить від приблизно 1% до приблизно 40% мас/мас, або від приблизно 1% до приблизно 30% мас/мас, або від приблизно 1% до приблизно 20% мас/мас, або від приблизно 5% до приблизно 15% мас/мас, або від приблизно 7% до приблизно 12% мас/мас, ледипасвіру. У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить приблизно 1% мас/мас, приблизно 3% мас/мас, приблизно 5% мас/мас, приблизно 7% мас/мас, приблизно 11% мас/мас, приблизно 13% мас/мас, приблизно 15% мас/мас, приблизно 17% мас/мас, приблизно 20% мас/мас, приблизно 23% мас/мас, приблизно 25% мас/мас, або приблизно 28% мас/мас, або приблизно 30% мас/мас, ледипасвіру. У конкретному варіанті реалізації фармацевтична композиція містить приблизно 9% мас/мас, ледипасвіру.

Як відзначалося вище, після того, як ледипасвір змішують із полімером, потім цю суміш можна солюбілізувати у розчиннику. Для фахівців у даній галузі у межах їх кваліфікації знаходиться підбір підходящого розчинника на основі властивостей ліків та/або полімеру, таких як розчинність, температура склування, в'язкість та молекулярна маса. Прийнятні розчинники включають, але не обмежуються ними, воду, ацетон, метилацетат, етилацетат, хлоровані розчинники, етанол, дихлорметан та метанол. У одному варіанті реалізації розчинник вибирають із групи, що складається з етанолу, дихлорметану та метанолу. Далі варіанті реалізації розчинник являє собою етанол або метанол. У конкретному варіанті реалізації розчинником є етанол.

Після солюбілізації сполуки та змішування полімеру з розчинником, суміш можна сушити розпилюванням. Розпилювальне сушіння являє собою добре відомий процес, у якому рідку

сировину диспергують у краплях у сушильну камеру разом з нагрітим потоком технологічного газу, щоб допомогти у видаленні розчинника та з одержанням порошкоподібного продукту. Підходящі параметри сушіння розпилюванням відомі у галузі техніки та вибір відповідних параметрів для розпилювального сушіння знаходиться у межах знань фахівців цієї галузі.

5 Кінцева цільова концентрація становить звичайно від приблизно 10 до приблизно 50% від цільової приблизно 20% та в'язкістю приблизно від приблизно 15 до приблизно 300 сП. Температура на вході у розпилювальний сушильний апарат звичайно становить приблизно 50-190°C, а температура на виході становить приблизно 30-90°C. Для сушіння ледипасвіру розпиленням можуть бути використані пневморозпилювач та гідравлічний розпилювач. Потік газу у пневморозпилювач може становити приблизно 1-10 кг/год, потік у гідравлічному розпилювачі може становити приблизно 15-300 кг/год та потік камерного газу може бути приблизно 25-2500 кг/год. Матеріал у розпилювальному сушінні звичайно має розмір часток (D_{90}) менше 80 мкм. У деяких випадках може бути використаний крок перемелювання, у випадку, якщо необхідно додатково зменшити розмір часток. Подальші описи способів сушіння розпиленням та інших технік для одержання аморфних дисперсій наведені у патенті США № 6763607 та у патентній публікації США № 2006-0189633, кожен з яких включений у даний документ за допомогою посилання.

Розпилювальне сушіння етанолу привело до високого виходу (88, 90, 92, 95, 97, 98, 99%) у широкому діапазоні температур виходу розпилювального сушіння (30-90°C), без накопичення матеріалу на камері розпилювального сушіння, та вихід, отриманий при розпилювальному сушінні DCM, склав 60%, 78% та 44%. Крім того, ледипасвір продемонстрував гарну хімічну стабільність у розчині етанолу.

В. Софосбувір

Софосбувір раніше був описаний у патенті США 7964580 та публікаціях США №№2010/0016251, 2010/0298257, 2011/0251152 і 2012/0107278. Софосбувір у фармацевтичних композиціях, описаних у даному документі, забезпечується у по суті кристалічній формі. Приклади одержання кристалічних форм софосбувіру розкриті у публікаціях США №№: 2010/0298257 і 2011/0251152, обидва з яких включені за допомогою посилання. Кристалічні форми софосбувіру, Форми 1-6, описані у публікаціях США №№: 2010/0298257 та 2011/0251152, обидві з яких включені за допомогою посилання. Форми софосбувіру 1-6 мають наступні характерні сигнали 2θ порошкової рентгенівської дифракції (ПРД), вимірювані відповідно до методів ПРД, розкритими у даному документі:

- (1) сигнали 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) на приблизно: 7,5, 9,6 та 18,3 (Форма 1);
- (2) сигнали 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) на приблизно: 5,0, 7,3 та 18,1 (Форма 1);
- (3) сигнали 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) на приблизно: 6,9, 24,7 та 25,1 (Форма 2);
- (4) сигнали 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) на приблизно: 19,7, 20,6 та 24,6 (Форма 3);
- (5) сигнали 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) на приблизно: 5,0, 6,8 та 24,9 (Форма 4);
- (6) сигнали 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) на приблизно: 5,2, 6,6 та 19,1 (Форма 5); та
- (7) сигнали 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) на приблизно: 6,1, 20,1 та 20,8 (Форма 6).

Форма 6, як описано у патентних публікаціях вище, може згадуватися як Форма 2, наприклад, Управлінням по контролю над харчовими продуктами та лікарськими препаратами (США). Форми 1 та 6 альтернативно характеризуються характерними сигналами 2θ порошкової рентгенівської дифракції (ПРД), вимірювані відповідно до методів, розкритих у патентній публікації США №№: 2010/0298257 та 2011/0251152:

- (1) сигнали 2θ ($^{\circ}$) на приблизно: 5,0 та 7,3 (Форма 1); та
- (2) сигнали 2θ ($^{\circ}$) на приблизно: 6,1 та 12,7 (Форма 6).

У одному варіанті реалізації кристалічний софосбувір характеризується сигналами 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) ПРД на приблизно:

- (1) 7,5, 9,6 та 18,3; (Форма 1A)
- (2) 5,0, 7,3 та 18,1; (Форма 1B)
- (3) 6,9, 24,7 та 25,1; (Форма 2)
- (4) 19,7, 20,6 та 24,6; (Форма 3)
- (5) 5,0, 6,8 та 24,9; (Форма 4)
- (6) 5,2, 6,6 та 19,1; (Форма 5) або
- (7) 6,1, 20,1 та 20,8; (Форма 6).

У деяких варіантах реалізації кристалічний софосбувір характеризується сигналами 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) ПРД на приблизно:

- (1) 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 та 22,2 (Форма 1);
- (2) 5,0, 7,3, 9,4 та 18,1 (Форма 1);

(3) 4,9, 6,9, 9,8, 19,8, 20,6, 24,7, 25,1 та 26,1 (Форма 2);

(4) 6,9, 9,8, 19,7, 20,6 та 24,6 (Форма 3);

(5) 5,0, 6,8, 19,9, 20,6, 20,9 та 24,9 (Форма 4);

(6) 5,2, 6,6, 7,1, 15,7, 19,1 та 25,0 (Форма 5); або

5 (7) 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 та 23,3 (Форма 6).

У інших варіантах реалізації кристалічний софосбувір характеризується сигналами 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) ПРД на приблизно: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 та 23,3. У інших варіантах реалізації кристалічний софосбувір характеризується сигналами 2θ ($^{\circ} \pm 0,2\theta$) ПРД на приблизно: 6,1 та 12,7.

10 Софосбувір може бути присутнім у фармацевтичній композиції у терапевтично ефективній кількості. У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції включають від приблизно 10% до приблизно 70% мас/мас, софосбувіру. У інших варіантах реалізації композиція містить від приблизно 15% до приблизно 65% мас/мас, або від приблизно 20% до приблизно 60% мас./мас, або від приблизно 25% до приблизно 55% мас./мас, або від приблизно 30% до
15 приблизно 50% мас/мас, або від приблизно 35% до приблизно 45% мас/мас, софосбувіру. У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить приблизно 10% мас/мас, приблизно 15% мас/мас, приблизно 20% мас/мас, приблизно 25% мас/мас, приблизно 30% мас/мас, приблизно 35% мас/мас, приблизно 45% мас/мас, приблизно 50% мас/мас, приблизно 55% мас/мас, приблизно 60% мас/мас, приблизно 65% мас/мас, або приблизно 70% мас/мас,
20 або приблизно 75% мас/мас. У конкретному варіанті реалізації фармацевтична композиція містить приблизно 40% мас/мас, софосбувіру.

С. Допоміжні речовини

Фармацевтичні композиції, представлені відповідно до даного винаходу, як правило, вводять перорально. Отже, у даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, які
25 містять тверду дисперсію, що містить ледипасвір, описану у даному документі, та один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або носіїв, включаючи, але не обмежуючись ними, інертні тверді розріджувачі та наповнювачі, розріджувачі, включаючи стерильний водний розчин та різні органічні розчинники, підсилювачі проникності, солюбілізатори, розпушувачі, змашуючі речовини, зв'язувальні речовини, скловзкі речовини, ад'юванти та їх комбінації. Такі
30 композиції одержують за способом, добре відомим у галузі фармацевтики (див., наприклад, Remington In Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co, Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); та Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтичні композиції можуть бути введені або у одній, або у декількох дозах при пероральному введенні. Введення може бути здійснене за допомогою капсул, таблеток та т.п. У
35 одному варіанті реалізації ледипасвір існує у формі таблетки. У іншому варіанті реалізації таблетка є пресованою таблеткою. При готуванні фармацевтичних композицій, які включають тверду речовину, описану у даному документі, активний інгредієнт звичайно розбавляють наповнювачем та/або поміщають у такому носії, який може бути у формі капсули, таблетки, саше, паперу або іншого контейнеру. Коли допоміжна речовина слугує розріджувачем, вона
40 може бути у формі твердого, напівтвердого або рідкого матеріалу (як зазначено вище), який діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнту.

Фармацевтична композиція може бути складена для негайного вивільнення або уповільненого вивільнення. "Склад з уповільненим вивільненням" являє собою склад, який призначений для повільного вивільнення терапевтичного агенту у організмі протягом тривалого
45 періоду часу, тоді як "склад з негайним вивільненням" є складом, який призначений для швидкого, вивільнення терапевтичного агенту у організмі протягом укороченого періоду часу. У деяких випадках склад негайного вивільнення може бути покритий таким чином, що терапевтичний агент вивільняється тільки тоді, коли він досяг бажаної мети у організмі (наприклад, шлунку). У конкретному варіанті реалізації фармацевтична композиція складена
50 для негайного вивільнення.

Фармацевтична композиція може додатково містити фармацевтичні допоміжні речовини, такі як розріджувачі, зв'язувальні речовини, наповнювачі, скловзкі речовини, розпушувачі, змашуючі речовини, солюбілізатори та їх комбінації. Деякі приклади підходящих допоміжних речовин описані у даному документі. Коли фармацевтична композиція складена у вигляді
55 таблетки, тоді таблетка може бути не покрита або може бути покрита за відомими способами, включаючи мікроінкапсулювання, з метою затримати розчинення та адсорбцію у шлунково-кишковому тракті та тим самим забезпечити пролонговану дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний матеріал, що забезпечує затримку у часі, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, один або з воском.

У одному варіанті реалізації фармацевтична композиція містить розріджувач, вибраний із групи, що складається з дикальційфосфату, целюлози, пресуємого цукру, дегідрату двохосновного фосфату кальцію, лактози, моногідрат лактози, маніту, мікрокристалічної целюлози, крохмалю, трикальційфосфату та їх комбінацій.

5 У інших варіантах реалізацій фармацевтична композиція містить моногідрат лактози у кількості від приблизно 1 до приблизно 50% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 45% мас/мас, або від приблизно 5 до приблизно 40% мас/мас, або від приблизно 5 до приблизно 35% мас/мас, або від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, або приблизно від 10 до приблизно 20% мас/мас. У конкретних варіантах реалізації моногідрат лактози присутня в
10 кількості приблизно 5% мас/мас, приблизно 10% мас/мас, приблизно 15% мас/мас, приблизно 20% мас/мас, приблизно 25% мас/мас, приблизно 30% мас/мас, приблизно 35% мас/мас, приблизно 40% мас/мас, приблизно 45% мас/мас, або приблизно 50% мас/мас. У подальшому конкретному варіанті реалізації моногідрат лактози присутній у кількості приблизно 16,5% мас/мас.

15 У ще інших варіантах реалізацій фармацевтична композиція містить мікрокристалічну целюлозу у кількості від приблизно 1 до приблизно 40% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 35% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 25% мас/мас, або від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, або від приблизно 10 до приблизно 25% мас/мас, або приблизно від 15 до приблизно 20% мас/мас. У конкретному варіанті реалізації, мікрокристалічна целюлоза присутня у кількості від приблизно 5%, або приблизно 10%, або приблизно 15%, або приблизно
20 20%, або приблизно 25%, або приблизно 30%, або приблизно 35%, або приблизно 40% мас/мас. У додатковому конкретному варіанті реалізації мікрокристалічна целюлоза присутня у кількості приблизно 18% мас/мас.

У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить розпушувач, вибраний із групи, що складається із кроскармелози натрію, кросповідону, мікрокристалічної целюлози, модифікованого кукурудзяного крохмалю, повідону, попередньо желатинізованого крохмалю, крохмальгліколяту натрію та їх комбінацій.

У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція включає кроскармелозу натрію у кількості від приблизно 1 до приблизно 20% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 15% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 10% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 8% мас/мас, або від приблизно 2 до приблизно 8% мас/мас. У конкретному варіанті реалізації кроскармелоза натрію присутня у кількості приблизно 1%, або приблизно 3%, або приблизно 6%, або приблизно 8%, або приблизно 10%, або приблизно 13%, або приблизно 15% мас/мас. Далі у конкретному варіанті реалізації кроскармелоза натрію присутня у кількості приблизно 5% мас/мас.

У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить ковзну речовину, вибрану із групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, тальку, крохмалю, похідних крохмалю, а також їх комбінацій.

У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить колоїдний діоксид кремнію у кількості від приблизно 0,1 до приблизно 5% мас/мас, або від приблизно 0,1 до приблизно 4,5% мас/мас, або від приблизно 0,1 до приблизно 4% мас/мас, або від приблизно 0,5 до приблизно 5,0% мас/мас, або від приблизно 0,5 до приблизно 3% мас/мас, або від приблизно 0,5 до приблизно 2% мас/мас, або від приблизно 0,5 до приблизно 1,5% мас/мас. У конкретних варіантах реалізації колоїдний діоксид кремнію присутній у кількості приблизно 0,1% мас/мас,
45 0,5% мас/мас, 0,75% мас/мас, 1,25% мас/мас, 1,5% мас/мас, або 2% мас/мас. У іншому конкретному варіанті реалізації колоїдний діоксид кремнію присутній у кількості приблизно 1% мас/мас.

У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить змащувальну речовину, вибрану із групи, що складається зі стеарату кальцію, стеарату магнію, поліетиленгліколю, стеарилфумарату натрію, стеаринової кислоти, тальку та їх комбінацій.

У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція містить стеарат магнію у кількості від приблизно 0,1 до приблизно 3% мас/мас, або від приблизно 0,1 до приблизно 2,5% мас/мас, або від приблизно 0,5 до приблизно 3% мас/мас, або від приблизно 0,5 до приблизно 2,5% мас/мас, або від приблизно 0,5 до приблизно 2% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 3% мас/мас, або від приблизно 1 до приблизно 2% мас/мас. У конкретних варіантах реалізації стеарат магнію присутній у кількості приблизно 0,1%, або приблизно 0,5%, або приблизно 1%, або приблизно 2%, або приблизно 2,5%, або приблизно 3% мас/мас. У іншому конкретному варіанті реалізації стеарат магнію присутній у кількості приблизно 1,5% мас/мас.

У одному варіанті реалізації фармацевтична композиція містить а) від приблизно 30 до
60 приблизно 50% мас/мас, софосбувіру та б) від приблизно 5 до приблизно 35% мас/мас, твердої

дисперсії, що містить ледипасвір. У спорідненому варіанті композиція включає а) приблизно 40% мас./мас. софосбувіру та b) приблизно 18% мас/мас, твердої дисперсії, що містить ледипасвір. У ще одному спорідненому варіанті реалізації композиція додатково містить а) від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, моногідрату лактози, b) від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, мікрокристалічної целюлози, c) від приблизно 1 до приблизно 10% мас/мас, кроскармелози натрію, d) від приблизно 0,5 до приблизно 3% мас/мас, колоїдного діоксиду кремнію та e) від приблизно 0,1 до приблизно 3% мас/мас, стеарату магнію. У ще одному варіанті реалізації фармацевтична композиція включає: а) приблизно 40% мас/мас, софосбувіру, b) приблизно 18% мас/мас, твердої дисперсії, що містить ледипасвір, c) приблизно 16,5% мас/мас, моногідрату лактози, d) приблизно 18 % мас/мас, мікрокристалічної целюлози, e) від приблизно 5% мас/мас, кроскармелози натрію, f) приблизно 1% мас/мас, колоїдного діоксиду кремнію, та g) приблизно 1,5% мас/мас, стеарату магнію.

3. Фармацевтичні лікарські форми

Даний винахід передбачений для таблеток, пігулок та тому подібного, включаючи фармацевтичні композиції або лікарські форми, описані у даному документі. Таблетки або пігулки згідно із даним винаходом можуть бути покриті оболонкою, для забезпечення лікарської форми, що має перевагу пролонгованої дії або для захисту від кислих умов шлунку. Таблетки можуть бути складені для негайного вивільнення, як описувалося раніше. У деяких варіантах реалізації таблетка містить плівкове покриття. Плівкове покриття використовується для обмеження фотолітичної деградації. Підходящі плівкові покриття вибирають за допомогою звичайного моніторингу комерційно доступних препаратів. У одному варіанті реалізації плівкове покриття роблять на основі полівінілового спирту.

Таблетки можуть бути приготовлені у вигляді одношарової або двошарової таблетки. Як правило, одношарові таблетки містять активні інгредієнти (тобто ледипасвір та софосбувір) спільно змішані у одному рівномірному шарі. Для виготовлення одношарових таблеток зразкові способи включають, але не обмежуються ними, спів-змішування (або бі-грануляцію) та грануляцію спільним сушінням. Спільна змішана грануляція є багатоетапним процесом, що складається із окремих сухих грануляцій для кожного активного інгредієнту з наповнювачами, з наступним змішування двох грануляцій разом. Спільна суха грануляція складається із сухої спільної грануляції обох, активного інгредієнту та наповнювача разом.

Двошарові таблетки включають активні інгредієнти (тобто ледипасвір та софосбувір) у окремих шарах та можуть бути отримані шляхом одержання суміші, що містить наповнювачі та один активний інгредієнт (тобто ледипасвір), та шляхом одержання окремої суміші, що містить другий активний інгредієнт (тобто софосбувір) та наповнювачі. Потім одна суміш може бути попередньо спресована, а далі друга суміш може бути додана поверх першої попередньо спресованої суміші. Отримана у результаті таблетка складається із двох окремих шарів, кожен шар містить різний активний інгредієнт.

У одному варіанті реалізації таблетка містить а) від приблизно 30 до приблизно 50% мас/мас, софосбувіру та b) від приблизно 10 до приблизно 40% мас/мас, твердої дисперсії, що містить ледипасвір. У спорідненому варіанті реалізації таблетка містить а) приблизно 40% мас/мас, софосбувіру та b) приблизно 18% мас/мас, твердої дисперсії, що містить ледипасвір. У іншому варіанті реалізації таблетка містить а) від приблизно 300 до приблизно 500 мг софосбувіру та b) від приблизно 50 до приблизно 130 мг ледипасвіру. У ще одному варіанті реалізації таблетка містить а) приблизно 400 мг софосбувіру та b) приблизно 90 мг ледипасвіру. У спорідненому варіанті реалізації таблетка додатково містить а) від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, моногідрату лактози, b) від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, мікрокристалічної целюлози, c) від приблизно 1 до приблизно 10% мас/мас, кроскармелози натрію, d) від приблизно 0,5 до приблизно 3% мас/мас, колоїдного діоксиду кремнію та e) від приблизно 0,1 до приблизно 3% мас/мас, стеарату магнію.

У деяких варіантах реалізації фармацевтичні композиції, описані у даному документі, сформульовані у вигляді дозованої лікарської форми або фармацевтичної лікарської форми. Термін "дозовані лікарські форми" або "фармацевтичні лікарські форми" відноситься до фізично дискретних одиниць, придатних як одиничні дози для пацієнтів людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного матеріалу, розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, у комбінації з підходящим фармацевтичним наповнювачем (наприклад, таблетка або капсула). Сполучу звичайно вводять у фармацевтично ефективній кількості. У деяких варіантах реалізації кожна дозована одиниця містить від 3 мг до 2 г ледипасвіру. У інших варіантах реалізації фармацевтична лікарська форма містить від приблизно 3 до приблизно 360 мг, або від приблизно 10 до приблизно 200 мг, або від приблизно 10 до приблизно 50 мг, або від приблизно 20 до приблизно 40 мг, або від приблизно 25 до

приблизно 35 мг, або від приблизно 40 до приблизно 140 мг, або від приблизно 50 до приблизно 130 мг, або від приблизно 60 до приблизно 120 мг, або від приблизно 70 до приблизно 110 мг, або від приблизно 80 до приблизно 100 мг. У конкретних варіантах реалізації фармацевтична лікарська форма містить приблизно 40, або приблизно 45, або приблизно 50, або приблизно 55, або приблизно 60, або приблизно 70, або приблизно 80, або 100, або приблизно 120, або приблизно 140, або приблизно 160, або приблизно 180, або приблизно 200, або приблизно 220 мг ледипасвіру. У додатковому конкретному варіанті реалізації фармацевтична лікарська форма містить приблизно 90 мг ледипасвіру. У ще одному додатковому конкретному варіанті здійснення фармацевтична лікарська форма містить приблизно 30 мг ледипасвіру.

У інших варіантах реалізації фармацевтична лікарська форма містить від приблизно 1 мг до приблизно 3 г софосбувіру. У інших варіантах реалізації фармацевтична лікарська форма містить від приблизно 1 до приблизно 800 мг, або від приблизно 100 до приблизно 700 мг, або від приблизно 200 до приблизно 600 мг, або від приблизно 300 до приблизно 500 мг, або від приблизно 350 до приблизно 450 мг софосбувіру. У конкретних варіантах реалізації фармацевтична лікарська форма містить приблизно 50, або приблизно 100, або приблизно 150, або приблизно 200, або приблизно 250, або приблизно 300, або приблизно 350, або приблизно 450, або приблизно 500, або приблизно 550, або приблизно 600, або приблизно 650, або приблизно 700, або приблизно 750, або приблизно 800 мг софосбувіру. У додатковому конкретному варіанті реалізації фармацевтична лікарська форма містить приблизно 400 мг софосбувіру. Однак, слід розуміти, що кількість ледипасвіру та/або софосбувіру, яка фактично вводиться, звичайно буде визначатися лікарем у світлі відповідних обставин, включаючи стан, що підлягає лікуванню, обраний спосіб введення, фактичну сполуку, що вводиться, та її відносну активність, вік, масу та реакцію конкретного пацієнту, важкість симптомів пацієнта, і таке інше.

У конкретному варіанті реалізації фармацевтична лікарська форма містить приблизно 400 мг софосбувіру та приблизно 90 мг ледипасвіру.

У одному варіанті реалізації фармацевтична композиція, або, альтернативно, фармацевтична лікарська форма або таблетка містить приблизно 90 мг аморфного ледипасвіру, складеного у вигляді твердої дисперсії, що містить полімергледипасвір у співвідношенні 1:1, приблизно 400 мг кристалічного софосбувіру, моногідрат лактози у кількості від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, мікрокристалічну целюлозу у кількості від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, кроскармелозу натрію у кількості від приблизно 1 до приблизно 10% мас/мас, колоїдний діоксид кремнію у кількості від приблизно 0,5 до приблизно 3% мас/мас, та стеарат магнію у кількості від приблизно 0,1 до приблизно 3% мас/мас. У одному варіанті реалізації полімером є коповідон.

У інших варіантах реалізації фармацевтична композиція, фармацевтична лікарська форма або таблетка, описані у даному документі, не піддані негативним лікарським взаємодіям. У спорідненому варіанті реалізації зазначені фармацевтична композиція, фармацевтична лікарська форма або таблетка не піддані негативним лікарським взаємодіям при терапії кислотного пригнічення. У ще одному варіанті реалізації фармацевтична композиція, фармацевтична лікарська форма або таблетка, описані у даному документі, придатні для введення незалежно від продуктів харчування, відносно або безвідносно до пацієнта, якого піддають терапії кислотного пригнічення.

4. Способи застосування

Тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, вводять пацієнтові, що страждає на вірус гепатиту С (ВГС) у добовій дозі при пероральному введенні. У одному варіанті реалізації пацієнт є людиною.

Раніше демонструвалося, що ледипасвір має негативний харчовий ефект при введенні окремо. Неочікувано, комбіноване лікування ледипасвіром та софосбувіром не проявляє негативного харчового ефекту. Відповідно, введення фармацевтичної композиції, що містить софосбувір та ледипасвір, може здійснюватися незалежно від їжі.

У деяких варіантах реалізації композиція комбінації досягає зниженого харчового ефекту. У деяких аспектах композиція досягає першої дії при введенні пацієнтові після їжі, та вона не більше ніж на 25%, або, альтернативно, не більше ніж на 20%, 15% або 10% менше, ніж друга дія, що досягається при введенні пацієнтові не під час їжі. Зазначені дії можуть бути виміряні як C_{max} , AUC_{last} або AUC_{inf} . У деяких аспектах введення здійснюють у межах чотирьох, трьох, двох або однієї години після їжі.

У одному варіанті реалізації тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, є

ефективними у лікуванні одного або декількох пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2, пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 4, пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 5 та/або пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 6. У одному варіанті реалізації тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, є ефективними у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, у тому числі генотипу 1a та/або генотипу 1b. У іншому варіанті реалізації тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, є ефективними у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 2, у тому числі генотипу 2a, генотипу 2b, генотипу 2c та/або генотипу 2d. У іншому варіанті реалізації тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, є ефективними у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 3, у тому числі генотипу 3a, генотипу 3b, генотипу 3c, генотипу 3d, генотипу 3e та/або генотипу 2f. У іншому варіанті реалізації тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, є ефективними у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 4, у тому числі генотипу 4a, генотипу 4b, генотипу 4c, генотипу 4d, генотипу 4e, генотипу 4f, генотипу 4g, генотипу 4h, генотипу 4i та/або генотипу 4j. У іншому варіанті реалізації тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, є ефективними у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 5, у тому числі генотипу 5a. У іншому варіанті реалізації тверді дисперсії, фармацевтичні композиції, фармацевтичні лікарські форми, а також таблетки ледипасвіру та софосбувіру, описані у даному документі, є ефективними у лікуванні пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 6, у тому числі генотипу 6a. У одному варіанті реалізації композиції є пангенотипними, тобто можуть бути використані для всіх генотипах та їх мутантах з лікарською стійкістю.

У деяких варіантах реалізації фармацевтичну композицію, фармацевтичну лікарську форму або таблетку ледипасвіру та софосбувіру, описану у даному документі, вводять окремо або у комбінації з одним або більше терапевтичним агентом (ами) для лікування ВГС (наприклад, інгібітору протеази ВГС NS3 або інгібітору полімерази ВГС NS5B), протягом приблизно 24 тижнів, протягом приблизно 16 тижнів, або протягом приблизно 12 тижнів або менше. У інших варіантах реалізації фармацевтичну композицію, фармацевтичну лікарську форму або таблетку ледипасвіру та софосбувіру вводять окремо або у комбінації з одним або більше терапевтичним агентом (ами) для лікування ВГС (наприклад, інгібітору протеази ВГС NS3 або інгібітору полімерази ВГС NS5B), протягом приблизно 24 тижнів або менше, приблизно 22 тижнів або менше, приблизно 20 тижнів або менше, приблизно 18 тижнів або менше, приблизно 16 тижнів або менше, приблизно 12 тижнів або менше, приблизно 10 тижнів або менше, приблизно 8 тижнів або менше, або приблизно 6 тижнів або менше, або приблизно 4 тижнів або менше. Фармацевтичну композицію, фармацевтичну лікарську форму або таблетку можна вводити один раз на добу, два рази на добу, раз на дві доби, два рази на тиждень, три рази на тиждень, чотири рази на тиждень або п'ять разів на тиждень.

У інших варіантах реалізації стійка вірусологічна відповідь досягається через приблизно 4 тижні, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижня, або приблизно 20 тижнів, або приблизно 24 тижня, або через приблизно 4 місяця, або приблизно 5 місяців, або приблизно 6 місяців, або приблизно 1 рік, або приблизно 2 роки.

У одному варіанті реалізації добова доза становить 90 мг ледипасвіру та 400 мг софосбувіру, що вводяться у формі таблетки. У додатковому варіанті реалізації добова доза являє собою таблетку, що містить а) від приблизно 30 до приблизно 50% мас/мас, софосбувіру, b) від приблизно 10 до приблизно 40% мас/мас, твердої дисперсії, що містить ледипасвір, c) від приблизно 5 до приблизно 25% мас/мас, моногідрату лактози, d) від приблизно 5 до 25% мас/мас, мікрокристалічної целюлози, e) від приблизно 1 до 10% мас/мас, кроскармелози натрію, f) від приблизно 0,5 до 3% мас/мас, колоїдного діоксиду кремнію та g) від приблизно 0,1 до 3% мас/мас, стеарату магнію.

У інших варіантах реалізації пацієнт також страждає на цироз печінки. У ще одному додатковому варіанті реалізації пацієнт не страждає на цироз печінки.

5. Комбінаційна терапія

У способах, описаних у даному документі, спосіб може додатково включати введення інших терапевтичних агентів для лікування ВГС та інших станів, такі як ВІЛ-інфекції. У одному варіанті реалізації необмежуючі приклади придатних додаткових терапевтичних агентів включають один або декілька: інтерферони, рибавірин або його аналоги, інгібітори протеази ВГС NS3, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори полімерази ВГС

NS5B, нунуклеозидні інгібітори полімерази ВГС NS5B, інгібітори ВГС NS5A, агоністи TLR-7, циклофілін, інгібітори IRES-елементу ВГС, фармакокінетичні підсилювачі та інші лікарські засоби або терапевтичні засоби для лікування ВГС.

Більш конкретно, додатковий терапевтичний агент може бути вибраний із групи, що складається з:

1) інтерферонів, наприклад, пегільований rIFN-альфа 2b (PEG-Інtron), пегільований rIFN-альфа 2a (Pegasys), rIFN-альфа 2b (Intron A), rIFN-альфа 2a (Roferon-A), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, субалін), інтерферон альфакон-1 (Infergen), інтерферон альфа-n1 (Wellferon), інтерферон альфа-n3 (Alferon), інтерферон-бета (Avonex, DL-8234), інтерферон-омега (omega DUROS, Biomed510), альбінтерферон альфа-2b (Albupheron), IFN альфа-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, глікозилований інтерферон альфа-2b (AVI-005), PEG-Infergen, пегільований інтерферон лямбда-1 (пегільований IL-29) та белефорон;

2) рибавіріну та його аналогів, наприклад, рибавірин (Rebetol, Copegus) та таривавірин (Viramidine);

3) інгібіторів протеази ВГС NS3, наприклад, боцепревир (SCH-503034, SCH-7), телупревир (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ABT-450, ACH-1625, ITMN-191, MK5172, MK6325 та MK2748;

4) інгібіторів альфа-глюкозидази 1, наприклад, celgosivir (MX-3253), міглітол та UT-231B;

5) гепатопротекторів, наприклад, емерикасан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силібілін та Міто-Кью;

6) нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів полімерази ВГС NS5B, наприклад, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, валопіцитабін (NM-283), MK-0608 та INX-189 (тепер BMS986094);

7) нунуклеозидних інгібіторів полімерази ВГС NS5B, наприклад, PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, GS-9190, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувір), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, ABT-072, ABT-333, GS-9669, PSI-7792 та GS-9190;

8) інгібіторів ВГС NS5A, наприклад, AZD-2836 (A-831), BMS-790052, ACH-3102, ACH-2928, MK8325, MK4882, MK8742, PSI-461, IDX719, ABT-267 та A-689;

9) агоністів TLR-7, наприклад, іміквімод, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025) та SM-360320;

10) інгібіторів циклофіліну, наприклад, DEBIO-025, SCY-635 та NIM811;

11) інгібіторів IRES-елементу ВГС, наприклад, MCI-067;

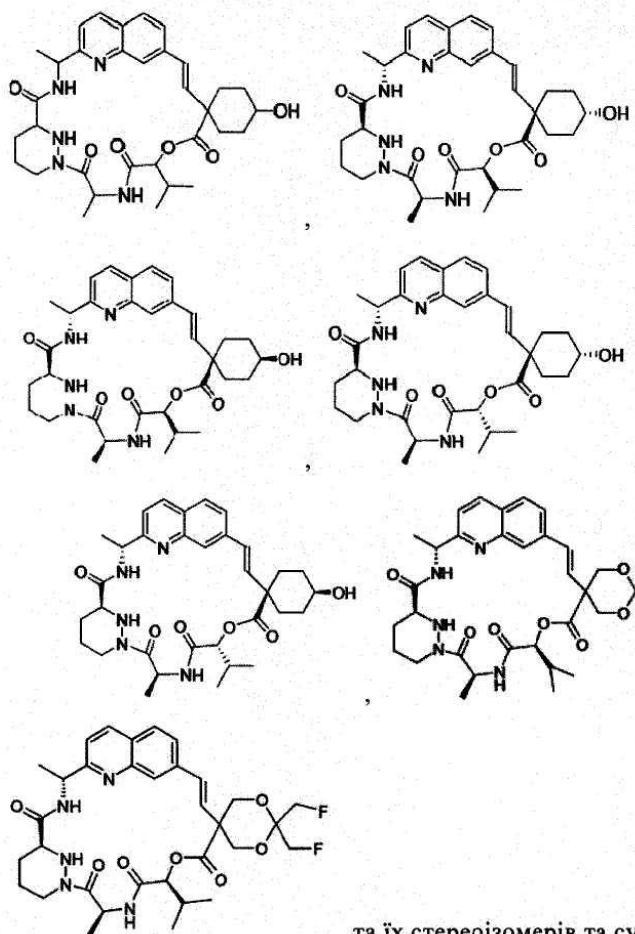
12) фармакокінетичних посилювачів, наприклад, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 та рокситроміцин; та

13) інших препаратів для лікування гепатиту С, наприклад, тимозин альфа 1 (Zadaxin), нітазоксанид (Alinia, HT3), BIVN-401 (віростат), PYN-17 (альтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цивасир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвасин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавітуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанід та VX-497 (меримеподіб).

Більш конкретно, додатковий терапевтичний агент може бути об'єднано з однією або декількома сполуками, вибраними із групи, що складається з нунуклеозидних інгібіторів полімерази ВГС NS5B (ABT-072 та ABT-333), інгібіторів ВГС NS5A ACH-3102 та ACH-2928) та інгібіторів протеази ВГС NS3 (ABT-450 та ACH-125).

У іншому варіанті реалізації терапевтичним агентом, використовуваним у комбінації з фармацевтичними композиціями, описаними у даному документі, може бути будь-який агент, що має терапевтичний ефект при використанні у комбінації з фармацевтичними композиціями, описаними у даному документі. Наприклад, терапевтичним агентом, використаним у комбінації з фармацевтичними композиціями, описаними у даному документі, можуть бути інтерферони, аналоги рибавіріну, інгібітори протеази NS3, інгібітори полімерази NS5B, інгібітори альфа глюкозидази 1, гепатопротектори, нунуклеозидні інгібітори ВГС та інші препарати для лікуванні ВГС.

У іншому варіанті реалізації додатковим терапевтичним агентом, використовуваним у комбінації з фармацевтичними композиціями, описаними у даному документі, є інгібітор циклофіліну, включаючи, наприклад, інгібітор циклофіліну, розкритий у WO2013/185093. Необмежуючі приклади включають одну або кілька сполук, вибраних із групи, що складається з:



та

, та їх стереоізомерів та сумішей стереоізомерів.

У іншому варіанті реалізації додатковим терапевтичним агентом, використаним у комбінації з фармацевтичними композиціями, описаними у даному документі, є нуклеозидний інгібітор полімерази NS5B ВГС. Необмежуючий приклад включає Сполуку Е (як описано нижче).

5 Приклади додаткових агентів проти ВГС, які можна поєднувати з композиціями, передбаченими у даному документі, включають, без обмеження, наступні:

А. інтерферони, наприклад, пегільований rIFN-альфа 2b (PEG-Intron), пегільований rIFN-альфа 2a (Pegasys), rIFN-альфа 2b (Intron A), rIFN-альфа 2a (Roferon-A), інтерферон альфа (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), інтерферон альфакон-1 (Infergen),
 10 інтерферон альфа-n1 (Wellferon), інтерферон альфа-n3 (Alferon), інтерферон-бета (Avonex, DL-8234), інтерферон-омега (omega DUROS, Biomed 510), альбінтерферон альфа-2b (Albupharm), IFN альфа XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, глікозильований інтерферон альфа-2b (AVI-005), PEG-Infergen, пегільований інтерферон лямбда (PEGylated IL-29), або белерофон, IFN альфа-2b XL, rIFN-альфа 2a, консенсус IFN альфа, інферген, ребіф, пегільований IFN-бета, пероральний інтерферон альфа, ферон, реаферон, інтермакс альфа, r-IFN-бета та Інферген +
 15 активізатори імунітету та аналоги рибавіріну, наприклад, ребетол, копекус, VX-497 та вірамідин (таривабірін);

В. інгібітори NS5A, наприклад, Сполука В (описано нижче), Сполука С (описано нижче), ABT-267, сполука D (описано нижче), JJNJ-47910382, даклатасвир (BMS-790052), ABT-267, MK-8742,
 20 EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, ACH-3102, A-831, A-689, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) та BMS-790052;

С. інгібітори полімерази NS5B, наприклад, Сполука Е (описано нижче), Сполука F (описано нижче), ABT-333, Сполука G (описано нижче), ABT-072, Сполука H (описано нижче), тегобувір (GS-9190), GS-9669, TMC647055, сетробувір (ANA-598), філібувір (PF-868554), VX-222, IDX-375,
 25 IDX-184, IDX-102, BI-207127, валопіцитабін (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, несбувір (HCV-796), BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, A848837, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, BMS-791325 та BILB-1941;

Д. інгібітори протеази NS3, наприклад, Сполука I, Сполука J, Сполука K, ABT-450, Сполука L (описано нижче), симепревир (TMC-435), боцепревир (SCH-503034), нарлапревир (SCH-

900518), ваніпревир (МК-7009), МК-5172, данопревир (ITMN-191), совапревир (ACH-1625), несепревир (ACH-2684), Телапревир (VX-950), VX-813, VX-500, фалдапревир (BI-201335), асунапревир (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065 та BILN-2061;

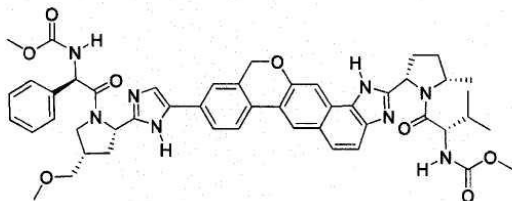
Е. інгібітори альфа глюкозидази 1, наприклад, целгосивір (MX-3253), Міглітол та UT-231В;

5 F. гепатопротектор, наприклад, IDN-6556, ME 3738, МітоКью та LB-84451;

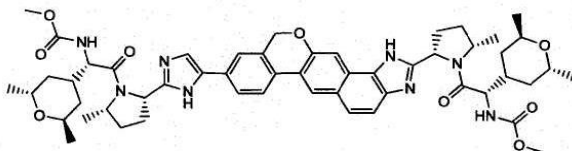
Г. нуклеозидні інгібітори ВГС, наприклад, похідні бензімідазолу, похідні бензо-1,2,4-тіадіазину та похідні фенілаланіну; та

Н. інші агенти проти ВГС, наприклад, задаксин, нітазоксанид (алінеа), BIVN-401 (віростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавітуксимаб, оглуфанід, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивасир, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвасин, ENC-18 та NIM811.

Сполука В являє собою інгібітор NS5A та представлена наступною хімічною структурою:

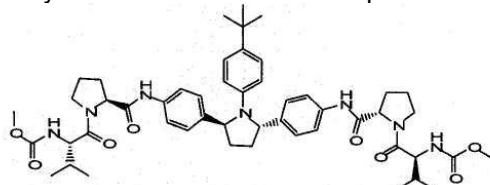


Сполука С являє собою інгібітор NS5A та представлена наступною хімічною структурою:



15

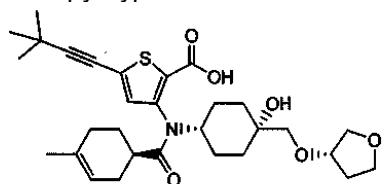
Сполука D являє собою інгібітор NS5A та представлена наступною хімічною структурою:



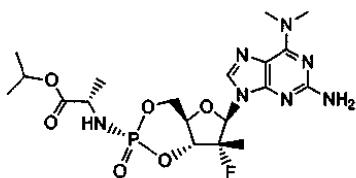
Див. публікацію США № 2013/0102525 та посилання, приведені у ній.

Сполука Е являє собою інгібітор полімерази NS5B Thumb II та представлена наступною хімічною структурою:

20

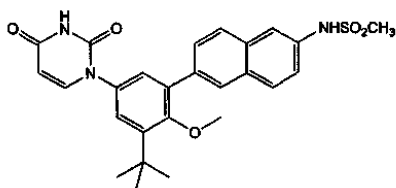


Сполука F являє собою нуклеотидні інгібуючі проліки, призначені для інгібування реплікації вірусної РНК за допомогою полімерази ВГС NS5B, та представлена наступною хімічною структурою:



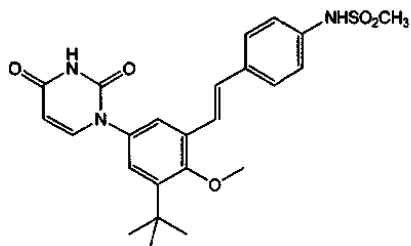
25

Сполука G являє собою інгібітор полімерази ВГС та представлена наступною структурою:

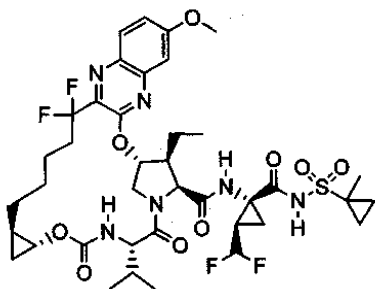


Див. публікацію США № 2013/0102525 та посилання у ній.

Сполука Н являє собою інгібітор полімерази ВГС та представлена наступною структурою:



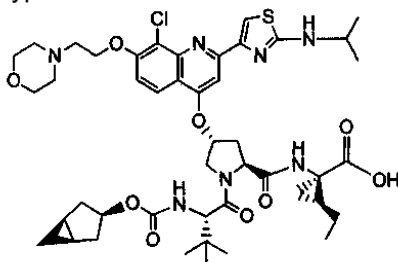
Див. публікацію США № 2013/0102525 та посилання у ній. Сполука І являє собою інгібітор протеази ВГС та представлена наступною хімічною структурою:



5

Див. публікацію США № 2014/0017198 та посилання у ній.

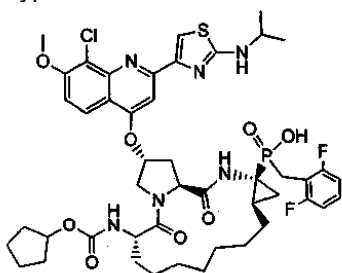
Сполука J являє собою інгібітор протеази ВГС та представлена наступною хімічною структурою:



10

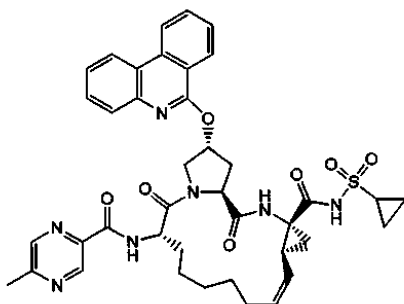
Див. патент США № 8178491 та посилання у ньому.

Сполука K являє собою інгібітор протеази ВГС та представлена наступною хімічною структурою:



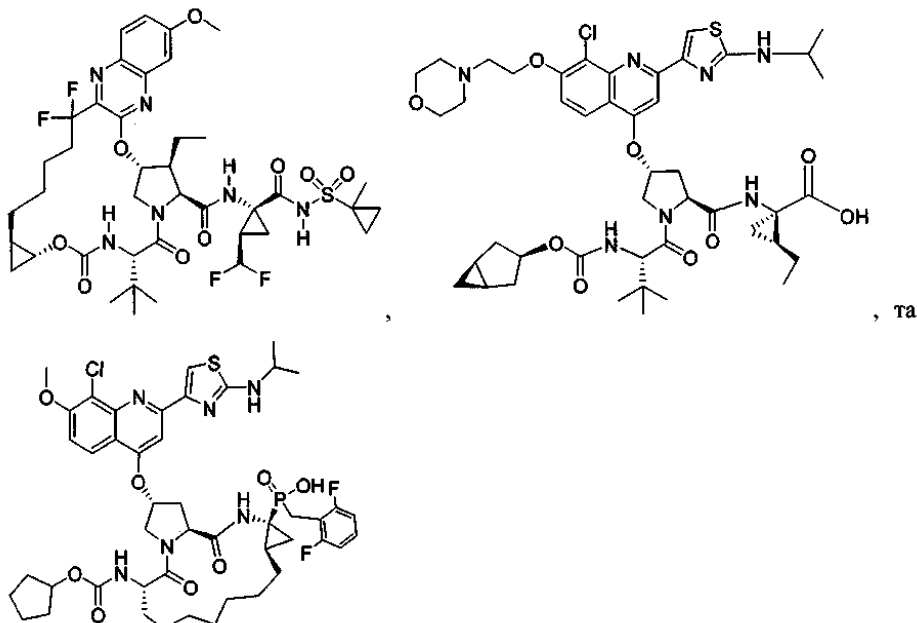
15

Сполука L являє собою інгібітор протеази ВГС та представлена наступною хімічною структурою:



Див. публікацію США № 2013/0102525 та посилання у ній.

У одному варіанті реалізації додатковим терапевтичним агентом, використовуваним у комбінації з фармацевтичними композиціями, описаними у даному документі, є нуклеозидний інгібітор протеази ВГС NS3. Необмежуючі приклади включають одну або декілька сполук, вибраних із групи, що складається з:



5

У іншому варіанті реалізації дана заявка забезпечує спосіб лікування гепатиту С у пацієнта-людини, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної у даному документі, та додаткового терапевтичного засобу, вибраного із групи, що складається з: пегільованого rIFN-альфа 2b, пегільованого rIFN-альфа 2a, rIFN-альфа 2b, IFN альфа-2b XL, rIFN-альфа 2a, консенсус IFN альфа, інфергену, ребіфу, локтерону, AVI-005, PEG-інфергену, пегільованого IFN-бета, перорального інтерферону альфа, ферону, реаферону, інтермакс альфа, r-IFN-бета, інферген + актиїмун, IFN-омега з DUROS, альбуферону, ребетолу, копегусу, левовіріну, VX-497, вірамідину (тарибавіріну), A-831, A-689, NM-283, валопіцитабіну, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (телапревир), ITMN-191 та BILN-2065, MX-3253 (целгосивир), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, МітоКью та LB-84451, похідних бензімідазолу, похідних бензо-1,2,4-тіадіазину та похідних фенілаланіну, задаксину, нітазоксаніду (алінея), BIVN-401 (віростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, бавітуксимабу, оглуфаніду, PYN-17, KPE02003002, актилону (CPG-10101), KRN-7000, цивасиру, GI-5005, ANA-975 (ізаторибіну), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвасину, EHC-18 та NIM811 та фармацевтично прийняттого носія або наповнювача.

10

15

20

У ще одному варіанті реалізації дана заявка забезпечує комбінований фармацевтичний агент, що містить:

а) першу фармацевтичну композицію, що містить ефективну кількість по суті аморфного ледипасвіру; та ефективну кількість софосбувіру, де софосбувір є по суті кристалічним, як описано у даному документі, та

25

б) другу фармацевтичну композицію, що містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний із групи, що складається із сполук інгібування протеази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інтерферонів, аналогів рибавіріну, інгібіторів протеази NS3, інгібіторів альфа-глюкозидази 1, гепатопротекторів, нуклеозидних інгібіторів ВГС, а також інших лікарських засобів для лікування ВГС та їх комбінацій.

30

Додатковий терапевтичний агент може бути агентом, який лікує інші стани, такі як ВІЛ-інфекції. Відповідно, додатковий терапевтичний агент може являти собою сполуку, корисну при лікуванні ВІЛ-інфекції, наприклад, сполуку, що інгібує протеазу ВІЛ, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори gp41, інгібітори CXCR4, інгібітори gp120, інгібітори CCR5, інтерферони, аналоги рибавіріну, інгібітори протеази

35

40

NS3, інгібітори полімерази NS5B, інгібітори альфа-глюкозидази 1, гепатопротектори, нуклеозидні інгібітори ВГС, а також інші лікарські засоби для лікування ВГС.

Більш конкретно, додатковий терапевтичний агент може бути вибраний із групи, що складається з:

- 5 1) інгібіторів протеази ВІЛ, наприклад, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, індинавир, лопінавир, ритонавир, лопінавир + ритонавир, нелфінавир, саквінавир, типранавир, брекканавир, дарунавир, TMC-126, TMC-114, мозенавир (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, та GW640385X, DG17, PPL-100,
- 10 2) нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, каправірин, емівірин, делавірин, ефавіренц, невірапін, (+) каланолід А, етравірин, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, та TMC-120, TMC-278 (рилпівірин), ефавіренц, BILR355BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806,
- 15 3) нуклеозидного інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, зидовудин, емтрицитабін, диданозин, ставудин, зальцитабін, ламівудин, абакавир, амдоксовир, елвіцитабін, аловудин, MIV-210, Рацивир (± -FTC), D-d4FC, емтрицитабін фосфазид, фозивудин тидоксил, фазалвудин тидоксил, априцитибін (AVX754), амдоксовир, КР-1461, абакавир + ламівудин, абакавир + ламівудин + зидовудин, зидовудин + ламівудин,
- 20 4) нуклеотидного інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ, наприклад, тенофовир, дизопроксилфумарат тенофовиру + емтрицитабін дизопроксилфумарат тенофовиру + емтрицитабін + ефавіренц та адефовир,
- 25 5) інгібітору інтегрази ВІЛ, наприклад, куркумін, похідні куркумину, цикорієва кислота, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхінна кислота, похідні 3,5-дикофеїлхінної кислоти, ауринтрикарбонова кислота, похідні ауринтрикарбонової кислоти, фенетиловий ефір кофейної кислоти, похідні фенетилового ефіру кофейної кислоти, тирфостин, похідні тирфостину, кверцетин, похідні кверцетину, S-1360, зинтевир (AR-177), L-870812, та L-870810, МК-0518 (ралтегравир), BMS-707035, МК-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C,
- 6) інгібітору gp41, наприклад, енфувіртид, сифувіртид, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX та REP 9,
- 30 7) інгібітору CXCR4, наприклад, AMD-070,
- 8) інгібітору входу, наприклад, SP01A, TNX-355,
- 9) інгібітору gp120, наприклад, BMS-488043 та BlockAide/CR,
- 10) інгібітору G6PD та NADH-оксидази, наприклад, імунітин, 10) інгібітору CCR5, наприклад, аплавірок, вікрівірок, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 та маравірок,
- 35 11) інтерферону, наприклад, пегільований rIFN-альфа 2b, пегільований rIFN-альфа 2a, rIFN-альфа 2b, IFN альфа-2b XL, rIFN-альфа2a, консенсусний IFN альфа, інферген, ребіф, локтерон, AVI-005, PEG-інферген, пегільований IFN-бета, пероральний інтерферон альфа, інтерферон, реаферон, інтермакс альфа, r-IFN-бета, інферген + актимун, IFN-омега з DUROS, та альбуферон,
- 40 12) аналогів рибавіріну, наприклад, ребетол, копегус, левовірин, VX-497 та вирамідин (тарибавірин),
- 13) інгібіторів NS5A, наприклад, A-831, A-689 та BMS-790052,
- 14) інгібіторів полімерази NS5B, наприклад, NM-283, валопіцитабін, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 та XTL-2125,
- 45 15) інгібіторів протеази NS3, наприклад, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Телапревир), ITMN-191, та BILN-2065,
- 16) інгібіторів альфа-глюкозидази 1, наприклад, MX-3253 (целгозивир) та UT-231B, гепатопротекторів, наприклад, IDN-6556, ME 3738, МітоКью та LB-84451,
- нуклеозидних інгібіторів ВГС, наприклад, похідні бензімідазолу, похідні бензо-1,2,4-тіадіазину та похідні феніланіну,
- 50 інших лікарських засобів для лікування гепатиту С, наприклад, задаксин, нітазоксаниду (алінеа), BIVN-401 (віростат), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI4065, бавітуксимаб, оглуфанід, PYN-17, KPE02003002, актилон (CPG-10101), KRN-7000, цивасир, GI-5005, ANA-975 (ізаторибін), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, тарвасин, EHC-18 та NIM811,
- 55 20) фармакокінетичних посилювачів, наприклад, BAS-100 та SPI452, 20) інгібіторів H PHK-ази, наприклад, ODN-93 та ODN-112 та
- 21) інших агентів проти ВІЛ, наприклад, VGV-1, PA-457 (бевіримат), ампліген, HRG214, цитолін, полімун, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (іплімумаб), PBS119, ALG889 та PA-1050040.

У одному варіанті реалізації додатковим терапевтичним агентом є рибавірин. Відповідно, способи, описані тут, включають спосіб лікування гепатиту С у пацієнта-людини, який цього потребує, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості рибавірину та терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, фармацевтичної лікарської форми або таблетки, описаних у даному документі. У додатковому варіанті реалізації рибавірин та фармацевтичну композицію, фармацевтичну лікарську форму або таблетку, що містить софосбувір та ледипасвір вводять протягом приблизно 12 тижнів або менше. У інших варіантах реалізації рибавірин та фармацевтичну композицію, фармацевтичну лікарську форму або таблетку, що містить софосбувір та ледипасвір вводять протягом приблизно 8 тижнів або менше, протягом приблизно 6 тижнів або менше, або протягом приблизно 4 тижнів або менше.

Передбачається, що додатковий терапевтичний агент вводять за відомим у даній галузі техніки способом, та дозування може бути вибране фахівцем у даній галузі техніки. Наприклад, додатковий агент можна вводити у дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 2 г на добу.

Приклади

У наступних прикладах та у всьому даному описі, аббревіатури, використовувані у даному документі, мають відповідні значення, представлені нижче:

ACN	Ацетонітрил
AE	Побічний ефект
АФИ	Активний фармацевтичний інгредієнт
AUC	Площа під кривою
AUC _{inf}	Площа під кривою концентрація-час, екстрапольована на нескінченний час, розрахована як AUC _{0-last} + (C _{last} /λ _z)
AUC _{last}	Площа під кривою концентрація-час, від нульового часу до останньої концентрації, що піддається кількісному вимірюванню
BMI	Індекс маси тіла
BT	Оцінка прориву
CI	Довірчий інтервал
CL/F	Уявний загальний кліренс після введення лікарського засобу: CL/F=Доза/AUC
C _{last}	Остання спостережувана концентрація лікарського засобу, що піддається кількісному вимірюванню
cm	Сантиметр
C _{max}	Максимальна концентрація
cP	Сантипуаз
cP	Сантипуаз
CV	Коефіцієнт мінливості
D ₉₀	Розмір часток
DCF	Фактор ліків, що містяться
DCF	Фактор ліків, що містяться
DCM	Дихлорметан
дл	Децилітр
DRM	Речовини, пов'язані з лікарським засобом
DSC	Диференційна скануюча калориметрія
E _{max}	Максимальний ефект
F%	Відсоток біодоступності
FaSSIF	Штучний кишковий сік стану натще
FB	Вільна основа
FDC	Комбінація з фіксованою дозою
FeSSIF	Штучний кишковий сік ситого стану
FT	Перетворення Фур'є
г	Грам
GLSM	Геометричне середнє, розраховане методом найменших квадратів
GMR	Середнє геометричне значення

GT	Генотип
Год. або година	Година (и)
BGC	Вірус гепатиту С
HDPE	Поліетилен високої густини
HPC	Гідроксипропілцелюлоза
BEPX	Високоєфективна рідинна хроматографія
HPMC	Гідроксиметилцелюлоза
ICH	Міжнародна конференція щодо гармонізації; настанова щодо домішок
IFN	Інтерферон
IU	Міжнародна одиниця
KF	Карл Фішер
кг	Кілограм
л	Літр
LCT	Довголанцюговий тригліцерид
LDV	Сполука I, GS-5885, Ледипасвір
LLOD	Нижня межа виявлення
LLOQ	Нижня межа кількісного виявлення
LOD	Межа виявлення
M	Молярний
мг	Міліграм
хвил.	хвилина (и)
мл	Мілілітр
мм	Міліметр
мМ	Мілімолярний
N	Розмір популяції
n	Кількість пацієнтів
нг	Нанограм
нМ	Наномоль
нм	Нанометр
°C	Градуси Цельсія
ФД	Фармакодинамічний (фармакодинаміка)
PEG або PG	Поліетиленгліколь
P-GP або Pgp	P-глікопротеїн
PI	Інгібітор протеази
ФК	Фармакокінетичний
PLS	Частинні найменші квадрати
PPI	Інгібітори протонного насосу
PS	Розмір часток
PVP	Повідон
PVP/VA	Коповідон
QS	Достатня кількість
RAV	Асоційовані варіанти стійкості
RBV	Рибавірин
RH	Відносна вологість
PHK	Рибонуклеїнова кислота
RSD	Відносне стандартне відхилення
RT	Кімнатна температура
S ₀	Власна розчинність
SAE	Серйозний побічний ефект
SCT	Коротколанцюговий тригліцерид

SIBLM	Суміш штучної кишкової жовчної солі та лецитину
SIF	Імітовані кишкові соки
SLS	Лаурилсульфат натрію
SOF	Софосбувір (GS-7977, раніше PSI-7977)
SS-ЯМР	Твердотільний ядерний магнітний резонанс
CBB	Стійка вірусологічна відповідь
t	час
t _{1/2}	Період напіврозпаду (год.)
TFA	Трифтороцтова кислота
T _{max}	Час (спостережувана точка часу) C _{max}
UPLC	Надпродуктивна рідинна хроматографія
Upper Resp Tract Infx	Інфекція верхніх дихальних шляхів
USP	Єдині стандарти та процедури
UV	Ультрафіолет
VL	Вірусне навантаження
vRVR	Дуже швидка вірусологічна відповідь
V _z /F	Уявний об'єм розподілу
мас.	Маса
ПРД	Порошкова рентгенівська дифракція
мкг	Мікрограм
мкл	Мікролітр
мкм	Мікрометр

Приклад 1: Синтез аморфного ледипасвіру

Способи одержання різних форм ледипасвіру можуть бути знайдені у публікаціях США №№ 2013/0324740 та 2013/0324496. Обидві ці заявки включені у даний документ шляхом посилання.

5 Нижче приводиться спосіб виділення аморфної вільної основи ледипасвіру.

Об'єднали ацетоновий сольват ледипасвіру (191,4 г) та ацетонітрил (1356 г) у реакційній посудині та змішували вміст, поки не одержали розчин. Повільно додавали розчин ледипасвіру у ацетонітрилі у іншу реакційну посудину, що містить воду, яка інтенсивно перемішується (7870 г). Вміст перемішували при приблизно 23°C протягом приблизно 30 хвилин. Вміст фільтрували та висушували при 40-45°C до досягнення постійної маси, з одержанням аморфного твердого ледипасвіру (146,4 г, вихід 82%).

Приклад 2: Одержання таблетки та склад

А. Вибір дози таблетки

і. Софосбувір

15 Вибрана для складу таблетки доза софосбувіру становить 400 мг один раз на добу. Обґрунтування дози софосбувіру 400 мг може бути отримане з моделювання E_{max}ФК/ФД із використанням даних по ранній вірусологічній відповіді та впливу на організм людини, що також підтримує вибір дози софосбувіру 400 мг у порівнянні з іншими протестованими.

20 Значення AUC_{0-24h} основного метаболіту софосбувіру для дози 400 мг софосбувіру пов'язане із приблизно 77% максимальної зміни РНК ВГС від базового, що досягається так, як визначено цією моделлю, величина, яка знаходиться на порозі плато сигмоїдальної кривої вплив-відповідь. У сигмоїдальній моделі E_{max} існує відносна лінійна залежність вплив-відповідь у діапазоні від 20 до 80% максимального ефекту. Тому, враховуючи, що вплив софосбувіру у таблетках 200 мг, очевидно, є дозо-пропорційним з одиничними дозами до 1200 мг, тоді дози

25 нижче 400 мг, як очікується, дадуть значне зниження у величині зміни РНК ВГС у порівнянні з вихідним. Аналогічним чином, для того, щоб поліпшити прогнозування ефективності 77% на плато кривої вплив-відповідь, значне збільшення впливу (і, отже, дози) були б необхідні для помітного збільшення протівірусного ефекту.

30 Доза софосбувіру 400 мг один раз на добу була пов'язана з більш високими показниками СВВ у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1, у порівнянні з дозою 200 мг один раз на добу, у випадках введення у комбінації з додатковою терапією ВГС протягом 24 тижнів. Безпека та переносимість були схожими на обох рівнях дози. Крім того, коли софосбувір 400 мг один раз на

добу плюс інші терапії ВГС були введені пацієнтам, інфікованим ВГС 2 або 3 генотипів, спостерігалася 100% СВВ24.

ii. Ледипасвір

Максимальне зниження середнього \log_{10} РНК ВГС було 3 або більше для всіх груп людей, яким вводили ≥ 3 мг ледипасвіру. Модель E_{\max} ФК/ФД показує, що вплив, досягнутий після введення дози 30 мг забезпечує максимальну протівірусну відповідь $> 95\%$ у пацієнтів, інфікованих ВГС генотипу 1a. Було також відзначено, що 30 мг або більше ледипасвіру були схильні забезпечувати охоплення деяких пов'язаних з наркотиками мутацій, яких дози менше 30 мг не забезпечували, на основі аналізу мутантів NS5A, що виникли у відповідь на вплив ледипасвіру. Таким чином, 30 мг та 90 мг ледипасвіру були вибрані як дози для композицій, описаних у даному документі.

Подальші дослідження показали, що, коли ледипасвір вводять у комбінації з іншими терапевтичними агентами, значення прориву (BT, англ. breakthrough) (кількість пацієнтів із РНК ВГС $>$ нижньої межі кількісного визначення (LLOQ, англ. lower limit of quantification) після того, як досягнуть vRVR / загальне число пацієнтів, що досягли vRVR), вище при дозах 30 мг (BT = 33%, 11/33; 30 мг ледипасвіру), ніж при дозах 90 мг (BT = 12%, 9/74; 90 мг ледипасвіру). Таким чином, 90 мг доза ледипасвіру може давати більший протівірусний захист, що запобігає вірусному прориву.

Б. Тверда дисперсія, що містить ледипасвір

Для виготовлення таблеток, що містять комбінацію софосбувіру та ледипасвіру, описаних у даному документі, тверда дисперсія, що містить

ледипасвір, приготовлена разом із кристалічним софосбувіром. Вихідним матеріалом для твердої дисперсії можуть слугувати різноманітні форми ледипасвіру, у тому числі кристалічна форма, аморфна форма, їх солі, їхні сольвати та вільна основа, як описано у даному документі. Через високу розчинність у органічних розчинниках та наповнювачах та здатності ізолювати вільну основу кристалічного ацетонового сольвату ледипасвіру, ця форма була використана у аморфній твердій дисперсії ледипасвіру.

Підхід з використанням висушеної розпиленням твердої дисперсії дозволив досягти найбільш бажаних характеристик у порівнянні з іншими підходами виготовлення складу, та при цьому включав поліпшені продуктивність та технологічність/масштабованість *in vivo* та *in vitro*.

Вихідний розчин, висушений методом розпилювального сушіння, був підготовлений шляхом солюбілізації сольвату ледипасвіру та полімеру у вихідному розчиннику. Щоб уникнути утворення грудок у композиції, використовували інтенсивне змішування або гомогенізацію.

Різні полімери були випробувані на кращі характеристики у твердих дисперсіях. Тверді дисперсії неіоногенних полімерів, таких як гіпромелози та коповідону, обидві показали достатні стійкість та фізичні характеристики.

Вихідний розчин спочатку оцінювали для відповідного розчиннику відносно розчинності, в'язкості та стабільності. Етанол, метанол та дихлорметан (DCM) усі продемонстрували чудову розчинність (розчинність ледипасвіру >500 мг/мл). Вихідні розчини на основі етанолу та DCM оцінювали на предмет легкості приготування та висушували розпиленням у діапазоні впускних та впускних температур для оцінки стійкості процесу сушіння розпиленням. Обидва розчинники забезпечили швидке розчинення ледипасвіру та коповідону.

Розпилювальне сушіння етанолу привело до високого виходу (88, 90, 92, 94, 95, 97, 98, 99%) у широкому діапазоні температур виходу розпилювального сушіння (49-70°C), без накопичення матеріалу на камері розпилювального сушіння. Розпилювальне сушіння DCM привело до виходів 60%, 78% та 44%. У цілому, тверда дисперсія ледипасвіру (50% мас/мас.) з відношенням ледипасвіру до коповідону 1:1 продемонструвала гарну хімічну стабільність у вихідному етанольному розчині.

Етанольний розчин 10% ацетонового сольвату ледипасвіру та 10% коповідону одержували з використанням гомогенізації. Значення в'язкості спиртових розчинів ледипасвір: коповідон були низькими, згідно з вимірюванням при 30% вмісті твердих речовин (~ 65 сП).

Сушіння розпиленням проводили з використанням пневморозпилювача або гідравлічного розпилювача. У таблиці 1 представлені параметри сушіння розпиленням розраховуючи на 100 г - 4000 г загального вихідного розчину з використанням розпилювальної сушарки Anhydro MS35, а у таблиці 2 представлені параметри сушіння розпиленням з використанням гідравлічного розпилювача. Дані про розмір часток припускають досить великий розмір часток (10-14 мкм середнє PS), на який впливають використання більш високих швидкостей розпилення або більший діаметр форсунок. Потік газу з форсунки не модулювали з метою збільшення розміру часток.

Таблиця 1

Параметри розпилювального сушіння ледипасвіру на розпилювальній сушарці Anhydro MS3S з використанням пневморозпилювача

Параметр	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4
Розмір партії (г)	100	250	250	4000
Сухий залишок %	20	20	20	20
Швидкість подачі (мл/хвил/)	30	40	40	40
Розпилювальна форсунка (мм)	1,0	1,0	1,2	1,2
Форсунка витрати газу (кг/год.)	6,0	6,0	6,0	6,0
Витрата газу камери (кг/год.)	35,0	35,0	35,0	35,0
Температура впуску (°C)	125	165	165	165
Температура випуску (°C)	70	73	72	76
PS <d ₁₀ /d ₅₀ /d ₉₀ /середнє (мкм)	4/9/18/10	5/10/20/12	5/10/19/11	6/12/22/14
LOD після розпилення (%)	5,56	4,86	4,29	3,42

Таблиця 2

Приклад параметрів розпилювального сушіння ледипасвіру з використанням гідравлічного розпилювача

Параметр	Проба 1
Розмір партії (кг)	200
Сухий залишок %	20
Швидкість подачі (кг/год.)	178
Тиск подачі (бар)	52
Температура впуску (°C)	158
Температура випуску (°C)	65
PS d ₁₀ /d ₅₀ /d ₉₀ /середнє (мкм)	3/14/34
LOD після розпилення (%)	0,6

Органічні леткі домішки, у тому числі спрей розчиннику безводного етанолу та залишковий ацетон від сольвату ацетону ледипасвіру, швидко видаляють у процесі вторинного сушіння при 60°C. Менший об'єм продукції може бути висушений у лотках. На більших партіях може бути використана двоконусна сушарка або перемішуюча сушарка. Втрата при сушінні (LOD, англ. loss on drying) була пропорційно повільніше та може бути віднесена на воду, що згодом було підтверджено титруванням за Карлом Фішером.

Залишковий етанол був зменшений нижче значення з керівництва ICH 0,5% мас/мас, після 6 годин сушіння (або 8 годин для більшого об'єму). По завершенню сушіння вміст етанолу склав 0,08% мас/мас, та вміст залишкового ацетону склав 0,002%, що вказує на те, що процес вторинного сушіння є достатнім для видалення залишкового розчинника.

С. Підготовка таблетки

i. Моношарова таблетка

Тверду дисперсію ледипасвір:коповідон (1:1) одержували розчиненням ледипасвіру та коповідону у етанолі, а потім суміш сушили розпиленням. Висушену розпиленням тверду дисперсію ледипасвір:коповідон додатково сушили у вторинній сушарці. Аморфну тверду дисперсію, що містить ледипасвір, змішували із софосбувіром та ексципієнтами та подрібнювали, щоб полегшити змішування та однорідність суміші. Можна використовувати або спільно змішаний або спільно сухий процес грануляції. Спільна змішана грануляція є багатоетапним процесом, що складається із окремих сухих грануляцій для кожного активного інгредієнту з наповнювачами, з наступним змішування двох грануляцій разом. Спільна суха грануляція складається із сухої грануляції обох, активного інгредієнту та наповнювача разом.

Спільно змішаний та спільно сухий процеси показали порівнянні фізичні та хімічні властивості таблетки. Ілюстративні спільно змішані та спільно висушені композиції представлено у таблиці 3 та таблиці 4, наведених нижче.

Таблиця 3

Ілюстративний приклад складу спільно сушеної (спів-гранульованої) таблетки софосбувір/ледипасвір при різній номінальній масі

Внутрішньогранульована	% мас/мас. таблетки			
Софосбувір	50,00	40,00	36,36	33,33
Тверда дисперсія ледипасвір:коповідон (1:1)	22,50	18,00	16,36	15,00
Моногідрат лактози	6,67	16,33	23,19	26,11
Мікрокристалічна целюлоза	3,33	8,17	11,60	13,05
Кроскармелоза натрію	2,50	2,50	2,50	2,50
Діоксид кремнію	1,00	1,00	1,00	1,00
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	0,75
Екстрагранульована				
Мікрокристалічна целюлоза	10,00	10,00	5,00	5,00
Кроскармелоза натрію	2,50	2,50	2,50	2,50
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	0,75
Маса вмісту (мг)	800	1000	1100	1200

5

Таблиця 4

Ілюстративний приклад складу спільно змішаних (бі-гранульованих) таблеток софосбувір/ледипасвір

	Композиція	% мас/мас. Внутрішньо- гранульованої суміші	% мас/мас. таблетки	мг/таблет ка
Внутрішньо- гранульована суміш софосбувіру	Софосбувір	80	40	400
	Мікрокристалічна целюлоза	6	3	30
	Моногідрат лактози	6	3	30
	Кроскармелоза натрію	4	2	20
	Діоксид кремнію	3	1,5	15
	Стеарат магнію	1	0,5	5
	Всього всередині гранул	100	50	500
Внутрішньо- гранульована суміш ледипасвіру	Тверда дисперсія ледипасвір:коповідон	42,4	18	180
	Мікрокристалічна целюлоза	43,5	18,5	185
	Кроскармелоза натрію	9,4	4	40
	Діоксид кремнію	3,5	1,5	15
	Стеарат магнію	1,2	0,5	5
	Всього всередині гранул	100	42,5	425
Екстрагранульована	Мікрокристалічна целюлоза		5	50
	Кроскармелоза натрію		2	20
	Стеарат магнію	-	0,5	5
	Всього	-	100	1000
Покриття	Покриття-плівка	-	3	30
	Очищена вода	-	-	-

Потім, перед пресуванням таблеток, гранули змішували з ковзною речовиною. Загальна кінцева маса ядра таблетки склала 1000 мг.

- Плівкове покриття таблеток використовується для зменшення фотолітичної деградації. Таблетки були покриті до цільового збільшення маси у 3%. Матеріалом плівкового покриття було покриття на основі полівінілового спирту. Приклад складу таблетки наведено у таблиці 5.

Таблиця 5

Ілюстративний приклад композиції таблеток, які містять тверду дисперсію ледипасвіру та софосбувіру

Інгредієнт	% мас/мас.	Маса компоненту (мг/таблетка)
Софосбувір	40,00	400
Тверда дисперсія ледипасвіру	18,00	180,0
Моногідрат лактози	16,50	165,0
Мікрокристалічна целюлоза	18,00	180,0
Кроскармелоза натрію	5,00	50,0
Колоїдний діоксид кремнію	1,00	10,0
Стеарат магнію	1,50	15
Загальна маса ядра таблетки	100,0	1000,0
Покриття-плівка	3,00	30,0
Очищена вода	-	-
Загальна маса таблетки з покриттям		1030,0

10

ii. Двошарова таблетка

- Таблетки, що містять спільний склад твердої дисперсії, що містить ледипасвір та кристалічний софосбувір, також можуть бути виконані у вигляді двошарової таблетки, де кожен активний інгредієнт знаходиться у окремому шарі. Для виготовлення двошарової таблетки, тверду дисперсію ледипасвіру:коповідону (1:1) одержували розчиненням ледипасвіру та коповідону у етанолі, а потім сушили суміш розпиленням. Висушену розпиленням тверду дисперсію ледипасвіру:коповідону додатково сушили у вторинній сушарці. Далі висушену розпиленням тверду дисперсію ледипасвіру:коповідону змішували з ексципієнтами. Суміш подрібнювали, а потім перед сухою грануляцією змішували з ковзною речовиною. Гранули ледипасвіру змішували із позагранульованою ковзною речовиною. Окремо лікарську речовину софосбувір змішували з ексципієнтами та потім суміш подрібнювали, а потім перед сухою грануляцією змішували з ковзною речовиною. Гранули софосбувіру потім змішували із позагранульованою ковзною речовиною. Нарешті, порошкову суміш софосбувіру та ледипасвіру пресували у ядра двошарових таблеток. Потім, перед упакуванням, ядра двошарових таблеток покривали плівковим покриттям. Типовий приклад композиції двошарової таблетки, що містить тверду дисперсію ледипасвіру та софосбувіру, представлено у таблиці 6. У цій таблиці тверда дисперсія містить ледипасвір:коповідон у співвідношенні 1:1.

Таблиця 6

Ілюстративний приклад композиції двошарових таблеток, що містять тверду дисперсію ледипасвіру та софосбувіру

Інгредієнт	% мас/мас.	Маса компоненту мг/таблетка
Шар 1		
Софосбувір	33,34	400,0
Моногідрат лактози	5,66	68,0
Мікрокристалічна целюлоза	7,50	90,0
Кроскармелоза натрію	2,00	24,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,50	50,0
Стеарат магнію	1,00	12,0
Шар 2		
Тверда дисперсія ледипасвіру	15,00	180,0
Моногідрат лактози	15,00	180,0
Мікрокристалічна целюлоза	17,00	204,0
Кроскармелоза натрію	2,50	30,0
Стеарат магнію	0,50	6,0
Ядро таблетки всього	100,00	1200

Приклад 3: ФК, властивості стабільності та розчинності таблеток, які містять один агент ледипасвір, та таблеток ледипасвіру/софосбувіру та скорочення харчового-ефекту та ефектів пригнічення кислоти шлункового соку

А. Біодоступність таблеток, які містять один агент ледипасвір

Серії експериментів *in vivo* були проведені для оцінки потенційної переваги підходу з використанням твердої дисперсії стосовно звичайних композицій, а також для оптимізації твердої дисперсії шляхом ідентифікації найбільш придатного типу полімеру та відносної концентрації полімеру у межах дисперсії.

Еквівалентна біодоступність була досягнута між складами, що містять аморфну форму вільної основи (таблетка 4% мас/мас, 10 мг аморфної вільної основи) та складами, що містять D-тарtratну сіль ледипасвіру (таблетка 5,85% мас/мас, 10 мг D-тарtratної солі), у обох випадках з використанням звичайних складів, у моделі собак, що попередньо одержували пентагастрин, як показано у таблиці 7. Пентагастрин являє собою синтетичний поліпептид, який стимулює секрецію шлункової кислоти, пепсин та внутрішній фактор.

Таблиця 7

Середні (RSD) фармакокінетичні параметри ледипасвіру після перорального введення таблеток, 25 мг, собакам породи Бігль (n=6)

Форма лікарської речовини	Премедикація	C _{max} , (нмоль)	AUC ₀₋₂₄ (нмоль·год.)	F (%)
Аморфна вільна основа	Пентагастрин	743 (17)	8028 (22)	71
Кристалічна D-тарtratна сіль	Пентагастрин	665 (38)	7623 (44)	67

Оскільки ці композиції показували аналогічні властивості ФК та ізолюючі властивості D-тарtratної солі були краще, ніж аморфна форма вільної основи, композиція із кристалічним складом D-тарtratної солі була вибрана для порівняння з композиціями твердої аморфної дисперсії. Для цих досліджень були використані таблетки 30 мг, що містять кристалічну D-тарtratну сіль ледипасвіру та таблетки 30 мг або 90 мг, що містять аморфну тверду дисперсію ледипасвіру. Результати фармакокінетики у собак для деяких таблеток негайного вивільнення, що містять тверді дисперсії ледипасвіру, наведено у Таблиці 8.

Таблиця 8

Середні (RSD) фармакокінетичні параметри ледипасвіру після перорального введення таблеток ледипасвіру собакам породи Бігль натще (n=6)

Полімер	Співвідношення ледипасвір:полімер	Доза (мг)	Премедикація	C _{max} (нмоль)	AUC ₀₋₂₄ (нмоль·год.)	F (%)
Таблетки кристалічного D-тартрату	N/A	30	Пентагастрин	665 (38)	7623 (44)	67
			Фамотидин	154 (44)	1038 (41)	9
		90	Пентагастрин	1831 (28)	18086 (36)	54
			Фамотидин	349 (37)	3322 (40)	10
Таблетка аморфної дисперсії ледипасвіру: HPMS	2:1	30	Фамотидин	251 (51)	2553 (54)	22
Таблетка аморфної ледипасвіру: Коповідон	2:1	30	Фамотидин	369 (26)	3383 (36)	30
	1:1		Пентагастрин	983 (22)	10541 (24)	93
	1:1		Фамотидин	393 (30)	3930 (20)	35
	1:1	90	Пентагастрин	1644 (38)	20908 (41)	62
	1:1		Фамотидин	740 (24)	7722 (28)	23

У порівнянні з композиціями кристалічного D-тартрату ледипасвіру, таблетки твердої аморфної дисперсії показують більш високу біодоступність із низькою варіабельністю. У тварин, що попередньо одержували пентагастрин, було відзначено збільшення впливу приблизно у 40% та 2-х разове зниження мінливості. Що більш важливо, у тварин, що попередньо одержували фамотидин, спостерігалось збільшення біодоступності до 3,5 разів, у порівнянні з таблеткою D-тартратної солі.

Дисперсія на основі коповідону збільшувала біодоступність більше, ніж еквівалентний склад на основі гіпромелози (F = 30% та 22% відповідно) при розпилювальному сушінні у співвідношенні 2:1 АФІ:полімер. Біодоступність складу на основі коповідону була додатково підвищена за рахунок збільшення частки полімеру до співвідношення 1:1, у результаті чого була досягнута біодоступність у 35% у собак, що попередньо одержували фамотидин.

Завдяки поліпшенню продуктивності in vivo та прийнятної стабільності та фізичних властивостей, суміш 1:1 ледипасвір:коповідон була вибрана як матеріал для розпилювального сушіння.

Композиції, що містять аморфні тверді дисперсії, виявилися переважними у порівнянні з композиціями, що містять або аморфну вільну основу або D-тартратну сіль. Було виявлено, що біодоступність композицій аморфних вільних основ була схожа з композиціями D-тартратної солі. Додаткові дані показали зниження біодоступності, коли ледипасвір дозували з агентами, що пригнічують шлункову кислоту (фамотидином), що вказує на несприятливі лікарські взаємодії у композиціях аморфної вільної основи ледипасвіру та D-тартратної солі ледипасвіру. Тверда дисперсія, отримана за допомогою розпилювального сушіння з гідрофільним полімером, була ідентифікована, як така, що має прийнятну стабільність, фізичні характеристики та продуктивність in vivo. Таблетка, яка швидко розкладається, була розроблена з використанням процесу сухої грануляції та звичайно використовуваних наповнювачів. Дослідження біодоступності, що порівнює композиції, які містять D-тартратну сіль, з композиціями, що містять аморфну тверду дисперсію, показало поліпшену біофармацевтичну продуктивність та подолання більшої частини негативних лікарських взаємодій при терапії кислотного пригнічення, які спостерігаються у композиціях D-тартратної солі.

В. Біодоступність таблеток ледипасвір+софосбувір

ФК результати для комбінації софосбувіру з ледипасвіром (де ледипасвір знаходиться у твердій дисперсії з коповідомом у співвідношенні 1:1) показано у таблиці 9 та демонструють відсутність істотної взаємодії між софосбувіром та ледипасвіром.

Таблиця 9

Фармакокінетичні дані для софосбувіру та ледипасвіру при введенні софосбувіру та ледипасвіру окремо або у комбінації

Софосбувір (n=17)			
Середнє (%CV)	Софосбувір окремо	Софосбувір+ледипасвір	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (нг·год/мл)	794 (36,4)	1750 (27,8)	229 (191, 276)
AUC _{last} (нг·год/мл)	788 (36,6)	1740 (27,8)	230 (191, 277)
C _{max} (нг/мл)	929 (52,3)	1870 (27,9)	221 (176, 278)
Метаболіт I (n=17)			
Середнє (%CV)	Софосбувір окремо	Софосбувір+ледипасвір	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (нг·год/мл)	1110 (31,6)	1950 (22,8)	182 (157, 210)
AUC _{last} (нг·год/мл)	1060 (32,7)	1890 (22,8)	179 (155, 207)
C _{max} (нг/мл)	312 (38,7)	553 (26,6)	182 (154, 216)
Метаболіт II (n=17)			
Середнє (%CV)	Софосбувір окремо	Софосбувір+ледипасвір	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (нг·год/мл)	10900 (17,5)	13000 (16,7)	119 (113, 125)
AUC _{last} (нг·год/мл)	10200 (17,9)	12100 (15,5)	119 (113, 126)
C _{max} (нг/мл)	1060 (17,3)	864 (20,1)	81,2 (76,9, 85,8)
Ледипасвір (n=17)			
Середнє (%CV)	Ледипасвір окремо	Софосбувір+ледипасвір	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (нг·год/мл)	11900 (26,2)	11400 (27,0)	95,7 (92,1, 99,5)
AUC _{last} (нг·год/мл)	755 (24,7)	734 (27,0)	96,5 (89,9, 104)
C _{max} (нг/мл)	375 (28,8)	360 (31,2)	95,5 (91,9, 99,1)

Вплив софосбувіру у плазмі було збільшено у ~2,3 рази за допомогою ледипасвіру. Вплив ледипасвіру на софосбувір, очевидно, обумовлений інгібуванням Р-гр, у якому софосбувір є відомим субстратом. Збільшення софосбувіру не вважалося значимим через його дуже низький та перехідний вплив стосовно загального впливу пов'язаних із препаратом речовин (DRM, англ. drug related material) (DRM, розрахований як сума Aucs для кожної з аналізованих речовин, з виправленням на молекулярну масу). На підставі цього розрахунку AUC софосбувіру з ледипасвіром становить всього ~5,7% від DRM AUC. Вплив метаболіту II, основного циркулюючого метаболіту софосбувіру, не було піддано впливу введення ледипасвіру, і демонструє відсутність істотної взаємодії між софосбувіром та ледипасвіром.

С. Зниження харчового ефекту у твердій дисперсії ледипасвіру та таблетках ледипасвіру /софосбувіру

Ледипасвір окремо у звичайному складі (не тверда дисперсія) продемонстрував наявність негативного харчового ефекту. У таблиці 10 зведені ФК-параметри ледипасвіру після одноразової дози ледипасвіру, 30 мг, при призначенні натще та у ситому стані. ФК-профіль ледипасвіру змінюється у присутності їжі. Зокрема, їжа з високим вмістом жиру, очевидно, затримувала усмоктування ледипасвіру, продовжила T_{max} (середнє T_{max} 8 годин), та знизила впливи ледипасвіру на плазму (близько 45% зниження C_{max}, AUC_{last}, та AUC_{inf}, кожного значення відповідно).

Таблиця 10

ФК-параметри ледипасвіру у плазмі після введення однієї дози ледипасвіру у статусі супутнього прийому їжі

ФК-параметр	Середнє (%CV)	
	Ледипасвір 30 мг (N=8)	Ледипасвір 30 мг після їжі (N=8)
C_{max} (нг/мл)	73,1 (50,8)	36,5 (22,6)
T_{max} (год)	6,00 (5,00, 6,00)	8,00 (7,00, 8,00)
AUC_{last} (нг·год/мл)	1988,2 (58,2)	996,5 (21,6)
AUC_{inf} (нг·год/мл)	2415,9 (60,3)	1175,0 (25,3)
$t_{1/2}$ (год)	39,82 (33,15, 41,65)	36,83 (22,19, 49,08)
CL/F (мл/год)	17034,5 (58,6)	26917,9 (23,6)
V_2/F (мл)	876546,3 (44,2)	1386469 (24,9)
C_{last} (нг/мл)	6,8 (68,0)	3,1 (42,2)

Таблиця 11 представляє співвідношення GLSMs (ледипасвір 30 мг в умовах натще/ледипасвір 30 мг в умовах ситого шлунку) для кожного з основних ФК-параметрів.

5

Таблиця 11

Статистичні оцінки ФК-параметрів ледипасвіру для харчового ефекту

	Середнє геометричне значення найменших квадратів (GLSM)		Співвідношення GLSM (у ситому стані/натще) %	90% довірчий інтервал
	Ледипасвір 30 мг у ситому стані (N=8)	Ледипасвір 30 мг натще (N=8)		
C_{max} (нг/мл)	35,87	65,33	54,90	39,10, 77,08
AUC_{last} (нг·год/мл)	977,76	1724,28	56,71	38,87, 82,73
AUC_{inf} (нг·год/мл)	1143,64	2058,78	55,55	36,88, 83,67

Схожі середні часи напіврозпаду ледипасвіру спостерігали незалежно від того, проводилося призначення натще або на ситий шлунок ($t_{1/2}$ від 39,82 годин в умовах натще проти 36,83 годин в умовах ситого шлунку), що вказують на те, що їжа знижувала біодоступність ледипасвіру за рахунок зменшення його розчинності та/або поглинання.

10

Оскільки було продемонстровано, що ледипасвір має негативний харчовий ефект, композиція, що містить як софосбувір, так і ледипасвір (у вигляді твердої дисперсії у коповідоні (1:1)), була досліджена на харчовий ефект. Ці результати показано у таблиці 12. Їжа знизила швидкість усмоктування софосбувіру (середнє T_{max} : 1.00 проти 2.00 годин) з лише невеликими змінами у біодоступності, про що свідчить збільшення впливу софосбувіру та метаболіту I софосбувіру на плазму у 2 або менше разів. Для метаболіту II софосбувіру, спостерігали C_{max} нижче приблизно на 20-30% при призначенні софосбувіру з їжею без зміни AUC. % GMR та асоційований 90% CI (ситий стан/натще) для AUC метаболіту II софосбувіру знаходилися у еквівалентних границях від 70% до 143%. Оскільки зниження C_{max} метаболіту II софосбувіру було незначним, та параметри AUC відповідали критеріям еквівалентності, ефект їжі на метаболіт II софосбувіру не був визнаний значним.

15

20

Схожі впливи ледипасвіру на плазму (AUC та C_{max}) було досягнуто при введенні ледипасвіру в умовах ситого шлунку або натще. % GMR та зв'язані 90% CI (лікування у ситому стані/натще) знаходилися у еквівалентних границях 70-143%. Оскільки "негативний" харчовий ефект раніше спостерігався при введенні ледипасвіру окремо (як аморфної вільної основи, а не як твердої дисперсії), фармакокінетика ледипасвіру (аморфної твердої дисперсії; коповідон (1:1)), що вводиться у комбінації із софосбувіром, очевидно, не змінюється під впливом їжі. Таким чином, комбінація софосбувіру та ледипасвіру може бути призначена незалежно від їжі.

25

Таблиця 12

Фармакокінетичні дані для софосбувіру, метаболітів I та II софосбувіру та ледипасвіру при призначенні таблеток софосбувір/ледипасвір натще або з їжею з помірним вмістом жиру або з високо калорійною/жирною їжею

Софосбувір (n=29)			
Середнє (%CV)	Таблетка софосбувір/ ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір їжа помірної жирності	%GMR (90% CI) [Середня жирність/натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	1520 (39,5)	2860 (33,4)	195 (176, 216)
AUC _{last} (нг·год/мл)	1520 (39,7)	2850 (33,5)	195 (176, 216)
C _{max} (нг/мл)	1240 (49,6)	1520 (39,8)	126 (109, 147)
	Таблетка софосбувір/ ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір Висококалорійна/ високожирна їжа	GMR (90%CI) [Високожирна/натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	1520 (39,5)	2570 (34,0)	179 (162, 198)
AUC _{last} (нг·год/мл)	1520 (39,7)	2550 (34,6)	178 (161, 198)
C _{max} (нг/мл)	1240 (49,6)	1350 (42,5)	115 (99,0, 134)
Метаболіт I софосбувіру (n=29)			
Середнє (%CV)	Таблетка софосбувір/ ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір їжа помірної жирності	%GMR (90% CI) [Середня жирність/натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	1520 (42,0)	2520 (21,4)	177 (163, 192)
AUC _{last} (нг·год/мл)	1470 (43,3)	2460 (21,8)	180 (164, 196)
C _{max} (нг/мл)	352 (42,7)	495 (22,2)	151 (136, 167)
	Таблетка софосбувір/ ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір Висококалорійна/ високожирна їжа	GMR (90% CI) [Високожирна/ натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	1520 (42,0)	2550 (22,2)	181 (166, 196)
AUC _{last} (нг·год/мл)	1470 (43,3)	2500 (22,5)	184 (168, 201)
C _{max} (нг/мл)	352 (42,7)	501 (26,8)	154 (139, 171)
Метаболіт софосбувіру II (n=29)			
Середнє (%CV)	Таблетка софосбувір/ ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір їжа помірної жирності	%GMR (90% CI) [Середня жирність/натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	11800 (23,0)	13800 (17,7)	117 (112, 123)
AUC _{last} (нг·год/мл)	11300 (23,4)	12900 (18,2)	114 (108, 121)
C _{max} (нг/мл)	865 (26,6)	700 (19,5)	81,5 (75,6, 87,9)
	Таблетка софосбувір/ ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір Висококалорійна/ високожирна їжа	GMR (90% CI) [Високожирна/ натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	11800 (23,0)	12900 (18,5)	112 (107, 118)
AUC _{last} (нг·год/мл)	11300 (23,4)	12100 (20,1)	110 (103, 116)
C _{max} (нг/мл)	865 (26,6)	600 (22,9)	70,2 (65,0, 75,8)

Таблиця 12

Фармакокінетичні дані для софосбувіру, метаболітів I та II софосбувіру та ледипасвіру при призначенні таблеток софосбувір/ледипасвір натще або з їжею з помірним вмістом жиру або з високо калорійною/жирною їжею

Ледипасвір (n=29)			
Середнє (%CV)	Таблетка софосбувір/ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір їжа помірної жирності	%GMR (90% CI) [Середня жирність/натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	10600 (57,2)	10600 (35,6)	115 (99,4, 134)
AUC _{last} (нг·год/мл)	8600 (53,8)	8650 (32,1)	114 (98,0, 133)
C _{max} (нг/мл)	324 (44,8)	319 (24,8)	109 (93,5, 126)
	Таблетка софосбувір/ледипасвір Натще	Таблетка софосбувір/ледипасвір Висококалорійна/високожирна їжа	GMR (90% CI) [Висококалорійна/натще]
AUC _{inf} (нг·год/мл)	10600 (57,2)	9220 (36,1)	103 (88,5, 119)
AUC _{last} (нг·год/мл)	8600 (53,8)	7550 (33,9)	104 (88,8, 121)
C _{max} (нг/мл)	324 (44,8)	255 (25,9)	88,2 (75,8, 103)

D. Зниження ефекту супресантів шлункової кислоти у таблетках ледипасвіру/ софосбувіру

- Було продемонстровано, що у ледипасвіру, 30 мг, окремо, як у звичайному складі (у якості D-тартратної солі) так і у якості твердої дисперсії, знижується біодоступність при введенні з деякими супресантами шлункової кислоти; сильніше всього з інгібіторами протонного насоса (PPI, англ. proton-pump inhibitors, наприклад, омепразолом), але також включаючи антагоністи гістаміну-2 (H2RA, наприклад, фамотидин, дані не включені). У таблиці 12A зведені ФК-параметри ледипасвіру після введення звичайних таблеток ледипасвіру з одним агентом, 30 мг, таблеток ледипасвіру як твердої дисперсії (ледипасвір:коповідон 1:1), 30 мг, та таблеток комбінованого препарату з фіксованими дозами (FDC, англ. fixed-dose combination) софосбувіру/ледипасвіру (90 мг твердої дисперсії ледипасвіру, що містить коповідон 1:1) з омепразолом та без нього. Біодоступність ледипасвіру як таблетки з одним агентом при введенні з омепразолом скорочувалася приблизно у 2 рази; однак введення ледипасвіру як частини FDC таблетки софосбувіру/ледипасвіру з омепразолом не привело до значного зменшення впливу ледипасвіру (AUC та C_{max}) у порівнянні із введенням FDC таблетки софосбувіру/ледипасвіру за відсутності омепразолу.

Таблиця 12A

Фармакокінетичні дані для ледипасвіру при введенні таблеток ледипасвіру з одним агентом або таблеток софосбувіру/ледипасвіру з омепразолом та без нього

Ледипасвір, звичайний склад (N = 10)			
Середнє (%CV)	Тільки ледипасвір	Ледипасвір + Омепразол	%GMR (90%CI)
AUC _{tau} (нг·год/мл)	1640 (18,5)	865 (37,7)	50,7 (43,4, 59,3)
C _{max} (нг/мл)	99,0 (20,1)	51,2 (39,2)	49,7 (41,7, 59,1)
C _{tau} (нг/мл)	52,2 (22,1)	28,3 (36,0)	52,4 (44,3, 61,9)
Тверда дисперсія ледипасвіру (N = 17)			
Середнє (%CV)	Ледипасвір окремо	Ледипасвір + омепразол	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (нг·год/мл)	2140 (38,8)	1300 (50,7)	58,5 (48,3, 70,8)
AUC _{last} (нг·год/мл)	1850 (33,5)	1070 (45,5)	56,3 (46,4, 68,3)
C _{max} (нг/мл)	64,8 (32,9)	36,2 (55,9)	52,2 (41,4, 65,9)

Таблиця 12А

Фармакокінетичні дані для ледипасвіру при введенні таблеток ледипасвіру з одним агентом або таблеток софосбувіру/ледипасвіру з омепразолом та без нього

Ледипасвір, SOF/LDV FDC (N = 16)			
Середнє (%CV)	SOF/LDV FDC Окремо	SOF/LDV FDC + Омепразол	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (нг·год/мл)	7990 (66,2)	6660 (51,8)	96,0 (66,5, 139)
AUC _{last} (нг·год/мл)	7160 (65,8)	5700 (51,8)	92,5 (64,8, 132)
C _{max} (нг/мл)	242 (68,6)	176 (51,1)	89,1 (60,9, 130)

Б. Розчинення таблеток ледипасвіру/софосбувіру

Дослідження розчинності були проведені при порівнянні таблеток софосбувір 400 мг/ледипасвір 90 мг (ледипасвір:коповідон (1:1)). Таблетки софосбувір/ледипасвір (LOT 1-5) демонструють більше 85% софосбувіру (Фіг. 5) та ледипасвіру (Фіг. 6), розчинених за 30 хвилин, для обох складів таблеток. Ці результати представлені на Фіг. 5 та 6.

Приклад 4: Стабільність спільного складу софосбувіру/ледипасвіру Сумісність безводної кристалічної лікарської речовини софосбувір оцінювали із твердою дисперсією ледипасвір:коповідон. Суміш софосбувіру та твердої дисперсії ледипасвіру:коповідону (1:1) була приготовлена у співвідношенні, ілюстративному для фінальних таблеток 400 мг софосбувір/90 мг ледипасвір. Суміш пресували у пелети та поміщали у стабілізаційну камеру при 40°C/75% відносній вологості (BB) та 60°C/вологості навколишнього середовища, та випробовували після двох та чотирьох тижнів зберігання у відкритих скляних флаконах. Результати, зведені у таблиці 13, показують, що деградації для софосбувіру та для ледипасвіру не спостерігалось, що демонструє хімічну сумісність софосбувіру та твердої дисперсії ледипасвіру:коповідону одного з іншим.

Таблиця 13

Стабільність та вміст домішок софосбувіру та суміші твердої дисперсії ледипасвіру:коповідону при зберіганні при 40 °C/75% відносній вологості та 60 °C

Стан	Час (тижні)	Ледипасвір		Софосбувір	
		Стабільність (%)	Сумарний вміст домішок (%)	Стабільність (%)	Сумарний вміст домішок (%)
45 °C/75 % BB	0	98,8	0,0	102,9	0,4
	2	96,9	0,0	101,6	0,3
	4	97,1	0,0	100,5	0,2
60 °C	0	98,8	0,0	102,9	0,4
	1	99,2	0,0	102,4	0,3
	2	99,6	0,0	103,2	0,3
	4	98,9	0,0	102,8	0,2

Приклад 5: Ефективність лікування софосбувіром/ледипасвіром/рибавірином пацієнтів з інфекціями ВГС

Пацієнтів з інфекціями ВГС лікували або комбінацією софосбувіру, ледипасвіру та рибавіріну або софосбувіру та рибавіріну. Пацієнти для дослідження включали пацієнтів, які раніше не одержували лікування від ВГС, а також пацієнтів з нульовою реакцією, тобто, що раніше лікувалися від ВГС, але, що не реагували на лікування. Стандартні дози (наприклад 90 мг ледипасвіру, 400 мг софосбувіру та 1000 мг рибавіріну) кожного препарату давали кожному пацієнтові протягом 12 тижнів. Протягом лікування вимірювали РНК ВГС, та після того, як лікування було припинено, вимірювали стійку вірусологічну відповідь (СВВ). Після чотирьох тижнів лікування майже всі пацієнти досягли показань РНК ВГС нижче межі виявлення (LOD 15 МО/мл), та до кінця лікування 100% пацієнтів досягли рівня РНК ВГС нижче LOD (табл. 14).

Таблиця 14

Пацієнти з РНК ВГС нижче межі виявлення протягом часу

	Софосбувір + рибавірин		Софосбувір + рибавірин + ледипасвір	
	Пацієнти, що не отримували лікування раніше (n=25)	Пацієнти з нульовою відповіддю (n=10)	Пацієнти, що не отримували лікування раніше (n=25)	Пацієнти з нульовою відповіддю (n=9)
Тиждень 1	32%	10%	44%	0%
Тиждень 2	68%	70%	88%	44%
Тиждень 4	100%	100%	100%	89%
Закінчення лікування	100%	100%	100%	100%

Неочікувано, 100% пацієнтів, що одержували комбінацію софосбувіру, ледипасвіру та рибавірину, досягли стійкої вірусологічної відповіді на чотирьох та дванадцяти тижнях після лікування. На противагу цьому, тільки 88% пацієнтів, що не одержували лікування раніше, та 10% пацієнтів з нульовою відповіддю, які одержували комбінацію софосбувіру та рибавірину, досягли СВВ на чотирьох тижнях після лікування та тільки 84% пацієнтів, що не одержували лікування, та 10% пацієнтів з нульовою відповіддю, які одержували комбінацію софосбувіру та рибавірину, досягли СВВ на дванадцяти тижнях після лікування (табл. 15).

Таблиця 15

Стійка вірусологічна відповідь

	Софосбувір + рибавірин		Софосбувір + рибавірин + ледипасвір	
	Пацієнти, що не отримували лікування раніше (n=25)	Пацієнти з нульовою відповіддю (n=10)	Пацієнти, що не отримували лікування раніше (n=25)	Пацієнти з нульовою відповіддю (n=9)
SVR4	88%	10%	100%	100%
SVR12	84%	10%	100%	100%

Ці результати графічно представлені на Фіг. 7A-D та демонструють, що додавання ледипасвіру у схему лікування дало 100% СВВ на 4 та 12 тижнях. Приклад 9, нижче, показує аналогічні результати, отримані при схемі лікування менше дванадцяти тижнів (тобто при схемі лікування приблизно 8 або 6 тижнів), та що аналогічні результати отримані з режимом лікування софосбувіром та ледипасвіром без додавання рибавірину.

Приклад 6. Стабільність таблеток комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF 400 мг/ледипасвір 90 мг

Цей приклад узагальнює фізико-хімічну стабільність фасованих таблеток комбінованого препарату з фіксованими дозами (FDC) софосбувіру (SOF) 400 мг / ледипасвіру 90 мг, покритих синьою плівковою оболонкою, при 25°C/60% відносній вологості (ВВ) та 40°C/75% ВВ залежно від вологопоглиначача. Ледипасвір у складі таблетки включає ледипасвір:коповідон у співвідношенні 1:1. Крім того, хімічна та фізична стабільність FDC таблеток SOF/ледипасвір була оцінена при 40°C/75% відносній вологості у відкритому стані до 4 тижнів.

Фізико-хімічні властивості, які були оцінені, включали зовнішній вигляд, ефективність, утворення продуктів розпаду, швидкість розчинення та вміст води. Фізичну стабільність таблеток під час відсутності вологопоглиначача оцінювали після 24 тижнів з використанням КР спектроскопії з Фур'є-перетворенням та модульованої диференціальної скануючої калориметрії (mDSC).

Таблетки FDC SOF 400 мг / ледипасвір 90 мг, покриті синьою плівковою оболонкою, показали задовільну стабільність при 25°C/60% ВВ та 40°C/75% ВВ протягом 24 тижнів у

присутності 0, 1 та 3 г вологопоглинача. Істотних змін у ефективності, вмісті домішок або швидкості розчинення не спостерігалось. Проте, фотодеградант ледипасвіру був присутній у 0,1% для всіх умов. КР спектроскопія з Фур'є-перетворенням для таблеток, що зберігаються під час відсутності вологопоглинача, не показала, що виявляється кристалізації після 24 тижнів.

5 Способи та матеріали

Матеріали

У таблиці 16 перераховані фізико-хімічні властивості для лікарської речовини SOF та твердої дисперсії ледипасвіру, використовуваних для виробництва таблеток. Кількості лікарської речовини SOF та твердої дисперсії ледипасвіру були скоректовані на основі їх відносного фактору вмісту лікарського засобу (DCF, англ. drug content factor) із супутнім коректуванням кількості моногідрату лактози. Фактор вмісту лікарського засобу DCF, використаний для SOF та порошку твердої дисперсії ледипасвіру, 50% мас/мас, становив 0,997 та 0,497 (0,994 з поправкою на кількість коповідону), відповідно.

Таблиця 16

Фізико-хімічні властивості лікарської речовини SOF та твердої дисперсії ледипасвіру, 50% мас/мас, порошкоподібної речовини, використаної для виробництва FDC таблеток SOF 400 мг/ледипасвіру 90 мг у плівковій оболонці

Активний інгредієнт	Кристалічна форма	Аналіз шляхом ВЕРХ (%)	Домішки (%)	Фактор вмісту лікарського засобу	Вміст води за Карлом Фішером (%)	Розмір часток (мкм)		
						d10	d50	d90
SOF	Безводна форма II	99,8	0,1	0,996	0,1	3	10	29
Тверда дисперсія ледипасвіру, 50% мас/мас, порошкоподібна речовина	Аморфний	49,7	0,2	0,497	1,09	5	22	44

15 Обладнання

Основне обладнання, використане для виробництва FDC таблеток SOF 400 мг/ледипасвір 90 мг, покритих плівковою оболонкою, включало V-блендер об'ємом 12 кварт, ситовий млин (COMIL 197S, Quadro, Waterloo, Канада), оснащений сітчастим екраном 0,094 дюйма, роликовий ущільнювач/гранулятор (Minipactor, Gerteis, Jona, Швейцарія), оснащений відсівним екраном 1,0 мм та валом гладкої/гладкої конфігурації, 12-місцевий інструментний роторний таблетковий прес (XM-12, Korsch, Берлін, Німеччина) та машина для нанесення покриття на таблетки (Labcoat, O'Hara Technologies, Онтаріо, Канада). Ромбовидний прес-інструмент для таблеток (Elizabeth Carbide Die Co., Inc., McKeesport, Пенсільванія, США) складався з ромбовидних стандартних увігнутих пробійників D-типу з розмірами 0,7650 дюймів × 0,4014 дюймів (19.43 мм × 10.20 мм). Для покриття ядер таблеток була використана машина для нанесення покриття на таблетки з 15-дюймовим перфорованим піддоном.

Закриття контейнера

FDC таблетки софосбувіру/ледипасвіру упаковані у білі пляшки об'ємом 100 мл з поліетилену високої щільності (ПЕВЩ). Кожна пляшка містила 30 таблеток, ємність або пакетик силікагелю вологопоглинача масою 0, 1 або 3 г та поліефірний пакувальний матеріал. Кожна пляшка була закрита білою, різьбовою кришкою з безперервним різьбленням із захистом від дітей з індукційно ущільненою прокладкою з алюмінієвим покриттям.

Обрану кількість пляшок залишили відкритими та упаковали без вологопоглинача для оцінки фізичної та хімічної стабільності при 40°C/75% ВВ у посиленних умовах тепла та вологості.

Загальний дизайн дослідження

Твердий стан та хімічна стабільність упакованої партії оцінювалася у наступних конфігураціях:

1) при 25°C/60% ВВ та 40°C/75% ВВ залежно від вологопоглинача. Зразки зберігали у закритому стані протягом як мінімум 24 тижнів.

2) при 40°C/75% ВВ у відкритому стані строком до 4 тижнів.

Зразки були вилучені у заздалегідь заданих часових точках. Було проведено тестування хімічної стабільності по зовнішньому вигляду, ефективності, утворенню продуктів розпаду, швидкості розчинення та вмісту води. Були проведені додаткові аналізи фізичної стабільності для контролю потенційної кристалізації та розділення фаз.

Оцінка фізичної стійкості

Фізичні тести на стабільність, включали зовнішній вигляд та КР спектроскопію з Фур'є-перетворенням. Візуальний огляд проводили на підданих стресу таблетках із плівковим покриттям, щоб визначити зміни у кольорі таблеток та цілісності покриття. Використовували КР спектроскопію з Фур'є-перетворенням для виявлення потенційного кристалічного ледипасвіру (форма III) у таблетках із плівковим покриттям.

У всіх часових точках та умовах зберігання таблетки візуально оглядали на наявність змін у зовнішньому вигляді. На противагу цьому, КР спектроскопію з Фур'є-перетворенням виконали тільки на таблетках з 0 г вологопоглинача (25°C/60% ВВ та 40°C/75% ВВ) на 24 тижні.

Зовнішній вигляд

У всіх часових точках таблетки були досліджені на фізичну цілісність (тобто колір, форма, цілісність покриття та видавленого зображення).

КР спектроскопія з Фур'є-перетворенням

Були проведені експерименти по КР спектроскопії з Фур'є-перетворенням. 24-тижневі FDC таблетки SOF/ледипасвіру, покриті плівковою оболонкою, що зберігалися у закритих контейнерах при температурі 25°C/60% ВВ та 40°C/75% ВВ, були проаналізовані з використанням КР спектроскопії з Фур'є-перетворенням для виявлення кристалічного ледипасвіру (форма III). Коротко, покриття таблеток обережно видаляли за допомогою ножа Хасто™ з наступним подрібнюванням таблетки товкачиком у ступці. Потім порошок таблетки упаковували у чашки та одержували спектри з використанням геометрії зворотного розсіювання.

Оцінка хімічної стійкості

Були проведені аналізи хімічної стабільності, включаючи вимірювання вмісту води за Карлом Фішером (KF), ефективності, формування домішок/продуктів розпаду та швидкості розчинення.

Вміст води за Карлом Фішером

Вміст води для FDC таблеток SOF 400 мг/ледипасвіру 90 мг, покритих плівковою оболонкою, протоколювалося відповідно до USP <921>.

Ефективність та формування домішок/продуктів розпаду за НВЕРХ

Ефективність та формування продуктів розпаду FDC таблеток SOF/ледипасвіру, покритих плівковою оболонкою, оцінювали за допомогою аналізу зразка композиційного розчину з 10 таблеток відповідно до STM-2542 [5]. Стандартна базова концентрація для SOF та ледипасвіру становить 2,0 мг/мл та 0,45 мг/мл, відповідно. Стабільність та деградація продукту, що містить SOF та ледипасвір, була визначена НВЕРХ за допомогою зовнішнього стандарту та площі нормалізації на довжинах хвиль 262 нм та 325 нм, відповідно.

Методологія розчинення

Тестування розчинення проводилося на FDC таблетках SOF/ледипасвіру, покритих плівковою оболонкою. Використовували апарат для розчинення USP тип 2 з 900 мл розчину середовища та швидкістю лопатей 75 оборотів на хвилину. Середовищем був 1,5% полісорбат 80 у 10 мМ калій-фосфатному буфері при pH 6,0, температуру підтримували при 37°C протягом всього аналізу. Об'єм вивільнених SOF та ледипасвіру як функцію часу відслідковували за допомогою НВЕРХ, з використанням нормування площ піків та зовнішнього стандарту при довжині хвилі 250 нм.

РЕЗУЛЬТАТИ

A. Фізична стійкість

A1. Зовнішній вигляд

Зразки при всіх умовах стійкості та рівнях вологопоглинача були візуально оглянуті на всіх часових точках та були знайдені схожими із синіми, ромбовидними таблетками, покритими плівковою оболонкою.

A2. КР спектроскопія з Фур'є-перетворенням

КР спектроскопію з Фур'є-перетворенням проводили на порошку, вилученому з таблеток, що зберігалися за відсутності вологопоглинача після 24 тижнів. Розрахунки % кристалічності з використанням моделі PLS не показали ознак кристалічного ледипасвіру (форма III) вище LOD

3% при будь-яких умовах зберігання. Це узгоджується з вихідною пробою ($t = 0$), у якій ледипасвір (форма III) знаходився також нижче LOD. Спектр відібраних зразків був включений у діаграму, від 1577 см^{-1} до 1514 см^{-1} з базовими лініями, які були штучно підбудовані для чіткості. Ця область знаходиться у одній із чотирьох областей спектру, використовуваних для оцінки % ледипасвіру (форма III) у таблетках по моделі PLS.

Два верхні спектри (використаних як стандарти у моделі PLS), на графіку, отримані від таблеток з додаванням 10% мас/мас, і 3% мас/мас, кристалічного ледипасвіру (форма III). Наступні два спектри представляють піддані стресу таблетки, що зберігалися протягом 24 тижнів при $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$ та $25^\circ\text{C}/60\%\text{ BB}$. Останній спектр представляє початкову точку часу ($t=0$). Ледипасвір (форма III) має яскраво виражений пік на 1552 см^{-1} , який можна чітко побачити на прикладі таблеток з додаванням відомої кількості зазначеної речовини зі збільшенням інтенсивності від 3% до 10%. Інтенсивність у цій зоні для підданих стресу зразків, що зберігалися протягом 24 тижнів, не збільшилася у порівнянні зі зразком $t=0$, що вказує на відсутність змін у кристалічності. Ледипасвір (форма III) у зразку $t=0$ та 24 тижневих зразках знаходиться нижче того, що презентовано у таблетках з додаванням 3% ледипасвіру форми III, поточної межі виявлення для цієї аналітичної методики.

B. Хімічна стабільність

B.1 Вміст води за Карлом Фішером

Вміст води у підданих стресу зразках, що зберігалися протягом 4 тижнів у відкритому положенні, збільшилося з 2,28% до 5,23%. Кількість вмісту води у підданих стресу зразках, що зберігалися при $25^\circ\text{C}/60\%\text{ BB}$, знизилася до 1,91%, 1,58% та 1,65% для таблеток без вологопоглинача, з 1 г вологопоглинача та 3 г вологопоглинача, відповідно. При $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$ кількість вмісту води знизилася до 2,03%, 1,79% та 1,46% для таблеток без вологопоглинача, з 1 г вологопоглинача та 3 г вологопоглинача, відповідно.

B.2 Ефективність та формування домішки/продуктів розпаду

Ефективність та вміст домішок/продуктів розпаду для FDC таблеток SOF 400 мг/ледипасвіру 90 мг, покритих плівковою оболонкою, були визначені при $25^\circ\text{C}/60\%\text{ BB}$ та $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$. Були отримані ілюстративні хроматограми стабільності зразків, що зберігалися при $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$. Дані показали, що SOF та ледипасвір залишалися хімічно стабільними у FDC таблетках SOF 400 мг/ледипасвіру 90 мг, покритих плівковою оболонкою, що зберігалися протягом 24 тижнів при $25^\circ\text{C}/60\%\text{ BB}$ та $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$. Заявлена на етикетці концентрація для SOF та ледипасвіру залишилася незмінною при $25^\circ\text{C}/60\%\text{ BB}$ та $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$.

Розчинення

Були отримані профілі розчинення SOF та ледипасвіру у FDC таблетках SOF 400 мг/ледипасвіру 90 мг, покритих плівковою оболонкою. На момент часу 24 тижня таблетки знаходилися у діапазоні між 99% та 100% розчинення за 45 хвилин для SOF, та між 99% та 98% для ледипасвіру при $25^\circ\text{C}/60\%\text{ BB}$ та $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$ з усіма тестованими рівнями вологопоглинача.

Із усього вищесказаного, цей приклад показує, що FDC таблетки SOF 400 мг/ледипасвіру 90 мг, покриті плівковою оболонкою, показали задовільну стабільність при $25^\circ\text{C}/60\%\text{ BB}$ та $40^\circ\text{C}/75\%\text{ BB}$ аж до 24 тижнів за наявності 0, 1 та 3 грамів вологопоглинача. Додатково кристалічний ледипасвір (форма III) не був виявлений за допомогою КР спектроскопії з Фур'є-перетворенням після 24 тижнів зберігання.

Приклад 7. Розробка складу таблетки комбінованого препарату з фіксованими дозами (FDC) SOF 400 мг/ледипасвір 90 мг

Цей приклад показує розробку таблетки комбінованого препарату з фіксованими дозами (FDC) SOF 400 мг/ледипасвіру 90 мг, що містить ледипасвір:коповідон (1:1). З такою розробкою асоціювалися очікувані труднощі, однією з яких був очікуваний слабкий потік порошку, а інша відносилася до неоднорідності суміші, враховуючи існуючі склади кожного окремого агенту.

Були випробувано три склади таблеток, у тому числі (1) моношаровий спільно гранульований склад у вигляді таблетки, (2) моношаровий спільно змішаний склад у вигляді таблетки та (3) двошаровий склад у вигляді таблетки. У всіх цих складах SOF був у безводній кристалічній формі II та ледипасвір був у аморфній твердій дисперсії (ледипасвір:коповідон (1:1)).

Склад (1), як правило, пов'язаний з найвищим ризиком лікарської взаємодії, але є найбільш економічно ефективним у процесі виробництва. Двошаровий склад (3), навпаки, сприймається як такий, що має найменший ризик лікарської взаємодії.

Ефективність розчинення складів була випробувана у середовищі розчинення, яке включало 10 мМ фосфатного буферу при pH 6,0 (1,5% Tween ® 80). Як показано на Фіг. 8 A-B, усі три

склади мали порівнянну ефективність розчинення, аналогічну тій, яку мали контролі з одним агентом.

- 5 Також була випробувана фармакокінетична (ФК) продуктивність кожного складу. Концентрація у плазмі SOF/ледипасвіру після перорального введення SOF/ледипасвіру FDC та контрольних таблеток у собак натще (100 мг/22,5 мг фіксоване/собака). У таблиці 17 нижче показані ФК-результати.

Таблиця 17

Фармакокінетична продуктивність складів у собак, що попередньо одержували фамотидин

Загальна маса таблетки/складу	Лікування	SOF		Ледипасвір	
		AUC _{0-t} (нг·год/мл)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-last} (нг·год/мл)	C _{max} (нг/мл)
Контроль Таблетка SOF + SD таблетка ледипасвіру	Фамотидин	314±207	503±363	3260±1312	345±132
Моношарова, спільно гранульована	Фамотидин	501±249	729±434	3236±730	333±56
Моношарова, спільно змішана	Фамотидин	483±406	652±527	4208±2216	444±215
Двошарова	Фамотидин	283±193	288±201	4 712±2 270	421,7±203,7

- 10 Ґрунтуючись на цих результатах, моношарова спільно гранульована таблетка була обрана для подальшого аналізу. Склад цієї композиції приводиться у таблиці 18.

Таблиця 18

Склад FDC таблетки SOF 400
мг/ледипасвіру 90 мг

Композиція	% мас/мас.
Внутрішньогранульована	
SOF	40,00%
SD ледипасвір	18,00%
Лактоза Fast Flow 316	16,50%
MCC 101	8,00%
Кроскармелоза	2,50%
Діоксид кремнію	1,00%
Стеарат магнію	0,75%
Позагранульована	
MCC 101	10,00%
Кроскармелоза	2,50%
Стеарат магнію	0,75%
Загальна маса заповнення ядра таблетки (мг)	1000
Покриття	
Опадрай II помаранчевий 85F13912	3,0%
Вода	QS

Клінічне дослідження біодоступності було проведено із цим складом у 24 здорових пацієнтів при умовах натще, з використанням таблеток з одним агентом як контролів. Результати показано у таблиці 19.

Таблиця 19

Біодоступність комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру та таблеток з одним агентом

Загальна маса таблетки/складу	Доза (мг)	SOF		Ледипасвір	
		AUC _{inf} (нг·год/мл)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{inf} (нг·год/мл)	C _{max} (нг/мл)
Контроль з одним агентом Таблетка SOF + SD таблетка ледипасвіру	SOF 400 мг Ледипасвір 90 мг	11900 (23,5)	764 (27,3)	9620 (45,6)	314 (40,5)
FDC таблетка SOF + ледипасвір		12500 (23,1)	784 (36,2)	9570 (46,6)	314 (45,2)

5

Отже, ці результати показують, що комбінований препарат з фіксованими дозами SOF/ледипасвір (спільно гранульований) та таблетки з одним агентом біоеквівалентні.

Приклад 8. Дослідження розчинності для аморфного ледипасвіру

Цей приклад аналізує фізико-хімічні властивості різних форм ледипасвіру, у тому числі аморфної та кристалічної вільної основи, сольвату та солі, відносно їхньої розчинності.

А. Матеріали та способи

Профіль pH-розчинності

Розчинність аморфної вільної основи ледипасвіру у воді була визначена у всьому діапазоні pH від 1 до 10. Надлишковий твердий ледипасвір додавали у діапазон водних розчинів з відрегульованим pH (титрованих з HCl з або NaOH) та перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Потім суспензію фільтрували через шприцеві фільтри з відновленої целюлози. Вимірювали значення pH надосадової рідини та супернатант розбавляли відповідним чином 50:50 H₂O+0,1% TFA:ACN, та аналізували на вміст ледипасвіру методом ВЕРХ-УФ.

Розчинність у штучному кишковому середовищі

Розчинність аморфної вільної основи ледипасвіру оцінювали у трьох типах штучної кишкової рідини при pH 6,5 або pH 5,0; та у суміші штучної кишкової жовчної солі та лецитину (SIBLM), pH 6,4. Надлишковий твердий ледипасвір додавали у відповідну штучну кишкову рідину та перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Потім отриману суспензію фільтрували через шприцеві фільтри з відновленої целюлози. Верхній шар розбавляли відповідним чином 50:50 H₂O+0,1% TFA: ACN та аналізували на вміст ледипасвіру методом ВЕРХ-УФ.

Розчинність наповнювача

Розчинність аморфної вільної основи ледипасвіру та кристалічного D-тартрата ледипасвіру була виміряна у широкому діапазоні фармацевтично прийнятих розчинників, у тому числі співрозчинників, поверхнево-активних речовин, жирних кислот, тригліцеридів або їх сумішей. Матеріал відважували у скляних флаконах та перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. У багатьох випадках розчинність була вище, ніж кількість твердої речовини, використаної у зразку, при цьому багато результатів представлені як "більше ніж" або "більше або рівно", якщо концентрація не була кількісно визначена за допомогою ВЕРХ-УФ.

Крім того, розчинність у воді вимірювали як функцію часу у присутності 0,1% мас/мас, поверхнево-активних речовин та полімерів при pH 2 (50 мМ цитрату) та pH 5 (50 мМ цитрат). Для визначення відмінностей у поведінці при розчиненні були оцінені кристалічна форма ледипасвіру (ацетоновий сольват Форма II; безводна форма FB III; D-тартрат) та аморфна форма. До водних буферних розчинів був доданий надлишок твердої речовини; зразки відбирали через задані інтервали (2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60 хвилин та 24 години), фільтрували через регенеровані целюлозні фільтри та розбавляли для вимірювання концентрації методом ВЕРХ-УФ.

В. Результати

Розчинність та швидкість розчинення

Профілі рН-розчинності усіх доступних форм ледипасвіру були встановлені при кімнатній температурі та графічно показані на Фіг. 9. Плоска частина профілю розчинності ($\text{pH} > 5$) представляє власну водну розчинність вільної основи. Розчинність у воді ледипасвіру значно збільшується при зниженні рН розчину нижче pK_a іонізуємих груп. Усі форми втрачають кристалічність, вертаючись до аморфної вільної основи у водному розчині, та у такий спосіб показують аналогічні властивості водної розчинності у стійкому стані. Однак властивості розчинення залежать від форми та нижче описані більш докладно.

Аморфна вільна основа ледипасвіру

Власна розчинність аморфної вільної основи (FB) ледипасвіру становить приблизно 0,04 мг/мл. У кислому середовищі розчинність збільшується до 1 мг/мл при рН 2,3 та досягає максимуму у приблизно 7 мг/мл при рН 1,6, як показано у таблиці 20 та на Фіг. 9. Розчинність ледипасвіру у штучній кишковій рідині обумовлена як рН середовища, так і присутністю солей жовчних кислот та лецитину. У штучній кишковій рідині стану "натще" (FaSSIF) при рН 6,5 та кімнатній температурі розчинність становить 0,025 мг/мл, та збільшується приблизно у 10 разів до 0,232 мг/мл у суміші штучної жовчі та лецитину (SIBLM, рН 6,5) через збільшену концентрацію солей жовчних кислот та лецитину. Аналогічне поліпшення розчинності до 0,230 мг/мл спостерігається у штучній кишковій рідині "ситого" стану (FeSSIF, рН 5), що містить менше суміші солі жовчної кислоти та лецитину, ніж SIBLM. Збільшення розчинності у цій суміші переважно відносять до іонізаційного насичення молекули при рН 5.

Таблиця 20

Розчинність аморфної вільної основи ледипасвіру як функція рН при кімнатній температурі

Водне середовище	Розчинність (мг/мл)
Водний, рН 1,6 (HCl)	6,855
Водний, рН 2,3 (HCl)	1,096
Водний, рН 3,1 (HCl)	0,0132
Водний, рН 4,1 (HCl)	0,00011
Водний, рН 5,5 (HCl)	0,00003
Водний, рН 6,2 (не змінений)	0,00003
Водний, рН 7,2 (NaOH)	0,00001
FaSSIF ¹ рН = 6,5	0,025
FeSSIF ² рН = 5,0	0,230
SIBLM ³ рН = 6,4	0,232

¹FaSSIF являє собою воду з 3 мМ таурохолату натрію та 0,75 мМ лецитину, рН доводили до 6,5 фосфатним буфером, іонну силу доводили до 0,15М за допомогою NaCl.

²FeSSIF являє собою воду з 15 мМ таурохолату натрію та 3,75 мМ лецитину, рН доводили до 6,5 фосфатним буфером, іонну силу доводили до 0,15М за допомогою NaCl.

³SIBLM являє собою воду з 30 мМ глікохолату натрію, 30 мМ глікохенодезоксихолату натрію, 15 мМ глікохенодезоксихолату натрію, 10 мМ таурохолату натрію, 10 мМ таурохенодезоксихолату натрію, 5 мМ тауродезоксихолату натрію, 50 мМ хлориду натрію та 11 мМ лецитину, рН доводили фосфатним буфером до 6,4 та іонну силу доводили до 0,15 М за допомогою NaCl.

Швидкість розчинення аморфної вільної основи ледипасвіру також була випробувана при рН 3 та 6. При рН 3 розчинення форми аморфної вільної основи швидше, ніж у кристалічних вільних основ та форм ацетонових сольватів. Проте, при рН 6 усі вільні основні форми показують схожі профілі швидкості розчинення.

Як показано у таблиці 21, аморфна вільна основа ледипасвіру легко розчинна (> 500 мг/мл) у етанолі та інших органічних розчинниках, таких як пропіленгліколь та PEG 400. Його розчинність становить більше 200 мг/мл у поверхнево-активних речовинах (наприклад, полісорбат 80, Cremophor EL, Labrasol) та ліпідних сумішах. Його розчинність у олеїновій та октановій кислотах перевищує 500 мг/мл. Розчинність ледипасвіру у коротко-ланцюгових

- тригліцеридах (SCTs (англ. short-chain triglycerides), трибутирин) обмежується 20 мг/мл, та зменшується до менше ніж 1 мг/мл у довго-ланцюгових тригліцеридах (Lets (англ. long-chain triglycerides), соєве масло). Він має розчинність 25 мг/мл у носії, вибраному для токсикологічних досліджень: 45% пропіленгліколю, 15% каприлокапроїл макрогол-8 гліцеридів (Solutol HS 15®) та 40% води (pH 2,5 за допомогою HCl).

Таблиця 21

Розчинність форм вільної основи ледипасвіру та D-тартрату ледипасвіру у органічних розчинниках та наповнювачах при кімнатній температурі

Розчинник	Розчинність (мг/мл)			
	Аморфна вільна основа	Кристалічний ацетоновий сольват	Безводна кристалічна вільна основа	Кристалічна D-тартратна сіль
	(Ледипасвір)	(Ледипасвір-03)	(Ледипасвір форма III)	(Ледипасвір-02)
Ацетон	5	5	-	<1
Ацетонітрил	>500	-	-	12
Метанол	>500	>500	-	23
95% метанол + 5% вода	-	-	-	19
Етанол	>500	>500	>500	4
95% етанол + 5% вода	-	-	-	5
PEG 400	>500	>500	>500	4
Пропіленгліколь	>500	>500	>500	6
Октанова кислота	>500	>500	~	<1
Олеїнова кислота	>500	>500	>500	<1
Поліоксил 35 касторове масло (Cremophor EL)	>200	-		-
Полісорбат 80 (Tween 80)	>200	>200	>200	3
Макроголгліцериди каприлокапроїлу (Лабразол)	>300	>300	>300	3
Трибутирин	9	-	-	-
Соєве масло	2	2	2	-
RSSEDDS ¹	>500	-	-	10

¹ RSSEDDS: 10% Етанол, 10% PG, 40% Солутол HS-15, 40% Лабразол

- 10 Розведення неіонних поверхнево-активних речовин, як правило, збільшує розчинність ледипасвіру як при pH 2, так і при 5, як показано у таблиці 22. Аналогічні ефекти спостерігалися з неіонними полімерами, хоча й меншою мірою. Лаурилсульфат натрію (SLS, англ. Sodium lauryl sulfate), аніонна поверхнево-активна речовина, поліпшує розчинність ледипасвіру при pH 5.
- 15 Однак відзначене значне зменшення розчинності у присутності SLS у кислих умовах (pH 2). Це спостереження узгоджується з даними для слабоосновних сполук, яким властива низька розчинність у воді, можливо з утворенням нерозчинної естолатної солі.

Таблиця 22

Розчинність аморфної вільної основи ледипасвіру у активних-поверхнево-активних речовинах або полімерних наповнювачах (0,1% мас/мас), розведених у водному середовищі при pH 2 та 5 при кімнатній температурі

Наповнювач (0,1% мас/мас, у водному середовищі)	Розчинність (мг/мл)	
	pH 2	pH5
Немає наповнювача	4,94	0,0001
Лаурилсульфат натрію	0,05	0,243
Лабразол	7,44	-
Сремaphor EL	9,11	0,0699
Полісорбат 80	9,27	0,0624
Полоксамер 188	7,19	0,0005
НПС (гідроксипропілцелюлоза)	4,67	0,0001
HPMC (гідроксиметилцелюлоза)	5,27	0,0003
PVP (повідон)	5,47	0,0004
PVP/VA (коповідон)	6,73	0,0010

Кристалічний ацетоновий сольват ледипасвіру (ледипасвір-03)

5 Ацетоновий сольват ледипасвіру (ледипасвір-03) показав аналогічну розчинність у стійкому стані, як і інші форми. Ледипасвір-03 мав найповільніше розчинення всіх тестуємих форм. Його розчинення при pH 6 було невідрізним від розчинності інших форм через погану власну розчинність (<0,1 мкг/мл).

10 Ледипасвір-03 розчинний у багатьох органічних розчинниках та фармацевтично прийнятних розчинниках, та розчинності порівнянні з тими, які наведені для аморфної вільної основи ледипасвіру, як показано у таблиці 21.

Кристалічна вільна основа ледипасвіру (форма III)

15 Кристалічна вільна основа ледипасвіру Форма III показала розчинність у стійкому стані схожу на розчинність інших форм (Фіг. 9). Ця форма розчиняється повільніше, ніж аморфна вільна основа, але швидше, ніж ледипасвір-03. Розчинення при pH 6 було невідрізним від розчинності інших форм через погану власну розчинність (<0,1 мкг/мл). Розчинність у більш широкому діапазоні органічних носіїв не була досліджена, хоча очікується, що вона буде схожа на розчинність інших форм вільних основ.

Кристалічна D-тарtratна сіль ледипасвіру (ледипасвір-02)

20 Кристалічна D-тарtratна сіль ледипасвіру (ледипасвір-02) показала розчинність у стійкому стані, схожу на розчинність інших форм (Фіг. 9). Поведінка при розчиненні ледипасвіру-02 поліпшена у порівнянні з усіма формами вільних основ. При pH 3 ледипасвір-02 показав приблизно у 5-10 разів більш швидку початкову швидкість розчинення, ніж форми вільних основ, та кількість ледипасвіру у розчині через 60 хвил. приблизно подвоїлося, у порівнянні з аморфною формою. При pH 6 була також очевидна збільшена швидкість розчинення. Однак швидка дисоціація солі при цьому значенні pH привела до еквівалентних значень розчинності у інших формах протягом декількох хвилин.

25 Ледипасвір-02 не розчиняється у різних органічних середовищах, як показано у таблиці 21. Максимальна розчинність ледипасвіру-02 у будь-якому органічному носії становить 20 мг/мл у метанолі; це обмежує використання ледипасвіру-02 у композиціях, що розчиняються, або процесах, які потребують розчинення у органічних середовищах.

30 Ледипасвір має низьку розчинність у воді та високу проникність, та вважається сполукою 2 класу БКС. Дані, представлені у цьому прикладі, показують, що у воді всі форми ледипасвіру: аморфна вільна основа, ацетоновий сольват кристалічної вільної основи (ледипасвір-03), кристалічна безводна вільна основа (форма III) та кристалічна D-тарtratна сіль (ледипасвір-02), перетворюються у аморфну вільну основу, та у стійкому стані мають схожі розчинності у воді. Розчинність ледипасвіру у воді становить менше 0,1 мкг/мл у його нейтральній формі (pH > 5), але суттєво збільшується у кислих умовах через протонування двох основних фрагментів. Швидкість водного розчинення аморфної вільної основи ледипасвіру швидше, ніж у кристалічних форм вільної основи. Проте, усі вільні основні форми мають більш повільні

швидкості розчинення, ніж кристалічна D-тарtratна сіль (ледипасвір-02). Ледипасвір-02 також показує поліпшену змочуваність у водному середовищі. Форми вільних основ ледипасвіру, кристалічні та аморфні, добре розчинні у діапазоні спільних розчинників та поверхнево-активних речовин. На противагу цьому, ледипасвір-02 погано розчинний у органічних наповнювачах, та ця властивість потенційно обмежує його корисність.

Аморфна вільна основа ледипасвіру використовується у Фазі 1 клінічних досліджень, але виробництво лікарської речовини було визначено як критичне обмеження цієї форми. Потім кристалічна D-тарtratна сіль ледипасвіру (ледипасвір-02) була визначена як частина більш великої солі та формувала екран та була використана у Фазі 2, однак, погана розчинність у органічних наповнювачах обмежує її корисність у незагальноприйнятих складах.

Кристалічний ацетоновий сольват ледипасвіру (ледипасвір-03) використовується для розробки складу дисперсії, висушеної розпиленням, для підтримки майбутніх клінічних досліджень через його розчинність у органічних розчинниках та наповнювачах стосовно кристалічної D-тарtratної солі ледипасвіру та поліпшеної технологічності у порівнянні з іншими формами вільних основ.

Приклад 9: Ефективність комбінованого препарату з фіксованими дозами софосбувіру та ледипасвіру з рибавірином та без рибавіріну у пацієнтів з інфекціями ВГС

Пацієнтів з інфекціями ВГС лікували комбінованим препаратом з фіксованими дозами софосбувіру та ледипасвіру, з рибавірином та без нього. Пацієнти, включені у дослідження, включають пацієнтів (не циротичних), що раніше не одержували лікування від ВГС, також пацієнтів, у яких спостерігалася недостатність інгібітору протеази, та пацієнтів з нульовою відповіддю (із цирозом і без нього), тобто, що раніше лікувалися від ВГС, але, що не реагували на лікування. Пацієнтів, що не одержували раніше лікування, лікували протягом 6, 8 та 12 тижнів та пацієнти з нульовою реакцією одержували лікування протягом 12 тижнів.

Дослідження 1

1-а група людей з 1-го дослідження включала пацієнтів з генотипом-1 без цирозу, що раніше не лікувалися. Пацієнти були рандомізовані 1:1:1 на три групи для одержання 1) комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвір протягом 8 тижнів, 2) комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвір з рибавірином протягом 8 тижнів, або 3) комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвір протягом 12 тижнів (Фіг. 10).

2-а група людей з 1-го дослідження включала пацієнтів з генотипом-1, що одержували лікування інгібітором протеази (до безуспішного лікування інгібітором протеази, 50% з яких мали компенсований цироз). Пацієнти були рандомізовані для одержання протягом 12 тижнів: 1) комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвір або 2) комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвір з рибавірином (Фіг. 10). У 2-й групі пацієнти не повинні були припиняти курс попереднього лікування через побічні ефекти.

У дослідженні 1 використовувався широкий критерій включення, а саме, не було верхньої межі віку або ІМТ. Тромбоцити > 50000/мм³. Демографія дослідження 1 наведена нижче у таблиці 23.

Таблиця 23

Демографія

	Фіксована доза SOF/ледипасвір Комбінація ± рибавірін (Група 1 та 2) N = 100
Середній вік, у (діапазон)	50 (21-73)
Чоловіки, n (%)	66 (66)
Чорношкірі, n (%)	9 (9)
Латино, n (%)	40 (40)
Середній ІМТ, кг/м ² (діапазон)	29,9 (18-48)
IL28BCC, n (%)	15 (15)
GT 1a, n (%)	87 (87)
Середній вихідний РНК ВГС, log ₁₀ МЕ/мл (діапазон)	6,1 (3,7-7,2)
	Група 2 (N=40)
Цироз, n (%)	22/40 (55)
Середня кількість тромбоцитів (×10 ³ /мкл)	107
Середній альбумін (г/дл)	3,8

Зі 100 пацієнтів, включених у дослідження 1, 97% досягли стійкої вірусологічної відповіді. З невдач, рецидив мали два пацієнти (по одному із групи 1 (тобто, SOF/ледипасвір × 8 тижнів) та один із групи 4 (тобто SOF/ледипасвір × 12 тижнів), та один пацієнт вибув зі спостереження із групи 3 (тобто SOF/ледипасвір × 12 тижнів). Проте, пацієнт, що вибув зі спостереження, досяг СВВ на 8 тижні та відмовився від подальшого відвідування.

У групі 1 дослідження 1 (тобто пацієнти без цирозу, що не одержували раніше лікування) 58 з 60 пацієнтів, що одержували лікування протягом 8 або 12 тижнів, досягли СВВ. У групі 2 дослідження 1 (тобто пацієнти, що одержували раніше лікування, яке було безуспішним по інгібітору протеази) 39 з 40 пацієнтів, що одержували лікування протягом 12 тижнів, досягли СВВ 12.21 з 21 пацієнта із цирозом досягли СВВ 12 (Фіг. 11).

У дослідженні 1 сім з дев'яти пацієнтів з варіантами, що асоціюються зі стійкістю NS5A (англ. RAV, Resistance Associated Variants), досягли стійкої вірусологічної відповіді. Крім того, усі пацієнти з варіантами, що асоціюються зі стійкістю NS3/4A, досягли стійкої вірусологічної відповіді. Цікаво, що мутація S282T та декілька варіантів, що асоціюються зі стійкістю NS5A, були виявлені при рецидиві у пацієнта, який вибув із групи 1 (таблиця 24). Загальна безпека та розбивка по побічних ефектах наведена у таблицях 25 та 26, відповідно.

Таблиця 24

Аналіз опору

	Фіксована доза SOF/ледипасвір Комбінація ± рибавірин
NS5A RAV _s , n%	9/100 (9)
NS3/4A RAV _s , n%	29/40 (73)*

20 *кількість пацієнтів у Групі 2 з попереднім впливом інгібітору протеази

Таблиця 25

Загальна безпека

	Пацієнти, n (%)	Комбінований препарат з фіксованою дозою SOF/ледипасвір N=58	Комбінований препарат з фіксованою дозою SOF/ледипасвір + рибавірин N=42
Загальна безпека	Побічні ефекти	24 (41%)	24 (57%)
	Побічні ефекти 3-4 ступеню	0	6 (14%)
	Серйозні побічні ефекти	2* (3%)	2** (5%)
	Припинення лікування через побічні ефекти	0	0
Лабораторні відхилення	Лабораторні відхилення 3-4 ступеню:	4 (7%)	6 (14%)
	Гемоглобін <10 г/дл	0	8 (19%)
	Гемоглобін <8,5 г/дл	0	2 (5%)

* виразкова хвороба, компресійний перелом хребта

** психічний розлад, суїцидальні думки

25

Побічні ефекти ($\geq 5\%$ пацієнтів в цілому)

Переважний період, n (%)	Комбінований препарат з фіксованою дозою SOF/ледипасвір N=58	Комбінований препарат з фіксованою дозою SOF/ледипасвір + рибавірин N=42
Будь-які побічні ефекти	24 (41%)	24 (57%)
Нудота	3 (5%)	6 (14%)
Анемія	0	8 (19%)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	4 (7%)	4 (10%)
Головний біль	3 (5%)	4 (10%)

Дослідження 2

У дослідженні 2 пацієнтів, які раніше не одержували лікування, що одержували комбінований препарат з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру з рибавірином та пацієнтів з нульовою відповіддю, усі з яких мали цироз, рандомізували для одержання протягом дванадцяти тижнів: 1) комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвір або 2) комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвір з рибавірином

Результати

З 144 пацієнтів, що одержували лікування у дослідженнях 1 та 2, 136 з 144 (94%) досягли СВВ через чотири тижні після лікування. З 85 пацієнтів, що не одержували лікування раніше, у цих двох дослідженнях, трьом з 25 пацієнтів не вдалося досягти СВВ після 6 тижнів комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру з рибавірином, тоді як 100% (60/60) пацієнтів досягли СВВ після 8 або 12 тижнів комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру з рибавірином та без рибавірину. З 59 пацієнтів, що проходили лікування у цих двох дослідженнях, три хворих цирозом пацієнта мали рецидив після одержання протягом 12 тижнів комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру без рибавірину. З іншого боку, ніяких вірусологічних проблем не спостерігалось у групах лікування комбінованим препаратом з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру з рибавірином, але два пацієнти із цих груп вибули з наступного спостереження. Комбінований препарат з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру з рибавірином та без рибавірину переноситься добре, з декількома серйозними побічними ефектами та мінімальними побічними ефектами.

Висновки

Комбінований препарат з фіксованими дозами SOF/ледипасвір +/- рибавірин можна призначати всього на 8 тижнів для пацієнтів, не-хворих цирозом, та які не одержували лікування раніше. Пацієнти, що одержували лікування раніше, навіть пацієнти із цирозом, добилися високих темпів СВВ при 12 тижнях комбінованого препарату з фіксованими дозами SOF/ледипасвіру з рибавірином та без рибавірину.

Приклад 10: Ефективність багаторазової комбінованої терапії ВГС у хронічно інфікованих гепатитом С пацієнтів

Для оцінки безпеки, переносимості та ефективності від 4 до 12 тижнів SOF з ледипасвіром, окремо або у комбінації із Сполукою Е та/або Сполукою J у пацієнтів із ВГС, пацієнти із ВГС були дозовані як показано у таблиці 27.

Таблиця 27

Дозування

Група	Лікування	Дозування	Опис пацієнта
Група А	12 тижнів SOF/ ледипасвіру	SOF з ледипасвіром (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) вводили перорально впродовж 12 тижнів	Пацієнти (n=20), моноінфіковані ВГС генотипу 1, що не отримували раніше лікування від ВГС
Група В	6 тижнів SOF/ ледипасвір/ Сполука Е	SOF з ледипасвір (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) у комбінації зі Сполукою Е (500 мг раз на добу) впродовж 6 тижнів	Пацієнти (n=20), моноінфіковані ВГС генотипу 1, що не отримували раніше лікування від ВГС
Група С	6 тижнів SOF/ ледипасвір/ Сполука J	SOF з ледипасвіром (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) у комбінації зі Сполукою J (80 мг раз на добу) впродовж 6 тижнів.	Пацієнти (n=20), моноінфіковані ВГС генотипу 1, що не отримували раніше лікування від ВГС
Група D	12 тижнів SOF/ ледипасвіру	SOF з ледипасвіром (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) вводили перорально впродовж 12 тижнів	Пацієнти (n=до 25), моноінфіковані ВГС генотипу 1, що отримували раніше лікування у групах В, С, F, G або H даного дослідження або аналогічного дослідження
Група Е	12 тижнів SOF/ ледипасвіру	SOF з ледипасвіром (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) вводили перорально впродовж 12 тижнів	Пацієнти (n=20), моноінфіковані ВГС генотипу 4, що не отримували раніше лікування від ВГС або отримували лікування раніше
Група F	6 тижнів SOF/ ледипасвір/ Сполука J	SOF з ледипасвіром (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) у комбінації зі Сполукою J (80 мг раз на добу) впродовж 6 тижнів	Пацієнти (n=50), моноінфіковані ВГС генотипу 1, із занедбаним захворюванням печінки, що не отримували раніше лікування від ВГС (n=25) або отримували лікування раніше (n=25)
Група G	4 тижні SOF/ ледипасвір/ Сполука J	SOF з ледипасвіром (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) у комбінації зі Сполукою J (80 мг раз на добу) впродовж 6 тижнів	Пацієнти (n=25), моноінфіковані ВГС генотипу 1, що не отримували раніше лікування від ВГС, захворювання печінки 0-2 ступеню
Група H	4 тижні SOF/ ледипасвір/ Сполука J/ Сполука Е	SOF з ледипасвіром (400 мг /90 мг відповідно один раз на добу у вигляді комбінованого препарату з фіксованими дозами) у комбінації зі Сполукою J (80 мг раз на добу) та Сполукою Е (250 мг раз на добу) впродовж 4 тижнів	Пацієнти (n=25), моноінфіковані ВГС генотипу 1, що не отримували раніше лікування від ВГС, захворювання печінки 0-2 ступеню

Основна сукупність аналізів для аналізу безпеки включає пацієнтів, які одержали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. При лікуванні дані будуть проаналізовані та визначені як дані, отримані починаючи з першої дози досліджуваного препарату по дату останньої дози досліджуваного препарату плюс 30 днів. Пацієнти, які одержали досліджуваний препарат, що відрізняється від того, який був їм призначений, проаналізовані відповідно до отриманого досліджуваного препарату.

Сукупність аналізів для аналізу протівірусної активності включає пацієнтів, які були залучені у дослідження та одержали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату.

Сукупність фармакокінетичного аналізу включає всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженнях та одержали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату.

Пацієнтові починали досліджуване лікування після підтвердження придатності на день 0 та після того, як він повною мірою проінформований про інше дослідження, а потім підписання конкретної згоди для групи лікування (якщо цього не зроблене раніше). Кров брали для визначення вірусного навантаження ВГС, рівнів досліджуваного препарату, рівнів ліпідів для дослідження, якщо вона вже не була взята під час скринінгу, імунологічних досліджень, а також для зберігання перед введенням дози у межах згоди на скринінг. Тест на вагітність зроблений для жінок, здатних мати дітей, та тест на вагітність повинен бути негативним на день 0 до дозування досліджуваних препаратів. Пацієнтів можна попросити заповнити базовий опитувач дотримання запропонованого режиму терапії та електронну кришку пляшки для таблеток, яка фіксує відкриття пляшки з таблетками, кришки розміщені на всіх пляшках з досліджуваними препаратами. У міру необхідності робиться допомога у заповненні анкети. Пацієнти у Групах В та Н також забезпечені щоденниками на день 0, 2-ий тиждень, 4-ий тиждень (тільки Група В), у яких можна записувати побічні шлунково-кишкові ефекти.

Після прибуття у клініку для планових відвідувань для дослідження пацієнти одержують свої основні фізіологічні показники, жінки проходять тест на вагітність (за необхідності відповідно до графіка та здатності мати дітей), здійснюються клініко-лабораторні забори, переглядаються обмеження для дослідження.

При кожному запланованому відвідуванні для дослідження (не включаючи день 1, 3, 5, 10, 2-ий тиждень, 3-й тиждень, 6-й тиждень (не застосовне для Групи F, G або H) або після лікування тижня 2 та 8 тільки для заборів аналізів), пацієнтів запитують про їхній стан здоров'я та використання будь-яких супутніх ліків з моменту попереднього відвідування для дослідження. Їх також опитують про побічні ефекти та дотриманні ними обмежень дослідження. Визначення фізіологічних показників, маси та проведення обстеження здійснювали відповідно до процедури дослідження. Повний список процедур дослідження та лабораторних аналізів відображений нижче у Графіку тестів. Крім того, пацієнти можуть нанести позапланові візити у випадку побічного ефекту 3 та 4 ступеня або будь-якого несподіваного побічного ефекту або можливого отруєння.

Пацієнтів можна попросити заповнити опитувач наступного дотримання запропонованого режиму терапії та можна записати відкривання електронної кришки пляшки з таблетками на 7-й день (група А), 4-ий тиждень (група А), 6-й тиждень (групи В та С), 8-ий тиждень (група А), та 12-ий тиждень (група А). У міру необхідності надається допомога у заповненні анкети.

Пацієнтам із груп В та Н запропоновано принести свої щоденники побічних ефектів під час відвідувань на 2, 4, 6 тижня (тільки В).

Деякі з відвідувань мають невеликий ступінь гнучкості у відношенні того, коли вони повинні відбутися. Відвідування, що відбуваються протягом інтервалу, коли пацієнт одержує досліджуваний препарат, мають обмежений ступінь гнучкості, тому що вони відбуваються так часто, що пропущене у цей період відвідування можна вважати упущеним відвідуванням. Період часу для графіку відвідувань показано у таблиці 28.

Період часу для графіку відвідування

Для 12-тижневого режиму, група А:			
Дні 0, 1, 3 (Без вікна)	Дні 5, 7, 10, 14 (+/- 2 дні)	Тижні 3, 4, 6 (+/- 3 дні)	Тижні 8, 12 (+/- 5 днів) Опціональне дослідження біопсії печінки, 12-ий тиждень (+/-14 днів)
Для 6-тижневого режиму, група А:			
Дні 0, 1, 3 (Без вікна)	Дні 5, 7, 10, 14 (+/- 2 дні)	Тижні 3, 4, 6 (+/- 3 дні) Опціональне дослідження біопсії печінки, 6-ий тиждень (+/-14 днів)	
Для 12-тижневого режиму, групи D та E:			
День 0 (Без вікна)	Тиждень 4 (+/- 3 дні)	Тижні 8, 12 (+/- 7 днів)	
Для 6-тижневого режиму, група F:			
День 0 (Без вікна)	Тижні 2, 4 (+/- 3 дні)	Тиждень 6 (+/- 5 днів) Опціональне дослідження біопсії печінки, 6-ий тиждень (+/-14 днів)	
Для 4-тижневого режиму, групи G та H:			
День 0 (Без вікна)	День 7 (+/- 2 дні) тільки група H	Тижні 2, 4 (+/- 3 дні) Опціональне дослідження біопсії печінки, 4-ий тиждень (+/-14 днів)	

Під час відвідування на 4-ому тижні може бути отримана РНК ВГС, щоб визначити, чи виконаний критерій, що зупиняє лікування, оснований на вірусологічній відповіді. Пацієнти, які за цей час не досягли падіння РНК ВГС $> 2 \log_{10}$ (якщо $> 2 \log_{10}$ не нижче LLOQ), повинні бути відсторонені від терапії, якщо огляд PI/LAI/медичний спостерігач, призначений спонсором, не приймає іншого рішення (див. 9.3.1).

Наприкінці періоду лікування, як це визначене основною групою, пацієнти можуть припинити дозування SOF та ледипасвіру, Сполука Е, та/або Сполука J. Крім того, якщо пацієнт припиняє участь до завершення попередньо заданої тривалості досліджуваного препарату, оцінка закінчення лікування може бути здійснена у будь-яке завершальне лікування відвідування. У цей час, для дослідницьких цілей, до 10 пацієнтам у кожній групі дослідження може бути виконане додаткове обстеження біопсії печінки. Додаткові дані біопсії печінки слугують для вивчення послідовності РНК ВГС печінки. У випадку, якщо пацієнти проходять додаткове дослідження біопсії печінки, вони можуть пройти лабораторні тести безпеки, завершені до процедури, та рентгенографію відповідно до медичних показань. Пацієнти, які мають ВГС VL $< \text{LLOQ}$, можуть бути проінформовані про те, як запобігти повторному зараженню ВГС.

Під час відвідування на 12-ому тижні після закінчення лікування всі пацієнти можуть бути оцінені на предмет стійкої вірусологічної відповіді. Пацієнти, які мають ВГС VL $< \text{LLOD}$, можуть бути проінформовані про те, як запобігти повторному зараженню ВГС.

Після скасування досліджуваного препарату пацієнти можуть спостерігатися через 2, 4, 8, 12, 24, 36 та 48 тижнів після закінчення лікування. У міру необхідності при кожному відвідуванні може бути проведене дослідження сироватки крові на наявність вагітності. Тиждень 2 та 8 після закінчення лікування може включати лише збір аналізів.

Суб'єкти (n=18) одержали разові дози софосбувіру (400 мг) окремо або у комбінації із Сполукою Е (500 мг щодня) в умовах ситого шлунку. Попередні результати ФК для комбінації софосбувіру із Сполукою Е представлено у таблиці 29 та демонструють відсутність клінічно значимої взаємодії між софосбувіром та Сполукою Е.

Фармакокінетичні дані для SOF, Сполуки Е та ледипасвіру окремо та при спільному введенні

SOF (n=18)			
Середнє (%CV)	SOF окремо	SOF + Сполука Е	%GMR (90%CI)
AUC _{inf} (нг·год/мл)	921 (61,2)	1150 (40,2)	135 (116, 159)
		SOF + Сполука Е + ледипасвір	%GMR (90%CI)
		2560 (42,9)	297 (253, 348)
AUC _{last} (нг·год/мл)	908 (62,2)	SOF + Сполука Е	%GMR (90%CI)
		1140 (41,4)	135 (115, 159)
		SOF + Сполука Е + ледипасвір	%GMR (90%CI)
C _{max} (нг/мл)	515 (78,3)	2550 (43,1)	301 (255, 354)
		SOF + Сполука Е	%GMR (90%CI)
		587 (51,1)	130 (97,1, 175)
		SOF + Сполука Е + ледипасвір	%GMR (90%CI)
		1260 (55,1)	283 (219, 366)

Слід розуміти, що хоча даний винахід був розкритий конкретним чином за допомогою кращих варіантів та необов'язкових ознак, фахівцями у даній галузі техніки можуть бути зроблені модифікації, поліпшення та варіації винаходів, втілених у даному документі, та такі модифікації, поліпшення та варіації вважаються такими, що входять у обсяг даного винаходу. Матеріали, способи та приклади, наведені тут, що представляють кращі варіанти, є ілюстративними та не призначені для обмеження обсягу винаходу.

Винахід у даному документі було описано у широкому та у загальному значенні. Кожен з більш вузьких видів та підгруп, що входять у загальне розкриття даного винаходу, також становить частину даного винаходу. Це включає загальний опис винаходу з обмеженням або негативним обмеженням, що усувають будь-який пункт формули винаходу, незалежно від того, чи є виключений матеріал спеціально наведеним у даному документі.

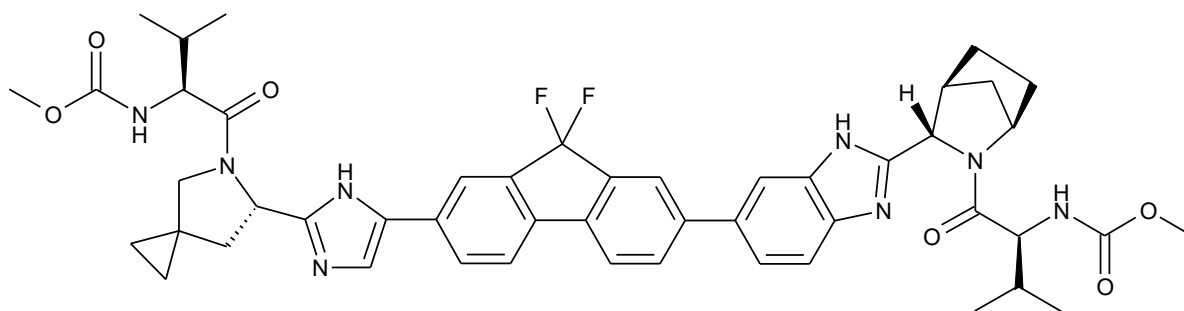
Крім того, якщо ознаки або аспекти винаходу описані у вигляді груп Маркуша, фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що тим самим винахід також описаний для будь-якого окремого представника або підгрупи представників групи Маркуша.

Усі публікації, патентні заявки, патенти та інші джерела, згадані у даному описі, спеціально включені за допомогою посилань у повному обсязі тією самою мірою, як якби кожне із зазначених джерел було включене за допомогою окремого посилання. У випадку конфлікту даний опис, включаючи визначення, має вирішальну силу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

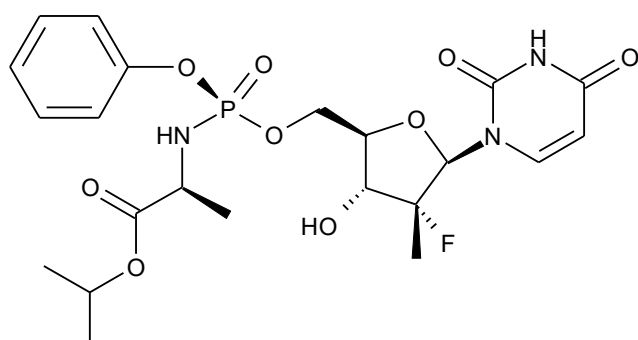
1. Фармацевтична композиція у формі таблетки, що містить комбінацію у фіксованій дозі, яка включає:

а) від приблизно 10 % до приблизно 25 % мас./мас. твердої дисперсії, що містить ледипасвір, диспергований у полімерній матриці, утвореній коповідомом, при цьому масове співвідношення ледипасвіру до коповідону у твердій дисперсії становить приблизно 1:1 і при цьому ледипасвір в основному є аморфним і має формулу:



;

- 5 b) від приблизно 35 % до приблизно 45 % мас./мас. софосбувіру, причому софосбувір в основному є кристалічним і при цьому кристалічний софосбувір характеризується сигналами порошкової рентгенівської дифракції у 2θ ($\pm 0,2\theta$) при приблизно 6,1 та 12,7 і при цьому софосбувір має формулу:



;

10

- c) від приблизно 5,0 до приблизно 25 % мас./мас. моногідрату лактози;
 d) від приблизно 5,0 до приблизно 25 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;
 e) від приблизно 1,0 до приблизно 10 % мас./мас. кроскармелози натрію;
 f) від приблизно 0,5 до приблизно 3 % мас./мас. колоїдного діоксиду кремнію; та
 g) від приблизно 0,1 до приблизно 3 % мас./мас. стеарату магнію.

15

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить приблизно 40 % мас./мас. софосбувіру.

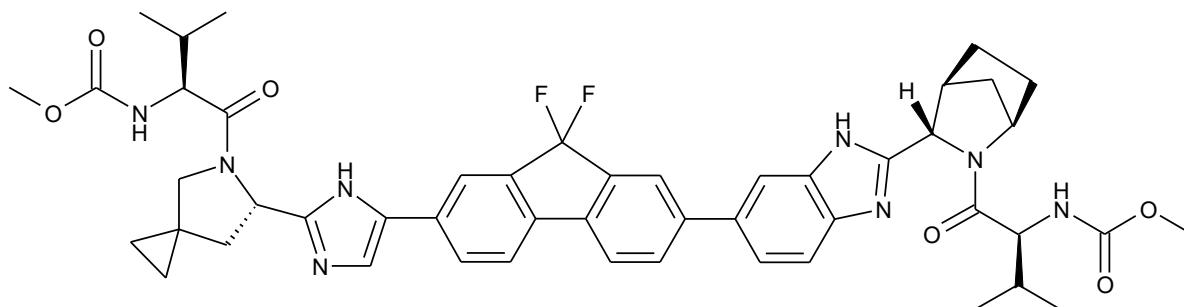
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить приблизно 18 % мас./мас. твердої дисперсії.

20

4. Фармацевтична композиція у формі таблетки, що містить комбінацію у фіксованій дозі, яка включає:

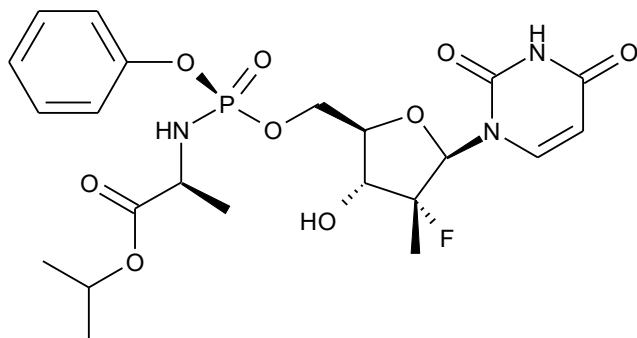
а) приблизно 18 % мас./мас. твердої дисперсії, що містить ледипасвір, диспергований у полімерній матриці, утвореній коповідоном, при цьому масове співвідношення ледипасвіру до коповідону у твердій дисперсії становить приблизно 1:1 і при цьому ледипасвір в основному є аморфним і має формулу:

25



;

b) приблизно 40 % мас./мас. софосбувіру, причому софосбувір в основному є кристалічним і при цьому кристалічний софосбувір характеризується сигналами порошкової рентгенівської дифракції у 2θ ($^{\circ}\pm 0,2\theta$) при приблизно 6,1 та 12,7 і при цьому софосбувір має формулу:



5

c) приблизно 16,5 мас./мас. моногідрату лактози;

d) приблизно 18,0 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози;

e) приблизно 5,0 % мас./мас. кроскармелози натрію;

10 f) приблизно 1,0 % мас./мас. колоїдного діоксиду кремнію; та

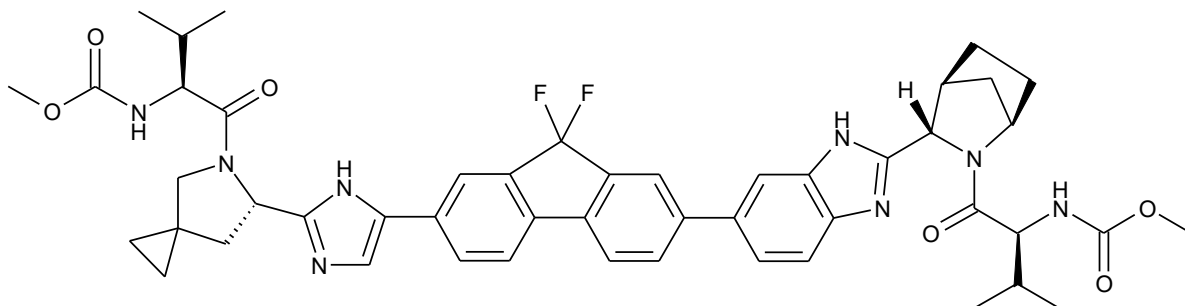
g) приблизно 1,5 % мас./мас. стеарату магнію.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 50 мг до приблизно 130 мг ледипасвіру та від 300 мг до приблизно 600 мг софосбувіру.

15 6. Фармацевтична композиція у формі таблетки, що містить комбінацію у фіксованій дозі, яка включає:

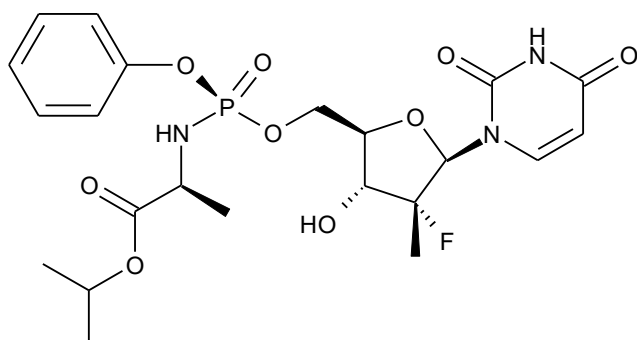
а) приблизно 180 мг твердої дисперсії, що містить ледипасвір, диспергований у полімерній матриці, утвореній коповідонем, при цьому масове співвідношення ледипасвіру до коповідону у твердій дисперсії становить приблизно 1:1 і при цьому ледипасвір в основному є аморфним і має формулу:

20



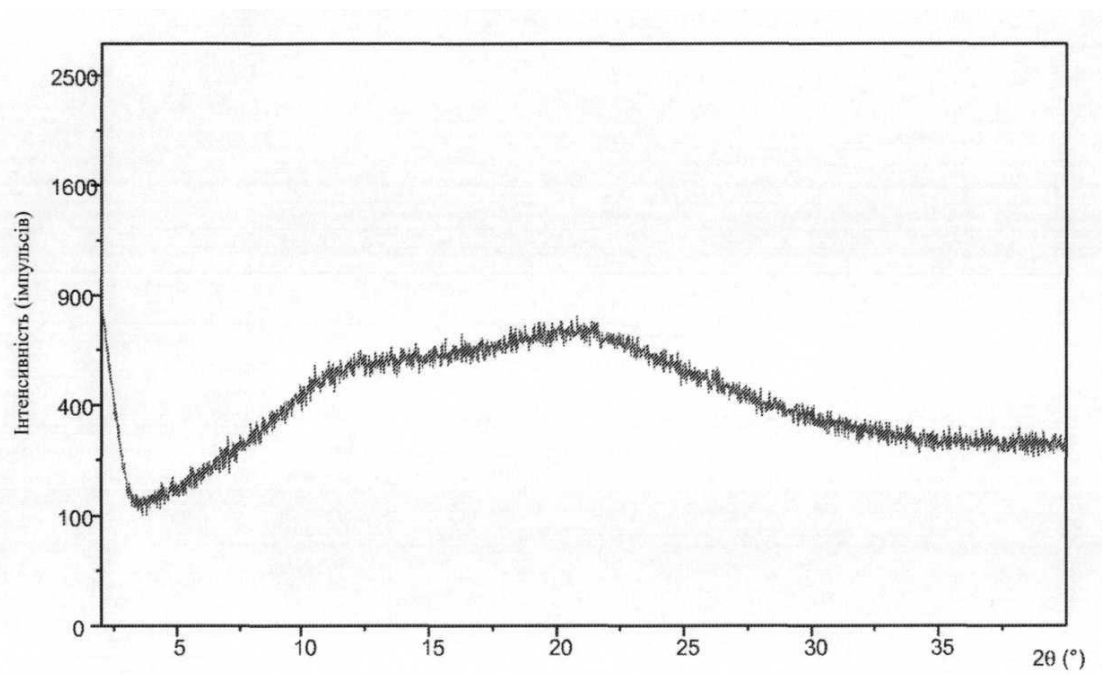
;

25 b) приблизно 400 мг софосбувіру, причому софосбувір в основному є кристалічним і при цьому кристалічний софосбувір характеризується сигналами порошкової рентгенівської дифракції у 2θ ($^{\circ}\pm 0,2\theta$) при приблизно 6,1 та 12,7 і при цьому софосбувір має формулу:

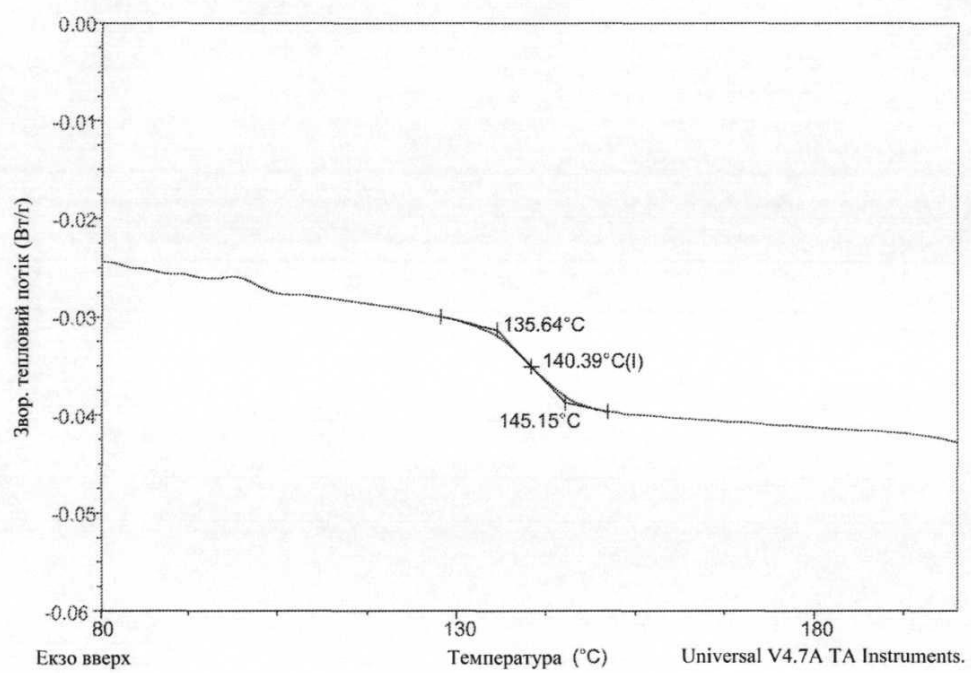


;

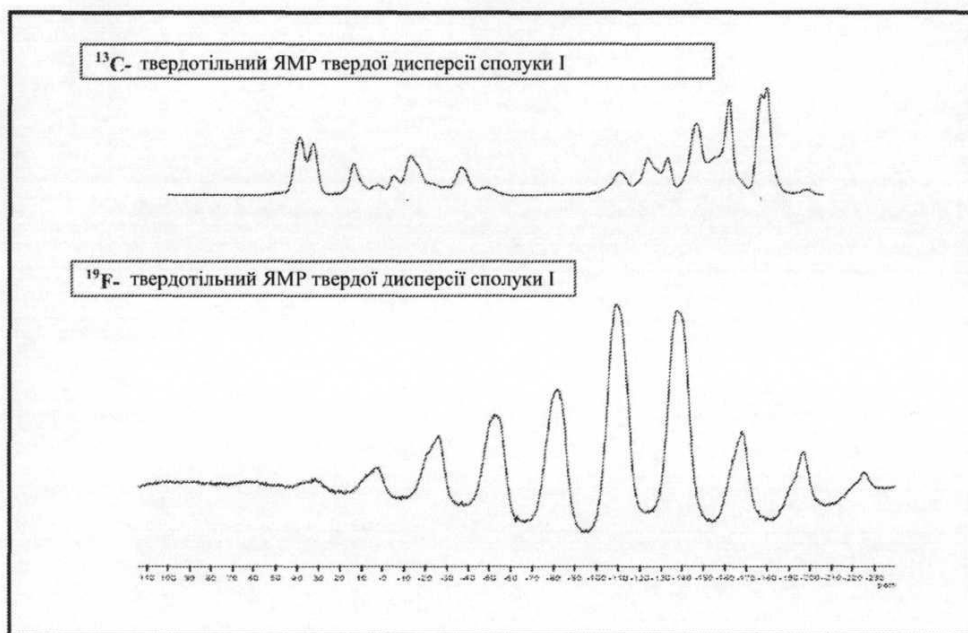
- с) приблизно 165 мг моногідрату лактози;
 d) приблизно 180 мг мікрокристалічної целюлози;
 е) приблизно 50 мг кроскармелози натрію;
 f) приблизно 10 мг колоїдного діоксиду кремнію; та
 5 g) приблизно 15 мг стеарату магнію.
7. Фармацевтична композиція за п. 5 або фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що додатково включає плівкове покриття.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7 для застосування у лікуванні пацієнта, інфікованого вірусом гепатиту С.
- 10 9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують протягом приблизно 24 тижнів або менше.
10. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують протягом приблизно 12 тижнів або менше.
11. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують протягом приблизно 8 тижнів або менше.
- 15 12. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують протягом приблизно 6 тижнів або менше.
13. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують один раз на добу протягом приблизно 12 тижнів або менше і вірус гепатиту С є генотипом 1, 2, 3, 4, 5 або 6.
- 20 14. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують один раз на добу протягом приблизно 8 тижнів або менше і вірус гепатиту С є генотипом 1, 2, 3, 4, 5 або 6.
15. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують один раз на добу протягом приблизно 6 тижнів або менше і вірус гепатиту С є генотипом 1, 2, 3, 4, 5 або 6.
- 25 16. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що вірус гепатиту С є генотипом 1a або 1b.
17. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що вірус гепатиту С є генотипом 1a або 1b.
- 30 18. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що вірус гепатиту С є генотипом 1a або 1b.
19. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують один раз на добу протягом приблизно 12 тижнів і вірус гепатиту С є генотипом 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i, 5a або 6a.
- 35 20. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтичну композицію застосовують один раз на добу протягом приблизно 8 тижнів і вірус гепатиту С є генотипом 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i, 5a або 6a.
21. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що її застосовують одночасно з рибавірином.
- 40 22. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що пацієнта не лікували інтерфероном.
23. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що пацієнта не лікували рибавірином.
- 45 24. Фармацевтична композиція за п. 23, яка **відрізняється** тим, що пацієнта не лікували інтерфероном.
25. Фармацевтична композиція за п. 8 з симепревіром.



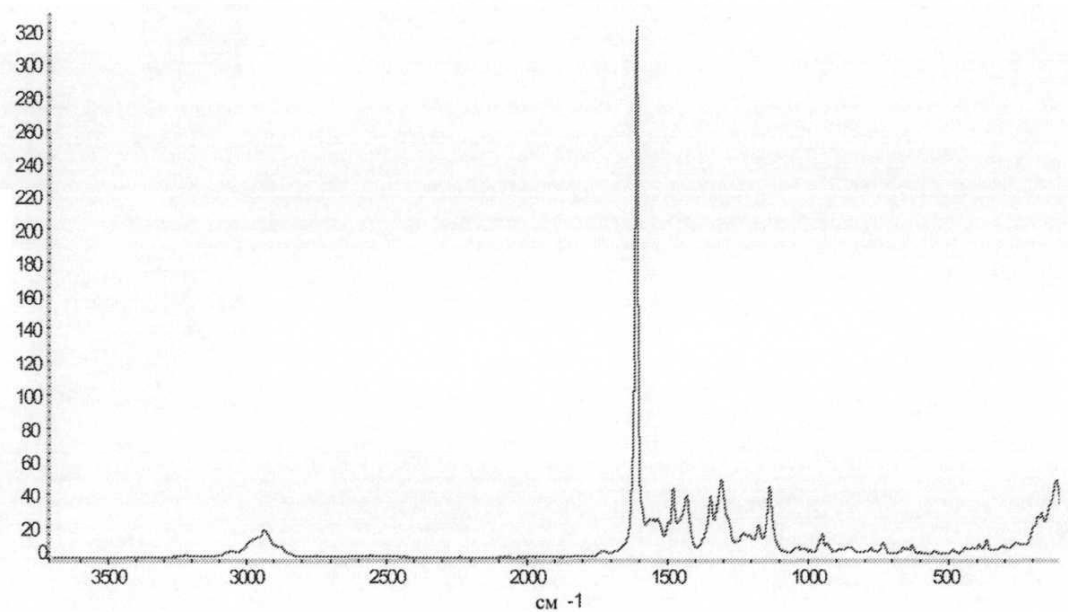
ФІГ. 1



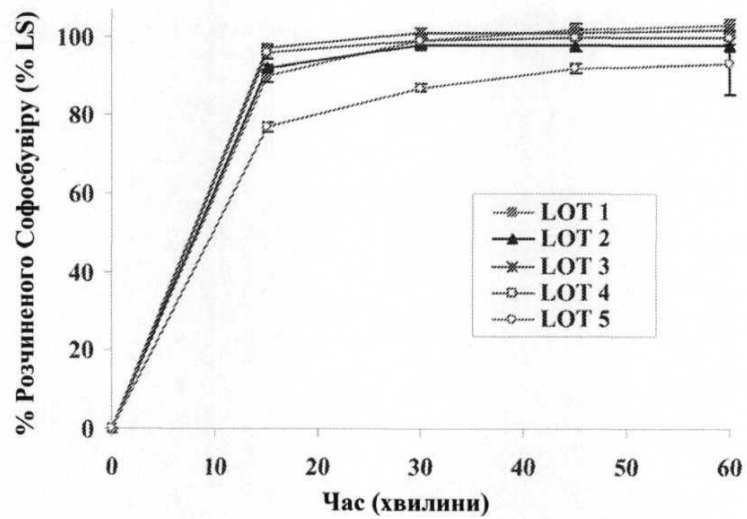
ФІГ. 2



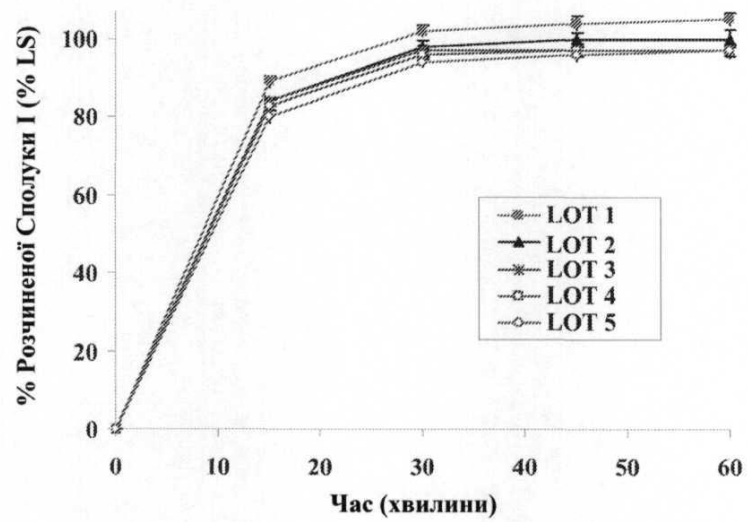
ФІГ. 3



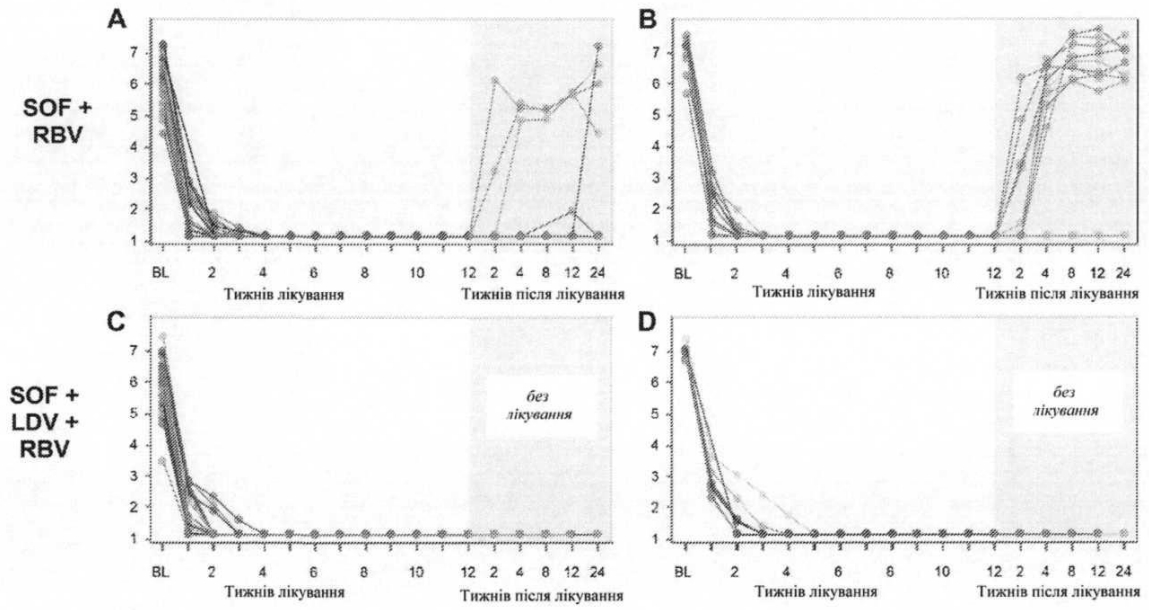
ФІГ. 4



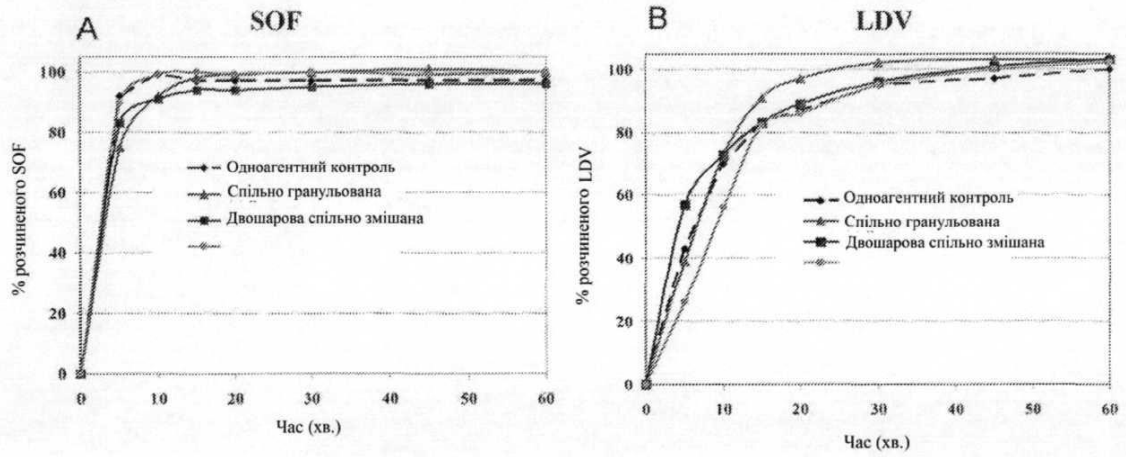
ФІГ. 5



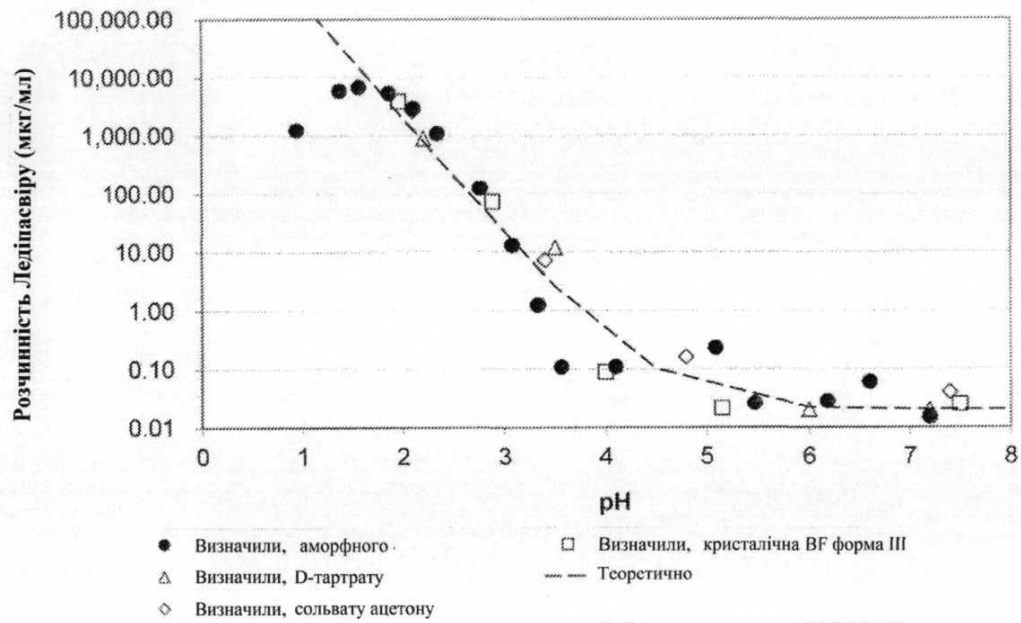
ФІГ. 6



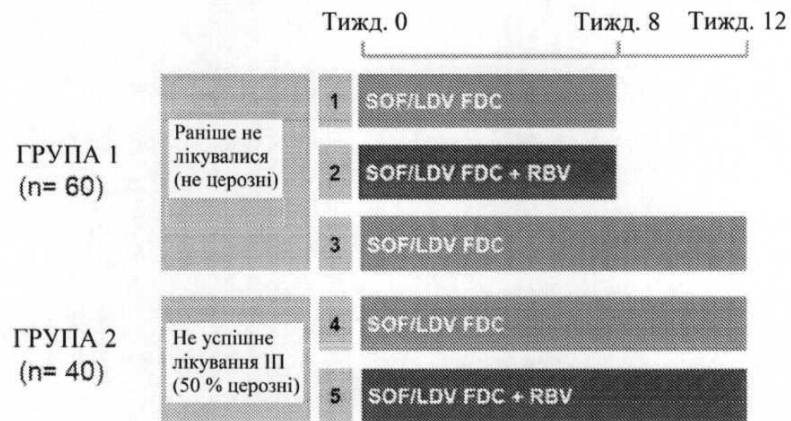
ФІГ. 7



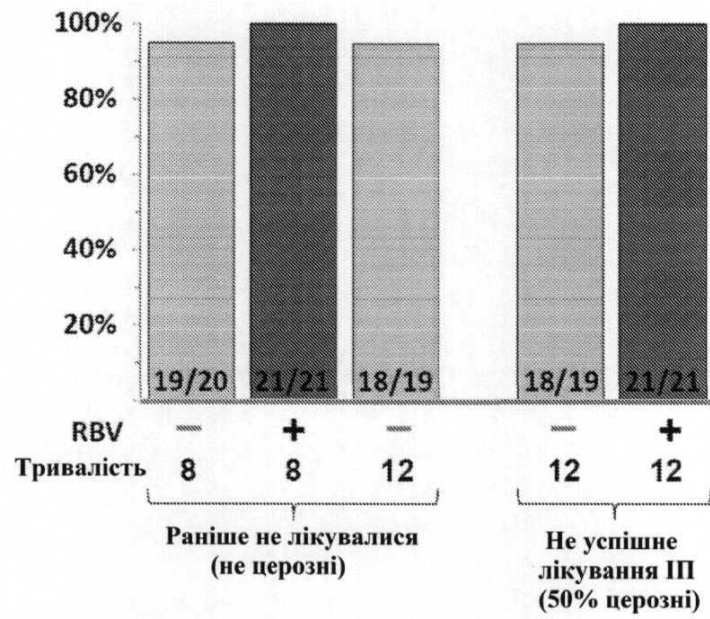
ФІГ. 8



ФІГ. 9



ФІГ. 10



ФІГ. 11

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601