



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2006147247/15, 08.06.2005**(30) Конвенционный приоритет:
08.06.2004 US 60/578,043(43) Дата публикации заявки: **20.07.2008 Бюл. № 20**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.01.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/019929 (08.06.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/123076 (29.12.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой**

(71) Заявитель(и):
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
**МЕРФИ Маура (US),
ДАЙНХАРТ Кирк (US),
ХЕРТЕР Патрисия (US),
КОННЕЛЛИ Патрик (US),
ЦУЙ Юн (US)****(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ****(57) Формула изобретения**

1. Композиция, содержащая аморфный VX-950 и второй компонент.
2. Композиция по п.1, в которой вторым компонентом является поверхностно-активное вещество, полимер или инертное фармацевтически приемлемое вещество.
3. Композиция по п.1, где композиция содержит твердую дисперсию, смесь или жидкую дисперсию.
4. Композиция по п.1, где композиция является твердой.
5. Твердая дисперсия, содержащая аморфный VX-950.
6. Твердая дисперсия по п.5, где твердая дисперсия содержит менее чем около 40% кристаллического VX-950.
7. Твердая дисперсия по п.5, где твердая дисперсия практически не содержит кристаллический VX-950.
8. Композиция по п.5, также содержащая поверхностно-активное вещество, полимер или инертное фармацевтически приемлемое вещество.
9. Твердая дисперсия по п.5, содержащая полимер, и где полимером является один или более из растворимых в воде полимеров или частично растворимых в воде полимеров.
10. Твердая дисперсия по п.5, где VX-950 обладает улучшенной физической или химической стабильностью по сравнению с аморфным VX-950 без присутствия полимера.
11. Твердая дисперсия по п.5, где твердая дисперсия имеет более высокую температуру стеклования по сравнению с температурой стеклования чистого аморфного VX-950.
12. Твердая дисперсия по п.5, где VX-950 имеет скорость релаксации, которая ниже, чем скорость релаксации чистого аморфного VX-950.

13. Твердая дисперсия по п.5, содержащая полимер, где полимер содержится в достаточном количестве, таком, чтобы при введении твердой дисперсии уровень VX-950 в крови крысы являлся, по крайней мере, на 20% более высоким, чем при введении VX-950, который не содержит полимер.

14. Твердая дисперсия по п.13, где уровень VX-950 в крови крысы является, по крайней мере, на около 200% более высоким, чем при введении VX-950, который не содержит полимер.

15. Твердая дисперсия по п.13, где уровень VX-950 в крови крысы является, по крайней мере, на около 400% более высоким, чем при введении VX-950, который не содержит полимер.

16. Твердая дисперсия по п.5, где полимером является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ).

17. Твердая дисперсия по п.5, где полимером является сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлоза (САГПМЦ).

18. Твердая дисперсия по п.5, где полимер присутствует в количестве от около 10 мас.% до около 80 мас.%.

19. Твердая дисперсия по п.18, где полимер присутствует в количестве от около 70 мас.%.

20. Твердая дисперсия по п.18, где полимер присутствует в количестве около 50 мас.%.

21. Твердая дисперсия по п.18, где полимер присутствует в количестве около 49,5 мас.%.

22. Твердая дисперсия по п.5, где VX-950 присутствует в количестве от около 10 мас.% до около 80 мас.%.

23. Твердая дисперсия по п.22, где VX-950 присутствует в количестве около 70 мас.%.

24. Твердая дисперсия по п.22, где VX-950 присутствует в количестве около 50 мас.%.

25. Твердая дисперсия по п.5, содержащая поверхностно-активное вещество.

26. Твердая дисперсия по п.25, где поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия или витамин Е TPGS.

27. Твердая дисперсия по п.25, где поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от около 0,1 до около 15%.

28. Твердая дисперсия по п.27, где поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от около 1 до около 5%.

29. Твердая дисперсия по п.5, где, по крайней мере, 80 мас.% VX-950 находится в аморфной форме.

30. Твердая дисперсия по п.29, где, по существу, весь VX-950 находится в аморфной форме.

31. Твердая дисперсия по п.5, где VX-950 представляет собой смесь L-изомера и D-изомера.

32. Твердая дисперсия по п.5, где VX-950 является, по существу, чистым L-изомером.

33. Твердая дисперсия по п.5, где твердую дисперсию получают распылительной сушкой.

34. Фармацевтическая композиция аморфного VX-950.

35. Композиция по п.34, где аморфный VX-950, по существу, не содержит кристаллический VX-950.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфный VX-950 в виде твердой дисперсии и одно или более из поверхностно-активных веществ, полимеров, инертных фармацевтически приемлемых веществ или фармацевтически приемлемых носителей.

37. Фармацевтическая композиция по п.36, содержащая полимер, где полимером является один или более из растворимых в воде полимеров или частично растворимых в воде полимеров.

38. Фармацевтическая композиция по п.36, где VX-950 имеет улучшенную физическую или химическую стабильность по сравнению с кристаллическим VX-950.

39. Фармацевтическая композиция по п.36, где твердая дисперсия имеет более высокую температуру стеклования по сравнению с температурой стеклования чистого аморфного VX-950.

40. Фармацевтическая композиция по п.36, где VX-950 имеет скорость релаксации, которая ниже, чем скорость релаксации чистого аморфного VX-950.

41. Фармацевтическая композиция по п.36, содержащая полимер, где полимер содержится в достаточном количестве, таком, чтобы при введении твердой дисперсии уровень VX-950 в крови крысы составлял, по крайней мере, на 20% выше, чем при введении VX-950, который не содержит полимер.

42. Фармацевтическая композиция по п.36, где уровень VX-950 в крови крысы является, по крайней мере, на около 200% более высоким, чем при введении VX-950, который не содержит полимер.

43. Фармацевтическая композиция по п.36, где уровень VX-950 в крови крысы является, по крайней мере, на около 400% более высоким, чем при введении VX-950, который не содержит полимер.

44. Фармацевтическая композиция по п.36, где полимером является ГПМЦ.

45. Фармацевтическая композиция по п.36, где полимером является САГПМЦ.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая:

аморфную твердую дисперсию VX-950, где указанный VX-950 составляет около 30-75% мас./мас. фармацевтической композиции,

один или более полимер, выбранный из группы ГПМЦ и САГПМЦ, где указанный полимер составляет около 30-75% мас./мас. фармацевтической композиции, и

поверхностно-активное вещество, где указанное поверхностно-активное вещество составляет около 0,5-2% мас./мас. фармацевтической композиции.

47. Фармацевтическая композиция по п.46, где полимером является ГПМЦ.

48. Фармацевтическая композиция по п.46, где полимером является САГПМЦ.

49. Фармацевтическая композиция по п.46, где поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия или витамин Е TPGS.

50. Фармацевтическая композиция по п.46, где:

указанный VX-950 составляет 49,5% мас./мас. фармацевтической композиции,

указанным полимером является ГПМЦ, составляющая около 49,5% мас./мас.

фармацевтической композиции, и

указанным поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия или витамин Е TPGS, и он составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

51. Фармацевтическая композиция по п.46, где:

указанный VX-950 составляет 49,5% мас./мас. фармацевтической композиции,

указанным полимером является САГПМЦ, составляющая около 49,5% мас./мас.

фармацевтической композиции, и

указанным поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия или витамин Е TPGS, и он составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая:

VX-950 в количестве около 70% мас./мас. фармацевтической композиции,

полимер, выбранный из ГПМЦ и САГПМЦ, который составляет около 29% мас./мас.

фармацевтической композиции, и

поверхностно-активное вещество, выбранное из лаурилсульфата натрия или витамина Е TPGS, который составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая:

водную суспензию, содержащую частицы аморфного VX-950 и полимер в растворе, выбранный из группы ГПМЦ и САГПМЦ.

54. Фармацевтическая композиция по п.53, где аморфный VX-950 имеет форму твердой дисперсии.

55. Фармацевтическая композиция по п.53, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество, либо в растворе, либо в виде компонента частиц VX-950, или оба варианта.

56. Фармацевтическая композиция по п.55, где поверхностно-активное вещество выбрано из группы ЛСН и витамина Е TPGS.

57. Фармацевтическая композиция по п.53, где полимер находится либо в растворе, либо в качестве компонента частиц VX-950, или оба варианта.

58. Фармацевтическая композиция по п.53, где водная суспензия содержит от около 0,1 до около 20 мас.% поверхностно-активного вещества.

59. Фармацевтическая композиция по п.53, где водная суспензия содержит от около 1 мг/мл до около 100 мг/мл мас. аморфного VX-950.

60. Фармацевтическая композиция по п.53, где водная суспензия содержит от около 0,1 до около 2,0 мас.% полимера.

61. Фармацевтическая композиция по п.60, где водная суспензия содержит около 1 мас.% полимера.

62. Способ получения аморфной формы VX-950, включающий распылительную сушку VX-950 с получением аморфной формы VX-950.

63. Способ по п.62, включающий объединение VX-950 и подходящего растворителя с получением смеси и последующей распылительной сушкой смеси с получением аморфной формы VX-950.

64. Способ по п.62, включающий:

а) получение смеси, содержащей VX-950, полимер и растворитель;

б) распылительную сушку смеси с получением твердой дисперсии, включающей VX-950.

65. Способ по п.64, где полимер выбирают из ГПМЦ и САГПМЦ.

66. Способ по п.64, где полимер присутствует в количестве от около 30 до около 70 мас.% твердой дисперсии.

67. Способ по п.62, где смесь дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

68. Способ по п.67, где поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия (ЛСН) или витамин Е TPGS.

69. Способ по п.64, где растворитель включает метиленхлорид.

70. Способ по п.64, где растворитель включает ацетон.

71. Способ по п.64, где растворитель включает от около 0 до около 30% ацетона и от около 70 до около 100% метиленхлорида.

72. Способ по п.64, где растворитель включает от около 0 до около 40% ацетона и от около 60 до около 100% метиленхлорида.

73. Твердая дисперсия, полученная способом по п.64.

74. Способ лечения инфекции ВГС у млекопитающих, включающий введение аморфного VX-950, где аморфный VX-950 является таким, как определено в п.1.

75. Способ лечения инфекции ВГС у млекопитающих, включающий введение твердой дисперсии по п.5.

76. Способ по п.75, где способ включает введение дополнительного агента, выбранного из иммуномодулирующего агента; противовирусного агента; другого ингибитора протеазы NS3/4A ВГС; другого ингибитора IMPDH; ингибитора мишени в жизненном цикле ВГС, отличной от протеазы NS3/4A; ингибитора внутреннего рибосомального входа, ингибитора вируса широкого спектра действия; ингибитора цитохрома P-450; или их сочетаний.

77. Фармацевтическая упаковка или набор, содержащие аморфный VX-950 по п.5.