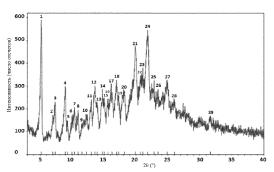
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- Дата публикации заявки (43)2023.11.20
- Дата подачи заявки (22)2022.01.26

(51) Int. Cl. A61K 31/7076 (2006.01) A61K 31/708 (2006.01) **B01D 9/02** (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01) **C07H 19/20** (2006.01)

(54)ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА ГЕМИСУЛЬФАТНОЙ СОЛИ АТ-527

- (31)63/141,789
- (32)2021.01.26
- (33)US
- (86)PCT/US2022/013953
- (87)WO 2022/164941 2022.08.04
- (71) Заявитель: АТЕА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)
- (72) Изобретатель: Mycca Адель (US)
- Представитель: Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М., Христофоров А.А. (RU)
- Предпочтительная изолированная полиморфная форма III гемисульфатной соли AT-527, которая (57)проявляет более высокую скорость растворения по сравнению с аморфной формой, в результате чего увеличивается биологическая доступность и, таким образом, эффективность терапевтического введения в твердой лекарственной форме для лечения вирусных заболеваний, а также способы ее изготовления.



ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА ГЕМИСУЛЬФАТНОЙ СОЛИ AT-527

Описание

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По настоящей заявке испрашивается приоритет в отношении предварительной патентной заявки США № 63/141,789, которая была подана 26 января 2021 года. Указанная заявка во всей своей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Согласно настоящему изобретению предложена предпочтительная изолированная полиморфная форма гемисульфатной соли изопропил-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината (АТ-527), которая может находить применение в качестве твердой лекарственной форме в фармацевтической композиции или в качестве промежуточного продукта для производства фармацевтической композиции, содержащей высушенную распылением лекарственную форму.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

В патентах США №№ 9,828,410; 10000,523; 10,005,811; 10,239,911; 10,519,186; 10,815,266; 10,870,672; 10,870,673; 10,875,885 и патентных заявках РСТ/US16/21276 (WO2016/144918); РСТ/US2017/50323 (WO 2018/048937); РСТ/US18/16301 (WO2018/144640) и РСТ/US2019/26837 (WO 2019/200005), уступленных компании Atea Pharmaceuticals, раскрыты соединение А (также известное как АТ-527) и соединение В. Соединение А представляет собой гемисульфатную соль соединения В и демонстрирует улучшенные терапевтические эффекты по сравнению с соединение В. Было обнаружено, что соединение А диспропорционально концентрируется в легких и печени, которые представляют собой терапевтические мишени для определенных вирусных заболеваний. Кроме того, соединение А имеет предпочтительный профиль безопасности, и в клинических исследованиях не наблюдаются никакие связанные с лекарственными средствами серьезные неблагоприятные события.

В патенте США 10,874,687 компании Atea Pharmaceuticals раскрыто применение соединения А и соединения В для лечения заболеваний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, который вызывает COVID-19. Неожиданно было обнаружено, что соединение А проявляет эффективность в отношении вируса SARS-CoV-2. Соединение А, которое представляет собой предназначенное для перорального введения лекарственное средство, было исследовано во второй фазе международных клинических исследований в отношении ослабления коронавирусной инфекции COVID-19. Пероральное введение оказывается особенно предпочтительным для пациентов в целях обеспечения широкой доступности и комплаентности. Во всемирной борьбе с коронавирусной инфекцией COVID-19 соединение А может представлять преимущество, действуя индивидуально или в комбинации с другим активным веществом.

Соединение А и соединение В также проявляет активность в отношении вируса гепатита С (HCV) (см., например, патент США 10,906,928). Соединение А прошло клиническое исследование второй фазы для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. В многокомпонентном исследовании был оценено воздействие однократного и многократного введения доз соединения А на здоровых субъектов, нецирротических инфицированных вирусом гепатита С пациентов и цирротических инфицированных вирусом гепатита С пациентов. После введения соединение А вызывало значительное противовирусное воздействие во всех исследованных когортах инфицированных вирусом гепатита С пациентов (Good et al. PLoS ONE 15(1): e0227104).

Кроме того, соединение A и соединение В проявляли активность в отношении РНКсодержащих вирусов с положительной цепью (см., например, патент США 10,946,033).

С учетом важности соединения А для терапевтического лечения человека, который является инфицированным или подвергается риску инфицирования вирусом, восприимчивым к соединению А, таким как РНК-содержащие вирусы с положительной цепью, вызывающие заболевания, в том числе коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром-2 (SARS-CoV-2) и вирусный гепатит С (HCV), это соединение оказывается подходящим для применения в целях определения улучшенных фармацевтических композиций и способов их изготовления.

Сущность настоящего изобретения

Было обнаружено, что соединение А (гемисульфатная соль изопропил-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината, также известная как АТ-527) можно изготавливать в очищенной в высокой степени предпочтительной полиморфной форме.

Эта очищенная в высокой степени предпочтительная полиморфная форма называется термином «форма III». Форма III представляет собой форму соединения А, которая проявляет превосходную кристалличность по сравнению с другими формами. Важно отметить, что форма III соединения А проявляет высокую скорость растворения по сравнению с аморфным соединением А. Скорости растворения, которые описаны в настоящем документе, оценивали с применением способа, описанного в примере 5, в котором использовали разбавленную (0,1 н) хлористоводородную кислоту в лабораторных условиях.

В качестве неограничительных иллюстраций, в примере 5 представлено, что в то время как для таблеток, изготовленных из высушенного распылением аморфного соединения А, требовалось 60 минут для достижения около 99% растворения соединения А, для таблеток, изготовленных с применением превосходной формы III, требовалось 20 минут для достижения около 99% растворения соединения А. Клинические результаты дают основания предполагать, что повышенная скорость растворения приводит к усилению воздействия и увеличению клинической эффективности. Оказывается необычным, что имеющая высокую степень кристалличности форма III соединения А проявляет более высокую скорость растворения, чем аморфная форма. Эта необычная характеристика приводит к получению улучшенной фармацевтической композиции для лекарственной терапии, такой как противовирусная терапия для нуждающегося в этом субъекта, такого как человек.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены твердая лекарственная форма и фармацевтическая композиция, которые проявляют превосходные свойства и содержат эффективное количество полиморфной формы III соединения A, необязательно в комбинации с одним или более вспомогательными веществами и/или одним или более другими компонентами, которые могут проявлять или не проявлять фармацевтическую активность. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления эффективное количество формы III соединения A используется в твердой лекарственной форме для введения нуждающемуся в этом субъекту, такому как человек. Твердая лекарственная форма, в которой содержится форма III соединения A, проявляет неожиданно высокую скорость растворения по сравнению с аморфным или высушенным распылением соединением A.

Согласно следующему варианту осуществления форма III соединения A может находить применение в качестве высокочистого промежуточного продукта для производства фармацевтическая твердой лекарственной формы, в которой содержится высушенная

распылением дисперсия. Чистота, кристалличность и устойчивость формы III оказываются предпочтительными для производства. При исследовании методами рентгеновской порошковой дифрактометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (ВЭЖХ-УФ) форма III соединения А проявляет небольшое или нулевое уменьшение химической чистоты после хранения в течение одного года в комнатных условиях. Хранение в ускоряющих разложение условиях (температура 40°С и относительная влажность 75%) в течение трех месяцев не вызывало заметного уменьшения чистоты или образования примесей.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А может быть изготовлена в увеличенном масштабе с применением, например, процедур, описанных в примерах 3 или 4. В качестве неограничительной иллюстрации, согласно крупномасштабное изготовление вариантам осуществления может включать стадии, представляющие собой суспендирование гемисульфатная соль АТ-527 в ацетоне, удаление ацетона, суспендирование в гептане и последующее высушивание. Было обнаружено, что указанные условия представляют собой превосходные условия для изготовления формы III соединения А. Когда соединение А суспендируется в ацетоне, оно измельчается и частично солюбилизируется при подготовке для образования кристаллов. Хотя ацетон представляет собой хороший растворитель в целях подготовки соединения А для кристаллизации, он удаляется чрезмерно быстро для осуществления надлежащей кристаллизации. Таким образом, ацетон удаляется с образованием отфильтрованного осадка, к которому добавляется гептан. Было обнаружено, что гептан представляет собой превосходный растворитель для кристаллизации соединение А, поскольку он удаляется медленно, что упрощает удаление растворителя и обеспечивает оптимальную кристаллизацию с образованием формы III с течением времени.

Более конкретно, гемисульфатная соль может быть подвергнута суспендированию в горячем ацетоне, охлаждению и фильтрованию с получением влажного отфильтрованного осадка, который затем суспендируют в охлажденном гептане, отфильтровывают и высушивают. Согласно альтернативным вариантам осуществления вместо гептана используется другой неполярный растворитель, имеющий аналогичные свойства. Неограничительные примеры неполярных растворителей представляют собой, но не ограничиваются ими, гептан (который может представлять собой н-гептан или смесь гептанов), циклогексан, гексан (который может представлять собой н гексан или смесь гексанов), петролейный эфир, октан, диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, дибутиловый эфир или другие диалкиловые эфиры. Согласно следующему неограничительному варианту осуществления форма III соединения А образуется в результате кристаллизации соединения А в метаноле и ацетоне, что также описано более подробно в настоящем документе. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А образуется в результате кристаллизации соединения А в смеси метанола и ацетона. Неограничительный вариант осуществления этого процесса представлен в примере 2. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления соединение А растворяют

в метаноле, а затем медленно добавляют ацетон, и смесь нагревают. После этого осуществляют охлаждение и фильтрование для выделения формы III.

Помимо формы III, формы I-II и IV-V соединения А также были изготовлены и описаны в настоящем документе. Формы I-II и IV-V проявляют в большей степени аморфные характеристики по сравнению с формой III (пример 2).

Согласно одному аспекту форму III соединения А характеризует рентгеновская дифрактограмма, практически порошковая аналогичная дифрактограмме, которая проиллюстрирована на фиг. 2. Согласно определенным неограничительным вариантам соединения А осуществления форму III характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере пять, шесть, семь, восемь, девять или десять значений 20, выбранных из таблицы 2. Согласно некоторым аспектам форму III соединения А характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере три, четыре, пять, шесть или все семь пиков, имеющих значения 2θ , выбранные из следующих: $5.2 \pm$ 0.2° , $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$. Например, форму III соединения А может характеризовать рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере значения 20, представляющие собой или выбранные из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm$ 0.2° , $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$. Согласно следующему аспекту форму III характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере значения 20, представляющие собой или выбранные из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm$ 0.2°. Согласно следующему неограничительному варианту осуществления форму III соединения А характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере значения 2 θ , составляющие 5,2 \pm 0.2° и 21,8 \pm 0.2°. Согласно следующему аспекту форму III соединения А характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере значение 2θ , составляющее $5.2 \pm 0.2^{\circ}$. Согласно альтернативному варианту осуществления среднеквадратическое отклонение составляет $\pm 0.3^{\circ} 2\theta$ или $\pm 0.4^{\circ} 2\theta$.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложены изолированная полиморфная форма III соединения A, фармацевтические композиции, в которых содержится такая полиморфная форма, в том числе твердые лекарственные формы, а также способы лечения заболеваний, вызванных вирусами, восприимчивыми к форме III соединения A, такими как PHK-содержащие вирусы с положительной цепью, в том числе SARS-CoV-2 и вирусы семейства Flaviviridae (флавивирусы), такие как вирусы гепатита C, лихорадки Денге, лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки и лихорадки Зика, причем эти способы включают введение эффективного количества полиморфной формы III для лечения нуждающегося в этом субъекта, такой как человек.

Форма III соединения А предпочтительно присутствует в твердой лекарственной фармацевтической композиции. Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит по меньшей мере около 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг или 700 мг формы III соединения А (когда одновременно присутствуют нуклеотид и гемисульфатная соль в массовом

расчете). Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит от около 500 мг до около 1200 мг соединения А. Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит от около 300 мг до около 1200 мг соединения А. Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит от около 400 мг до около 800 мг соединения А. Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит от около 500 мг до около 700 мг соединения А. Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит по меньшей мере около 600 мг соединения А. Когда лекарственная форма в настоящем документе присутствует в миллиграммовой массовой дозе, она представляет собой количество соединения А (т. е. массу гемисульфатной соли и нуклеотида), если не указано иное противоречащее условие. Например, около 600 мг соединения А представляет собой эквивалент около 550 мг соединения В.

Согласно конкретным вариантам осуществления композиция является подходящей для перорального введения, например, в качестве твердой лекарственной формы. Согласно определенным вариантам осуществления твердая лекарственная форма, в которой содержится форма III соединения А, по меньшей мере на около 70, 75, 80, 85 или 90% растворяется в водной среде (этот термин при использовании в настоящем документе означает, например, разбавленную хлористоводородную кислоту, такую как раствор 0,1 н HCl) в течение 30 минут. Согласно определенным вариантам осуществления твердая лекарственная форма, в которой содержится форма III соединения А, более чем на 90% растворяется в водной среде в течение 20 минут. Согласно определенным вариантам осуществления твердая лекарственная форма содержит форму III соединения А, которая на около 99% или более растворяется в водной среде в течение 30 минут. Считается, что высокая скорость растворения и высокая растворимость твердой лекарственной формы обеспечивают повышенную эффективность посредством повышения биологической доступности.

Согласно другим вариантам осуществления форма III соединения А представляет собой материал, который используется в изготовлении фармацевтической композиции, например, в виде высушенной распылением твердой дисперсии или гранулированной многослойной твердой дисперсии, вследствие своей высокой чистоты и устойчивости.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения эффективное количество формы III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту для лечения коронавирусного тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) или коронавирусного тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV). Согласно следующему варианту осуществления эффективное количество формы III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, инфицированному вирусом семейства Flaviviridae (флавивирусы), таким как вирусы гепатита С, лихорадки Денге, лихорадки Западного Нила, лихорадки Зика желтой лихорадки или японского энцефалита.

Таким образом, настоящее изобретение включает по меньшей мере следующие варианты осуществления:

(a) изолированная кристаллическая полиморфная форма III соединения А:

- (b) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $7.3 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $13.6 \pm 0.4^{\circ}$, $17.0 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (c) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере шесть значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $7.3 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $13.6 \pm 0.4^{\circ}$, $17.0 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (d) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере пять значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $7.3 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $13.6 \pm 0.4^{\circ}$, $17.0 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$:
- (е) форма III соединения A согласно варианту осуществления (а), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере четыре значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $7.3 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $13.6 \pm 0.4^{\circ}$, $17.0 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (f) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере три значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $7.3 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $13.6 \pm 0.4^{\circ}$, $17.0 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (g) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере два значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $7.3 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $13.6 \pm 0.4^{\circ}$, $17.0 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (h) форма III соединения А согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $7.3 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $13.6 \pm 0.4^{\circ}$, $17.0 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (i) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере два значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;

- (j) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.4^{\circ}$, $8.9 \pm 0.4^{\circ}$, $19.9 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (k) форма III соединения A согласно варианту осуществления (a), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере значения 2θ , составляющие $5.2 \pm 0.4^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.4^{\circ}$;
- (1) форма III соединения A согласно варианту осуществления (а), которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере значение $20.5,2\pm0.4^{\circ}$;
- (m) вариант осуществления (b)-(l), в котором среднеквадратическое отклонение составляет \pm 0.3° 20;
- (n) вариант осуществления (b)-(l), в котором среднеквадратическое отклонение составляет $\pm~0.2^{\circ}~2\theta$;
- (о) фармацевтическая композиция, содержащая форму III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (а)-(l) и фармацевтически приемлемый носитель;
- (р) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (о) в твердой лекарственной форме, подходящей для перорального введения;
- (q) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (о) или (р), причем твердая лекарственная форма представляет собой таблетку;
- (r) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (о) или (р), причем твердая лекарственная форма представляет собой капсулу;
- (s) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(r), которая содержит от около 600 до около 1200 мг формы III соединения A;
- (t) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (о)-(г), которая содержит от около 400 до около 1000 мг формы III соединения А;
- (u) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(r), которая содержит от около 500 до около 800 мг формы III соединения A;
- (v) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (о)-(r), которая содержит по меньшей мере около 900 мг до около 1200 мг формы III соединения А;
- (w) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(r), которая содержит по меньшей мере около 500 мг формы III соединения A;
- (x) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(r), которая содержит по меньшей мере около 600 мг формы III соединения A;
- (у) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (о)-(r), которая содержит по меньшей мере около 700 мг или около 800 мг формы III соединения A;
- (z) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(y), которая вводится один раз в сутки;
- (аа) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (о)-(у), которая вводится два раза в сутки;

- (bb) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(y), которая вводится три раза в сутки;
- (сс) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (о)-(аа), которая изготавливается с применением формы III соединения А;
- (dd) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(aa), причем по меньшей мере около 90% формы III соединения А растворяется в течение 30 минут в водном растворителе.
- (ее) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (о)-(аа), причем лекарственная форма, содержащая форму III соединения A, по меньшей мере на около 98% растворяется в течение 20 минут.
- (ff) фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(aa), в котором лекарственная форма, содержащая форму III соединения A, по меньшей мере на около 98% растворяется в течение 20 минут.
- (gg) фармацевтическая композиция, содержащая форму III соединения А согласно вариантам осуществления (o)-(ff), которая остается по меньшей мере на около 90% чистой в течение одного года при комнатной температуре.
- (hh) фармацевтическая композиция, содержащая форму III соединения А согласно вариантам осуществления (o)-(ff), которая остается по меньшей мере на около 98% чистой в течение одного года при комнатной температуре.
- (ii) фармацевтическая композиция, содержащая форму III соединения A согласно вариантам осуществления (o)-(ff), которая остается по меньшей мере на около 99% чистой в течение одного года при комнатной температуре.
- (jj) фармацевтическая композиция, содержащая форму III соединения A согласно вариантам осуществления (o)-(ii), для которой не требуется хранение в охлажденном состоянии.
- (kk) высушенная распылением твердая дисперсия, изготовленная с применением формы III соединения А;
- (II) гранулированная многослойная твердая дисперсия, изготовленная с применением формы III соединения A;
- (mm) способ лечения коронавирусного заболевания, такого как коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром-2 (SARS-CoV-2), включающий введение эффективного количества формы III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (а)-(п), фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления (о)-(jj) или твердой дисперсии согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, нуждающемуся в этом субъекту;
- (nn) способ лечения вирусного гепатита С (HCV) включающий введение эффективного количества формы III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (a)-(n), фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления (o)-(jj) или твердой дисперсии

согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, нуждающемуся в этом субъекту;

- (оо) способ лечения заболевания, вызванного вирусом семейства Flaviviridae (флавивирусы), включающий введение эффективного количества формы III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (а)-(п), фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления (о)-(jj) или твердой дисперсии согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, нуждающемуся в этом субъекту;
- (pp) способ согласно любому из вариантов осуществления (mm)-(оо), в котором форма III соединения А вводится в лекарственной форме, подходящей для перорального введения;
- (qq) способ согласно любому из вариантов осуществления (mm)-(pp), в котором субъект представляет собой человека;
- (гг) форма III соединения A согласно любому из вариантов осуществления (а)-(п), фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (о)-(jj) или твердая дисперсия согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, для применения в целях лечения коронавирусного тяжелого острого респираторного синдрома-2 или SARS-CoV у нуждающегося в этом субъекта;
- (ss) форма III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (a)-(n), фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(jj) или твердая дисперсия согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, для применения в целях лечения вирусного гепатита С (HCV) у нуждающегося в этом субъекта;
- (tt) форма III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (a)-(n), фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(jj) или твердая дисперсия согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, для применения в целях лечения заболевания, вызванного вирусом семейства Flaviviridae у нуждающегося в этом субъекта;
- (uu) форма III соединения A или твердая дисперсия согласно любому из вариантов осуществления (rr)-(tt), причем субъект представляет собой человека.
- (vv) применение формы III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (а)-(п), фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления (о)-(jj) или твердой дисперсии согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в изготовлении лекарственного средства для лечения SARS-CoV-2 или SARS-CoV у нуждающегося в этом субъекта;
- (ww) применение формы III соединения А согласно любому из вариантов осуществления (a)-(n), фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления (o)-(jj), или твердая дисперсия согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в изготовлении лекарственного средства для лечения вирусного гепатита С у нуждающегося в этом субъекта;

- (а)-(п), фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления (о)-(jj) или твердой дисперсии согласно вариантам осуществления (kk) или (ll), необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного вирусом семейства Flaviviridae, у нуждающегося в этом субъекта;
- (уу) применение согласно вариантам осуществления (vv)-(xx), в котором субъект представляет собой человека;
- (zz) способ изготовления формы III соединения A, который включает стадии, представляющие собой суспендирование гемисульфата AT-527 в ацетоне, удаление ацетона, суспендирование в гептане и последующее высушивание;
- (ааа) способ изготовления формы III соединения A, который включает суспендирование в горячем ацетоне, охлаждение и фильтрование с получением влажного отфильтрованного осадка, который затем суспендируют в охлажденном гептане, отфильтровывают и высушивают;
- (bbb) способ изготовления формы III соединения A, который включает кристаллизацию в метаноле и ацетоне;
- (ссс) способ изготовления формы III соединения A, включающий растворение в метаноле, а затем медленное добавление ацетона, нагревание, охлаждение и последующее фильтрование;
- (ddd) фармацевтическая композиция, содержащая форму III соединения A и одно или более вспомогательных веществ;
- (еее) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd), содержащая маннит;
- (fff) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(eee), содержащая микрокристаллическую целлюлозу;
- (ggg) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(fff), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу;
- (hhh) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(ggg), содержащая коллоидный диоксид кремния;
- (iii) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(hhh), содержащая натриевую соль кроскармеллозы;
- (jjj) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(iii), содержащая стеарат магния;
- (kkk) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(jjj), содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (III) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(kkk), содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;

- (mmm) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(lll), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (nnn) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(mmm), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- (ооо) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(nnn), содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- (ppp) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(ооо), содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- (qqq) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(ppp), содержащая стеарат магния в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- (ггг) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(qqq), содержащая стеарат магния в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- (sss) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (ddd)-(rrr), содержащая безводный двухосновный гидрофосфат кальция.
- (ttt) твердая лекарственная форма, содержащая форму III соединения A и одно или более вспомогательных веществ.
- (uuu) твердая лекарственная форма согласно варианту осуществления (ttt), содержащая манит;
- (vvv) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(uuu), содержащая микрокристаллическую целлюлозу;
- (www) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(vvv), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу;
- (ххх) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(www), содержащая коллоидный диоксид кремния;
- (ууу) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(xxx), содержащая натриевую соль кроскармеллозы;
- (zzz) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(ууу), содержащая стеарат магния;
- (аааа) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(zzz), содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (bbbb) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(аааа), содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;

- (сссс) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(bbbb), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (dddd) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(сссс), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;
- (ееее) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(dddd), содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (ffff) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(eeee), содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;
- (gggg) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(ffff), содержащая стеарат магния в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (hhhh) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(gggg), содержащая стеарат магния в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;
- (iiii) твердая лекарственная форма согласно вариантам осуществления (ttt)-(hhhh), содержащая безводный двухосновный гидрофосфат кальция;
- (jjjj) фармацевтическая композиция, изготовленная из формы III соединения A и одно или более вспомогательных веществ;
- (kkkk) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj), содержащая манит;
- (llll) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(kkkk), содержащая микрокристаллическую целлюлозу;
- (mmmm) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(llll), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу;
- (nnnn) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(mmmm), содержащая коллоидный диоксид кремния;
- (0000) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(nnnn), содержащая натриевую соль кроскармеллозы;
- (рррр) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (јјјј)-(0000), содержащая стеарат магния;
- (qqqq) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(pppp), содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (гггг) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(qqqq), содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;

- (ssss) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(гтг), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (tttt) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(ssss), содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;
- (uuuu) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(tttt), содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (vvvv) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(uuuu), содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;
- (wwww) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(vvvv), содержащая стеарат магния в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества;
- (хххх) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(wwww), содержащая стеарат магния в качестве внегранулярного вспомогательного вещества;
- (уууу) фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления (jjjj)-(xxxx), содержащая безводный двухосновный гидрофосфат кальция.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма влажной формы III соединения А согласно описанию в примере 1. Отмеченные пики соответствуют пикам в таблице 1. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 2 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма сухой формы III соединения А согласно описанию в примере 1. Отмеченные пики соответствуют пикам в таблице 2. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 3 проиллюстрированы наложенные рентгеновские порошковые дифрактограммы формы I, формы II, формы IV и формы V соединения A согласно описанию в примере 2. Форма III соединения A является кристаллической, в то время как формы I-II и IV-V являются более аморфными по своей природе. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 4 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма сухой формы I соединения A согласно описанию в примере 2. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 5 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма сухой формы II соединения A согласно описанию в примере 2. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 6 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма сухой формы IV соединения A согласно описанию в примере 2. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 7 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма сухой формы V соединения A согласно описанию в примере 2. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 8 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма сухой формы III соединения А согласно описанию в примере 3. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

На фиг. 9 проиллюстрирована рентгеновская порошковая дифрактограмма сухой формы III соединения А согласно описанию в примере 4. На оси х представлены значения 20, измеренные в градусах, и на оси у представлены значения интенсивности, измеренные числом отсчетов.

Подробное описание настоящего изобретения

Невозможно прогнозировать заранее, будет ли соединение существовать в кристаллической полиморфной форме или более чем в одной твердой форме, или будет ли существовать сольват, или какими могут быть разнообразные свойства какой-либо твердой формы в случае существования одной или более форм. Кроме того, невозможно прогнозировать, являются ли свойства конкретной полиморфной формы предпочтительными для терапевтической лекарственной формы. В качестве одного примера, лекарственное средство ритонавир проявляет активность в одной полиморфной форме и является неактивным в другой форме, причем его неактивная форма является более устойчивой.

I. Определения

Термин «пациент» или «реципиент», или «субъект» означает человека или животное, не представляющее собой человека, для которого требуется лекарственное лечение. Как правило, субъект представляет собой человека. Термин «пациент» или «реципиент», или «субъект» также означает, например, млекопитающих, таких как примат (например, человек), корова, овца, коза, лошадь, собака, кошка, кролик, крыса, мышь, а также птиц и других животных.

Термин «профилактический» или «превентивный» при использовании означает введение активного соединение в целях предотвращения, уменьшения вероятности возникновения или повторного возникновения вирусной инфекции согласно описанию в настоящем документе, или в целях сокращения до минимума возникновение новой инфекции по отношению к инфекции, которая могла бы возникнуть без указанного лечения. Согласно настоящему изобретению

предусмотрены как лечебные, так и профилактические или превентивные виды терапии. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления активное соединение вводится субъекту, на которого воздействует вирусная инфекция, и для которого, таким образом, существует риск заражения вирусной инфекцией. Согласно следующему альтернативному варианту осуществления предложен способ предотвращения передачи инфекции, который включает введение человеку эффективного количества одного из соединений, описанных в настоящем документе, за достаточно продолжительный период времени до попадания в ситуацию, в которой он может быть инфицирован, в том числе в течение путешествия, или общественных мероприятий или собраний, в том числе, например, за 3, 5, 7, 10, 12, 14 суток или более продолжительный период времени до возникновения ситуации возможной передачи инфекции.

Термины «совместное введение», «вспомогательное введение» или «комбинированное введение» используются для описания введения формы III соединения А в комбинации с по меньшей мере еще одним противовирусным активным веществом. Время комбинированного введения наилучшим образом определяет медицинский специалист, лечащий пациента. В некоторых случаях оказывается желательным одновременное введение лекарственных средств. В качестве альтернативы, лекарственные средства, выбранные для комбинированной терапии, могут быть введены пациенту в различные сроки. Разумеется, когда присутствует более чем одна вирусная или другая инфекция, или присутствует другое состояние, соединения согласно настоящему изобретению могут быть скомбинированы с другими лекарственными средствами в целях лечения указанной другой инфекции или состояния по мере необходимости.

Термин «лекарственная форма» означает единичную дозу для введения активного вещества. Неограничительные примеры лекарственных форм представляют собой таблетки, капсулы и желатиновые капсулы.

Термин «носитель» означает растворители, вспомогательные вещества или разбавители, которые присутствуют в фармацевтической композиции.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое является подходящим для применения в изготовлении фармацевтической композиции/комбинации, и которое является в целом безопасным, достаточно нетоксичным и желательным в биологическом и других отношениях.

Термин «изолированный» при использовании в настоящем документе означает материал в практически чистом виде. В изолированном соединении отсутствуют другие компоненты, которые существенным образом воздействуют на свойства соединения. Согласно конкретным вариантам осуществления изолированная форма является чистой по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99%.

Термин «РНК-содержащий вирус с положительной цепью» при использовании в настоящем документе означает вирус, который содержит одноцепочечный геном, состоящий из рибонуклеиновых кислот. Этот геном представляет собой «положительную цепь», то есть РНК может непосредственно транслироваться в белки без необходимости синтеза комплементарной

цепи. Неограничительные примеры РНК-содержащих вирусов с положительной цепью представляют собой вирусы порядка Nidovirales (в том числе следующие семейства: Arteviridae, Coronaviridae, Mesoniviridae и Roniviridae), вирусы порядка Picornavirales (в том числе следующие семейства: Dicistroviridae, Ifaviridae, Marnaviridae, Picornaviridae и Secoviridae), вирусы порядка **Tymovirales** (в том числе следующие семейства: Alphaflexiviridae, Betaflexiviridae, Gammaflexiviridae и Тутоviridae), а также семейства Alphatetraviridae, Alvernaviridae, Astroviridae, Barnaviridae, Benyviridae, Bromoviridae, Caliciviridae, Carmotetraviridae, Closteroviridae, Flaviviridae, Fusariviridae, Hepeviridae, Leviviridae, Luteoviridae, Namaviridae, Nodaviridae, Permutotetraviridae, Potyviridae, Togaviridae, Tombusviridae и Virgaviridae.

II. Соединение A и соединение В

Соединение А было ранее раскрыто в патентах США №№ 10,519,186; 10,894,804 и 10,906,928; и в международных патентных заявках РСТ WO 2018/144640; WO 2019/200005 и WO 2020/117966, уступленных компании Atea Pharmaceuticals. Соединение А представляет собой гемисульфатную соль соединения В.

Соединение В представляет собой (изопропил((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат). Получение соединения В было ранее раскрыто в патентах США №№ 9,828,410; 10000,523; 10,005,811; 10,239,911; 10,815,266; 10,870,672; 10,870,673 и 10,875,885, а также в международных патентных заявках РСТ WO 2016/144918; WO 2018/048937; WO 2019/200005 и WO 2020/117966, уступленных компании Atea Pharmaceuticals.

Согласно настоящему изобретению предложена предпочтительная кристаллическая и устойчивая форма соединения A, а именно полиморфная форма III. Кроме того, предложены четыре другие формы, а именно формы I-II и IV-V, которые могут находить применение в качестве альтернативы формы III в любом из способов лечения, которые описаны в настоящем документе. Форма III соединения A проявляет превосходное растворение по сравнению с аморфным соединением A. Согласно определенным вариантам осуществления таблетки, которые изготовлены из формы III соединения A, растворяются по меньшей мере на около 99% в течение 20 минут, в то время как в случае высушенного распылением аморфного материала требуется более чем или около 60 минут для растворения на 99% (см. пример 5). Эта повышенная скорость растворения обеспечивает более интенсивное воздействие и повышенную клиническую эффективность.

Согласно следующему варианту осуществления форма III соединения А находит применение в качестве промежуточного продукта высокой чистоты для производства. Форма III соединения А оказывается предпочтительной в качестве промежуточного продукта для производства, потому что неожиданно было обнаружено, что она является устойчивой. Исследования устойчивости в комнатных условиях не продемонстрировали какое-либо измеримое уменьшение чистоты в течение 12 месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A сохраняет устойчивость в течение по меньшей мере одного месяца в условиях температуры $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75\% \pm 5\%$.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A сохраняет устойчивость в течение по меньшей мере двух месяцев в условиях температуры $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ и относительной влажности $75\% \pm 5\%$.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A сохраняет устойчивость в течение по меньшей мере трех месяцев в условиях температуры $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75\% \pm 5\%$.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A является по меньшей мере около или более чем на 90% чистой по результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором после выдерживания в условиях температуры $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75\% \pm 5\%$ в течение по меньшей мере трех месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A содержит по меньшей мере менее чем или не более чем 0.05% примесей после выдерживания в условиях температуры $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75\% \pm 5\%$ в течение трех месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A содержит менее чем или не более чем 1,1% воды после выдерживания в условиях температуры $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75\% \pm 5\%$ в течение по меньшей мере трех месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A сохраняет устойчивость в течение по меньшей мере одного года в комнатных условиях.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A сохраняет устойчивость в течение по меньшей мере одного месяца в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A сохраняет устойчивость в течение по меньшей мере двух месяцев в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A сохраняет устойчивость в течение по меньшей мере трех месяцев в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A является по меньшей мере около или более чем на 90% чистой по результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором после выдерживания в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$ в течение по меньшей мере трех месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A имеет менее чем или не более чем 0.05% примесей после выдерживания в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$ в течение по меньшей мере трех месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения A содержит менее чем или не более чем 1,0% вода после выдерживания в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$ в течение по меньшей мере трех месяцев.

Один аспекту настоящего изобретения представляет собой изолированную полиморфную форму III соединения A:

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форму III соединения A характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, практически аналогичная дифрактограмме, которая проиллюстрирована на фиг. 2. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форму III соединения A характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере пять, шесть, семь, восемь, девять или десять значений 20, выбранных из таблицы 2. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форму III соединения A характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая:

- (a) значения 2θ , которые по меньшей мере представляют собой или выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^\circ$, $7.3 \pm 0.2^\circ$, $8.9 \pm 0.2^\circ$, $10.4 \pm 0.2^\circ$, $13.6 \pm 0.2^\circ$, $14.7 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$ и $21.8 \pm 0.2^\circ$;
- (b) по меньшей мере девять значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (c) по меньшей мере восемь значений 20, которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (d) по меньшей мере семь значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (e) по меньшей мере шесть значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (f) по меньшей мере пять значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (g) по меньшей мере три значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;

- (h) по меньшей мере два значения 2 θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (i) по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (j) значения 2 θ , включающий по меньшей мере или выбранный от $5.2\pm0.2^\circ$, $8.9\pm0.2^\circ$, $13.6\pm0.2^\circ$, $19.9\pm0.2^\circ$ и $21.8\pm0.2^\circ$;
- (k) по меньшей мере четыре значения 2θ , которые по меньшей мере представляют собой или выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (1) по меньшей мере три значения 2θ , которые по меньшей мере представляют собой или выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (m) по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (n) по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (о) по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$:
- (p) по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2\pm0.2^{\circ}$ и $21.8\pm0.2^{\circ}$;
 - (q) по меньшей мере значение 2θ , составляющее $5.2 \pm 0.2^{\circ}$;
- (r) любой из вариантов осуществления (a)-(q), в котором среднеквадратическое отклонение составляет \pm 0,3° 20; и
- (s) любой из вариантов осуществления (a)-(q), в котором среднеквадратическое отклонение составляет \pm 0,4° 20.

Согласно альтернативному варианту осуществления форма III соединения А является влажной, и ее характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, практически аналогичная дифрактограмме, которая проиллюстрирована на фиг. 1. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления влажную форму III соединения А характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере пять, шесть, семь, восемь, девять или десять значений 20, выбранных из таблицы 1. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форму III соединения А характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая:

- (a) значения 2θ , которые по меньшей мере представляют собой или выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^\circ$, $7.0 \pm 0.2^\circ$, $7.3 \pm 0.2^\circ$, $8.7 \pm 0.2^\circ$, $10.3 \pm 0.2^\circ$, $13.6 \pm 0.2^\circ$, $16.8 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $21.8 \pm 0.2^\circ$ и $24.7 \pm 0.2^\circ$;
- (b) по меньшей мере два, три, или четыре значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^\circ, 7.0 \pm 0.2^\circ, 7.3 \pm 0.2^\circ, 8.7 \pm 0.2^\circ, 10.3 \pm 0.2^\circ, 13.6 \pm 0.2^\circ, 16.8 \pm 0.2^\circ, 19.9 \pm 0.2^\circ, 21.8 \pm 0.2^\circ$ и $24.7 \pm 0.2^\circ$:

- (c) по меньшей мере пять, шесть, или семь значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^\circ, 7.0 \pm 0.2^\circ, 7.3 \pm 0.2^\circ, 8.7 \pm 0.2^\circ, 10.3 \pm 0.2^\circ, 13.6 \pm 0.2^\circ, 16.8 \pm 0.2^\circ, 19.9 \pm 0.2^\circ, 21.8 \pm 0.2^\circ$ и $24.7 \pm 0.2^\circ$;
- (d) по меньшей мере восемь, девять или десять значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^\circ$, $7.0 \pm 0.2^\circ$, $7.3 \pm 0.2^\circ$, $8.7 \pm 0.2^\circ$, $10.3 \pm 0.2^\circ$, $13.6 \pm 0.2^\circ$, $16.8 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $21.8 \pm 0.2^\circ$ и $24.7 \pm 0.2^\circ$;
- (e) значения 2θ , которые по меньшей мере представляют собой или выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.7 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
- (f) по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$;
 - (g) значение 2θ , составляющее $5.2 \pm 0.2^{\circ}$;
- (h) любой из вариантов осуществления (a)-(g), в котором среднеквадратическое отклонение составляет \pm 0,3° 20; и
- (i) любой из вариантов осуществления (a)-(g), в котором среднеквадратическое отклонение составляет \pm 0.4° 2 θ .

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления кристаллическая форма соединения A представляет собой форму I.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления кристаллическая форма соединения A представляет собой форму II.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления кристаллическая форма соединения A представляет собой форму III.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления кристаллическая форма соединения А представляет собой форму IV.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления кристаллическая форма соединения A представляет собой форму V.

Синтез соединения A раскрыт в патентах США №№ 10,519,186, 10,894,804 и 10,906,928. В одном неограничительном иллюстративном способе получения соединения A предусмотрены:

- (i) первая стадия растворения соединения В в органическом растворителе, представляющем собой, например, ацетон, этилацетат, метанол, ацетонитрил, простой эфир или аналогичный растворитель, в колбе или контейнере;
- (iii) добавление серной кислоты в капельном режиме в раствор соединения В, полученный на стадии (i), при комнатной или незначительно увеличенной или уменьшенной температуре, составляющей, например, 23-35°C;
- (iv) перемешивание реакционной смеси, полученной на стадии (iii), до тех пор, пока не образуется осадок соединения A, например, при комнатной или незначительно увеличенной или уменьшенной температуре;
- (v) необязательно фильтрование осадка, полученного в результате стадии (iv), и его промывание органическим растворителем; и

(vi) необязательно высушивание полученного в результате соединения A при пониженном давлении и необязательно при повышенной температуре, составляющей, например, 55, 56, 57, 58, 59 или 60° C.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления растворитель на стадии (i) представляет собой ацетон.

В патенте США № 10,874,687, также уступленном компании Atea Pharmaceuticals, раскрыто применение соединения В и соединения А в целях лечения SARS-CoV-2. Соединение А, которое представляет собой перорально вводимое лекарственное средство, в настоящее время исследуется в исследовании второй фазы с участием госпитализированных пациентов, имеющих в умеренной степени COVID-19.

Метаболический путь соединения B, который описан в работе Good et al. (2020) «Доклиническая оценка AT-527, новое пролекарственное средство, содержащее нуклеотид гуанозин, с высокой пангенотипной активностью в отношении вируса гепатита С». PLoS ONE 15(1): e0227104 (приведенная ниже схема 1), включает первоначальную деэтерификацию фосфорамидата (соединение В) с образованием метаболита 1-1, который самопроизвольно разлагается с образованием метаболита 1-2. После этого метаболит 1-2 превращается в N⁶-метил-2,6-диаминопурин-5'-монофосфатное производное (метаболит 1-3), которое, в свою очередь, подвергается метаболизму, в результате чего высвобождается нуклеозид 5'-гидроксил-N6-метил-2,6-диаминопурин (метаболит 1-8) и ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метилдигидрофосфат, представляющий собой 5'-монофосфат (метаболит 1-4). Метаболит 1-4 подвергается анаболизму, и при этом образуется соответствующий дифосфат (метаболит 1-5), а затем активное трифосфатное производное (метаболит 1-6). После этого 5'-трифосфат может подвергаться метаболизму, в результате которого образуется 2-амино-9-((2R,3R,4R,5R)-3-фтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (1-7). Метаболит 1-7 присутствует в плазме крови в измеряемых концентрациях и, таким образом, представляет собой суррогат активного трифосфата (1-6), который не присутствует в плазме крови в измеряемых концентрациях.

Схема 1

III. Способ изготовления формы III соединения А

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A может быть синтезирована в большом масштабе, например, посредством следующих стадий:

1. суспендирование соединения А в полярном апротонном растворителе, необязательно при повышенной температуре ниже температуры кипения растворителя;

- 2. необязательное охлаждение;
- 3. сбор твердого вещества, необязательно посредством фильтрования;
- 4. суспендирование полученного в результате твердого вещества в неполярном растворителе при комнатной температуре или необязательно при пониженной температуре;
 - 5. фильтрование твердого вещества; и
 - 6. высушивание для осуществления кристаллизации.

Примерные полярные апротонные растворители (которые, например, выступают в качестве растворителя или частичного растворителя соединения А) представляют собой, но без ограничения, ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, бутанон, ацетонитрил, тетрагидрофуран, пропионитрил, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4диоксан, этилацетат, дихлорметан, тетрахлорэтан, дихлорэтан, диметилсульфоксид, пропиленкарбонат, метил-н-пропилкетон, хлороформ, метилизоамилкетон, нитрометан, пиридин или метилацетат.

Примерные неполярные растворители представляют собой, но без ограничения, пентан (н-пентан или смесь изомеров), гексан (н-гексан или смесь изомеров), циклогексан, гептан (н-гептан или смесь изомеров), петролейный эфир, октан, диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, дибутиловый эфир, н-бутилхлорид, толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, тетрахлорэтан, циклопентан и сероуглерод.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение А суспендируется в растворителе, выбранном из ацетона, метилэтилкетона и метилацетата.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение А суспендируется в ацетоне.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение А суспендируется при температуре от приблизительно комнатной температуры до температуры незначительно ниже температуры кипения растворителя.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение А суспендируется при температуре от приблизительно комнатной температуры до температуры не более чем на около 10°C ниже температуры кипения растворителя.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение A суспендируется при температуре от приблизительно комнатной температуры до температуры не более чем на около 15° С ниже температуры кипения растворителя.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение А суспендируется при температуре от около 55°C до около 58°C, и растворитель представляет собой ацетон.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение А суспендируется до тех пор, пока раствор не становится насыщенным, или в течение

достаточно продолжительного времени для измельчения соединения в максимально возможной степени в целях подготовки для кристаллизации.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение А суспендируется в течение от одного до более часов.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 1 соединение A суспендируется в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 часов, или более продолжительного времени.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 2 суспензия выдерживается для охлаждения перед сбором твердого вещества.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 2 суспензия выдерживается для охлаждения.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 2 суспензия выдерживается для охлаждения до комнатной температуры.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 твердое вещество собирают посредством фильтрования.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 твердое вещество собирают посредством фильтрования при пониженном давлении.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 фильтрование проводится в комнатных условиях.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 фильтрование проводится в условиях регулирования влажности.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 фильтрование проводится в условиях регулирования влажности на уровне относительной влажности, составляющей менее чем или не более чем 75%.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 фильтрование проводится в условиях регулирования влажности на уровне относительной влажности, составляющей менее чем или не более чем 50%.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 фильтрование проводится в условиях регулирования влажности на уровне относительной влажности, составляющей менее чем или не более чем 40%.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 собранное твердое вещество промывают, используя полярный апротонный растворитель, который представляет собой, но без ограничения, ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, бутанон, ацетонитрил, тетрагидрофуран, пропионитрил, диметилформамид, диметилацетамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, этилацетат, дихлорметан, тетрахлорэтан, дихлорэтан, диметилсульфоксид, метилкарбонат, пропиленкарбонат, метил-н-пропилкетон, хлороформ, метилизоамилкетон, нитрометан, пиридин или метилацетат.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 собранное твердое вещество промывают, используя такой же растворитель, который используется для суспендирования.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 собранное твердое вещество промывают, используя дихлорметан, ацетон, метилацетат, метилэтилкетон или метилизобутилкетон.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 3 собранное твердое вещество промывают, используя ацетон.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют, используя неполярный растворитель (например, антирастворитель), который представляет собой, но без ограничения, гептан, пентан, гексан, циклогексан, петролейный эфир, октан, диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, дибутиловый эфир, н-бутилхлорид, толуол, бензол, ксилол, хлорбензол, тетрахлорэтан, циклопентан и сероуглерод.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют, используя неполярный растворитель, в качестве которого выбирают гептан, пентан, гексан, циклогексан, петролейный эфир, октан, диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир, дибутиловый эфир, толуол, ксилол или бензол.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют, используя неполярный растворитель, в качестве которого выбирают гептан, пентан, гексан, циклогексан или петролейный эфир.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют в гептане.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют при комнатной температуре.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют при пониженной температуре.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют при температуре от около -20° C до около 25° C.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют при температуре от около -10°C до около 15°C.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют при температуре от около 0° C до около 10° C.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют при температуре от около 0° C до около 5° C.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 4 твердое вещество, собранное на стадии 3, суспендируют в течение достаточного времени, чтобы индуцировать кристаллизацию.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 5 суспензию, полученную на стадии 4, отфильтровывают в целях сбора твердого вещества.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 5 суспензию, полученную на стадии 4, отфильтровывают, осуществляя фильтрование при пониженном давлении в целях сбора твердого вещества.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают достаточно медленно в целях обеспечения хорошей кристаллизации.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают при пониженном давлении.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают при давлении, составляющем одну атмосферу.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают при последовательных температурах.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают в условиях повышенной температуры и пониженного давления.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают при температуре от около 15°C до около 60°C при пониженном давлении.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают при температуре от около 25°C до около 40°C при пониженном давлении.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления на стадии 6 твердое вещество, собранное на стадии 5, высушивают до тех пор, пока не испаряется остаточный растворитель.

Селективная кристаллизация

Форма III соединения A может быть получена с применением селективной кристаллизации. Этот процесс может быть осуществлен посредством обработки раствора,

содержащего один или более подходящих растворителей и соединение A, необязательно в присутствии одного или более зародышей кристаллизации, содержащих форму III соединения A, в условиях, которые обеспечивают кристаллизацию формы III соединения A. Селективная кристаллизация может быть осуществлена в любом подходящем органическом растворителе. Например, она может быть осуществлена в апротонном растворителе, протонном растворителе или их смеси.

Неограничительные примерные протонные растворители представляют собой, но не ограничиваются ими, вода, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, бутанол, дихлорметан, диоксан, тетрагидрофуран и ацетонитрил.

Неограничительные примерные апротонные растворители представляют собой ацетон, дихлорметан и диоксан.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма II соединения A кристаллизуется из метанола и ацетона.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A кристаллизуется из этанола и ацетона.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A кристаллизуется из н-пропанола и ацетона.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А кристаллизуется из изопропанола и ацетона.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А кристаллизуется из метанола и дихлорметана.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A кристаллизуется из метанола и диоксана.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A кристаллизуется при температуре от приблизительно комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления в раствор вносят зародыши кристаллизации, представляющие собой кристаллы формы III соединения А.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления раствор охлаждают до комнатной температуры перед фильтрованием.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления твердое вещество, собранное посредством фильтрования, высушивают при пониженном давлении.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления твердое вещество, собранное посредством фильтрования, высушивают при атмосферном давлении.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления соединение В растворяют в растворителе и добавляют серную кислоту с получением соединения A, которое затем кристаллизуется сообразованием формы III соединения A.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A образуется из соединения B, представляющего собой свободное основание, с применением серной кислоты с последующей кристаллизацией в метаноле и ацетоне.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A образуется из соединения B, представляющего собой свободное основание, с применением серной кислоты с последующей кристаллизацией в ацетоне и гептане.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A может быть синтезирована из соединения B. Соединение B растворяют в ацетоне и добавляют серную кислоту, чтобы инициировать постепенное осаждение твердого вещества, которое отфильтровывают; твердое вещество затем растворяют в горячем метаноле, и медленно добавляют ацетон, перемешивают, а затем осуществляют охлаждение, фильтрование и высушивание.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления селективная кристаллизация может быть осуществлена, например, при температуре в диапазоне от около 20° С до около 50° С, от около 20° С до около 40° С или от около 20° С до около 30° С.

IV. Фармацевтические композиции и лекарственные формы

Изолированная форма III соединения А, представляющая собой твердую полиморфную форму, которая описана в настоящем документе, может быть введена в эффективном количестве субъекту в целях лечения любого из нарушений, описанных в настоящем документе, с применением любого подходящего подхода, который обеспечивает достижение желательного терапевтического результата. Количество и сроки введения формы III соединения А будут зависеть от субъекта, подлежащего лечению, указаний лечащего медицинского специалиста, продолжительности времени воздействия, процедуры введения, фармакокинетических свойств конкретного активного соединения, а также от заключения лечащего врача. Таким образом, вследствие изменчивости в зависимости от конкретного субъекта, приведенные ниже дозировки представляют собой лишь руководство, и врач может определять дозы соединения для осуществления лечения, которое врач считает соответствующим для данного субъекта. При определении желательной степени лечения врач может обеспечивать баланс разнообразных факторов, таких как возраст и масса тела субъекта, присутствие ранее существовавшего заболевания, а также присутствие других заболеваний.

Фармацевтическая композиция может быть изготовлена как любой фармацевтически подходящая для применения форма, такая как, например, пилюля, капсула, таблетка, трансдермальный пластырь, подкожный пластырь, сухой порошок, композиция для ингаляции, медицинское устройство, суппозиторий, буккальная или сублингвальная композиция. Некоторые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, подразделяются на имеющие соответствующие размеры единичные дозы, содержащие соответствующие количества активных компонентов, например, эффективные количества для достижения желательной цели.

Терапевтически эффективная дозировка формы III соединения А, которая описана в настоящем документе, будет определена лечащим врачом в зависимости от состояния, массы тела и возраста пациента, а также от пути введения. Как правило, терапевтически эффективное количество формы III соединения А в фармацевтической лекарственной форме может находиться в диапазоне от около 0,1 мг/кг до более чем около 25 мг/кг массы тела пациента или значительно больше при введении один или более раз в сутки, в зависимости от состояния или инфекционного заболевания, подлежащего лечению, массы тела пациента и пути введения. Форма III соединения А, например, может быть введена в суточном количестве, находящемся в диапазоне от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела пациента, в зависимости фармакокинетических свойств лекарственного средства, воздействующего на пациента. Когда лекарственная форма, описанная в настоящем документе, представляет собой миллиграммовую массовую дозу, она означает количество соединения А (т. е. массу гемисульфатной соли и нуклеотид), если не указано иное противоречащее условие. Например, около 600 мг соединения А представляет собой эквивалент около 550 мг соединения В.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А может быть введена в твердой лекарственной форме в количестве, находящемся в диапазоне от около 250 микрограммов до около 1200 миллиграммов или более по меньшей мере один, два или три раза в сутки. Например, может быть введено по меньшей мере около 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1300, 1400, 1500 миллиграммов или более, один, два, три или вплоть до четырех раз в сутки согласно предписанию лечащего врача. Форма III соединения А часто вводится перорально, но она может быть введена парентерально, местно или в форме суппозитория, а также интраназально, в форме назального аэрозоля или иным образом, как описано в настоящем документе. В более общем случае форма III соединения А может быть введена в виде таблетки, капсулы, эмульсии, имплантата, частицы, сферы, крема, мази, суппозиторий, ингаляционной формы, трансдермальной формы, буккальной, сублингвальной, местной, гелевой, слизевой или другой формы.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в лекарственной форме, которая содержит по меньшей мере около 600 мг. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в лекарственной форме, которая содержит по меньшей мере около 900 мг или 1200 мг. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в лекарственной форме, которая содержит по меньшей мере около 500 или 550 мг. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в лекарственной форме, которая содержит по меньшей мере около 700 мг. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в лекарственной форме, которая содержит по меньшей мере около 1200 мг.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится один раз в сутки. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится два раза в сутки. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится три, четыре или большее число раз в сутки. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в лекарственной форме, которая содержит по меньшей мере около 600 мг, один, два или три раза в сутки.

Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в лекарственной форме, в которой содержится первоначальная доза (или насыщающая доза), а затем вводится поддерживающая доза, составляющая по меньшей мере около 500 мг, по меньшей мере около 550 мг, по меньшей мере около 600 или по меньшей мере около 750, 800, 900, 1000, 1100 или 1200, и эта доза вводится один, два или три раза в сутки. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления насыщающая доза является около 1,5-кратной, около 2-кратной, около 2,5-кратной или 3-кратной по отношению к поддерживающей дозе. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления насыщающая доза вводится один, два три, четыре или более раз перед первой поддерживающей дозой. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в насыщающей дозе, составляющей 1200 мг, за которой следует поддерживающая доза, составляющая боо мг и вводимая два раза в сутки.

Для лечения инфекции COVID-19, например, существуют следующие режимы дозировки, которые являются иллюстративными. Согласно первичному варианту осуществления соединение А вводится один, два или три раза в сутки в течение 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или большего числа суток. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере два раза в сутки в течение вплоть до 12 суток. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере два раза в сутки в течение вплоть до 8 суток. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере два раза в сутки в течение вплоть до 8 суток. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере два раза в сутки в течение вплоть до 6 суток. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере два раза в сутки в течение вплоть до 5 суток. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере два раза в сутки в течение вплоть до 5 суток. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере два раза в сутки в течение вплоть до 1, 2 или 3 недель.

В случае инфекции, которую вызывает вирус гепатита С, или, возможно, другой инфекции, которую вызывает вирус на основе РНК, более продолжительный режим дозировки может оказываться подходящим для применения по заключению лечащего врача. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 3 или 4 недель. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение по

меньшей мере 6 недель. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 8 недель. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 10 недель. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение по меньшей мере 12 недель. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления по меньшей мере около 700 мг формы III соединения А вводится по меньшей мере один или два раза в сутки в течение вплоть до 6 недель. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления по меньшей мере около 600 мг формы III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение вплоть до 6 недель. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления по меньшей мере около 500 мг формы III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение вплоть до 6 недель. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления по меньшей мере около 400 мг формы III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение вплоть до 6 недель. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления по меньшей мере 300 мг формы III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение вплоть до 6 недель. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления по меньшей мере 200 мг формы III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение вплоть до 6 недель. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления по меньшей мере 100 мг формы III соединения А вводится по меньшей мере один раз в сутки в течение вплоть до 6 недель.

Форма III соединения А может быть введена перорально, местно, парентерально, посредством ингаляции или аэрозоля, сублингвально, через имплантат, трансдермально, через буккальное, ректальное, внутримышечное, ингаляционное, интрааортальное, интракраниальное, субдермальное, внутрибрюшинное, подкожное, трансназальное, сублингвальное введение или с применением других средств, в единичных лекарственных композициях, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители. Неограничительные примерные композиции, содержащие форму III соединения А, можно найти в примерах 9-14.

В соответствии со способами, которые описаны в настоящем документе, твердая пероральная лекарственная форма для введения может присутствовать в любой желательной форме, в которой форма III соединения А является устойчивой в твердом состоянии. Согласно определенным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в составе твердой микрочастицы или наночастицы. При введении посредством ингаляции изолированная форма III соединения А может присутствовать в форме множества твердых частиц или капель, имеющих любой желательный размер частиц.

Частицы могут образовываться из формы III соединения А согласно описанию в настоящем документе с применением способа фазового обращения. Согласно этому способу форма III соединения А растворяется в подходящем растворителе, и раствор выливается в сильный нерастворитель для соединения А, в результате чего самопроизвольно образуются в

благоприятных условиях микрочастицы или наночастицы. Данный способ может находить применение в изготовлении наночастиц, имеющих размеры в широком диапазоне, в том числе, например, частиц от наночастиц до микрочастиц, которые, как правило, проявляют узкое распределение частиц по размерам.

Согласно альтернативному варианту осуществления форма III соединения А подвергается процессу измельчения, который представляет собой, но без ограничения, ручное измельчение, повторное измельчение, шаровое измельчение и струйное измельчение, в результате которого образуются микрочастицы и наночастицы.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления размеры частиц составляют от около 0,1 нм до около 10000 нм, от около 1 нм до около 1000 нм, от около 10 нм до около 1000 нм, от около 1 до около 50 нм, от около 100 нм до около 800 нм, от около 400 нм до около 600 нм или около 500 нм. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления размеры микрочастиц составляют не более чем около 0,1 нм, 0,5 нм, 1,0 нм, 5,0 нм, 10 нм, 25 нм, 50 нм, 75 нм, 100 нм, 150 нм, 200 нм, 250 нм, 300 нм, 400 нм, 450 нм, 500 нм, 550 нм, 600 нм, 650 нм, 700 нм, 750 нм, 800 нм, 850 нм, 900 нм, 950 нм, 1000 нм, 1250 нм, 1500 нм, 1750 нм или 2000 нм.

В фармацевтических композициях может содержаться активная лекарственная форма, изготовленная из формы III соединения A, в любом фармацевтически приемлемом носителе.

Носители представляют собой вспомогательные вещества и разбавители, которые должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы становиться подходящими для введения пациенту, подлежащему лечению. Носитель может быть инертным, или он может обладать своими собственными фармацевтическими преимуществами. Количество носителя, который используется в сочетании с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на единичную дозу соединения.

Классы носителей представляют собой, но без ограничения, связующие вещества, буферные вещества, красящие вещества, разбавители, разрыхляющие вещества, эмульгаторы, ароматизирующие вещества, способствующие скольжению вещества, смазочные вещества, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, способствующие таблетированию вещества и смачивающие вещества. Некоторые носители могут присутствовать в более чем одном классе, например, растительное масло может находить применение в качестве смазочного вещества в некоторых композициях и в качестве разбавителя в других композициях. Примерные фармацевтически приемлемые носители представляют собой сахара, крахмалы, целлюлозы, порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк и растительные масла. В фармацевтической композиции могут содержаться необязательные активные вещества, которые не должны в существенной степени воздействовать на активность соединения согласно настоящему изобретению.

Когда форма III соединения A, представляющая собой кристаллическое соединение, находит применение в фармацевтической композиции, в зависимости от предусмотренного

способа введения, фармацевтические композиции могут присутствовать в форме, которая представляет собой твердую форму или полутвердую лекарственную форму, в которой форма III соединения А является устойчивой, включая, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки или другие формы, предпочтительно единичные лекарственные формы, подходящие для однократного введения с точной дозировкой. Композиции должны содержать в эффективном количестве выбранное лекарственное средство, с которым в комбинации присутствует фармацевтически приемлемый носитель, а также могут присутствовать другие фармацевтические вещества, вспомогательные вещества, разбавители, буферные вещества и другие вещества.

Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены как фармацевтические композиции, в том числе композиции, подходящие для перорального (включая буккальное и сублингвальное), ректального, назального, местного, легочного, вагинального введения, или они могут присутствовать в форме, подходящей для введения посредством ингаляции или инсуффляции. Предпочтительный способ введения представляет собой пероральное применение соответствующего суточного режима дозировки, который может регулироваться в зависимости от степени поражения. В случае твердых композиций традиционные нетоксичные твердые носители представляют собой, например, маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахаринат натрия, тальк, целлюлоза, глюкоза, сахароза, карбонат магния и другие вещества фармацевтического качества

Согласно следующему варианту осуществления находят применение усиливающие проникновение вспомогательные вещества, представляющие собой полимеры, такие как: поликатионы (хитозан и соответствующие четвертичные аммонийные производные, поли-L-аргинин, аминированный желатин); полианионы (N-карбоксиметилхитозан, полиакриловая кислота), а также тиолированные полимеры (конъюгаты карбоксиметилцеллюлоза-цистеин, поликарбофил-цистеин, хитозан-тиобутиламидин, хитозан-тиогликолевая кислота, хитозан-глютатион).

Предназначенная для перорального введения композиция, как правило, присутствует в форме таблетки или капсулы. Таблетки и капсулы представляют собой предпочтительные формы для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения могут содержать один или более широко используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Как правило, добавляются также смазочные вещества, такие как стеарат магния. Как правило, с композициями согласно настоящему изобретению могут быть объединены пероральные, нетоксичные, фармацевтически приемлемые, инертные носители, такие как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, двухзамещенный фосфат кальция, сульфат кальция, маннит, сорбит и аналогичные вещества. Кроме того, когда это оказывается желательным или необходимым, подходящие связующие вещества, смазочные вещества, разрыхляющие вещества и окрашивающие вещества также могут быть введены в смесь. Подходящие связующие вещества представляют собой крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-

лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как камедь акации, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и аналогичные вещества. Смазочные вещества, используемые в указанных лекарственных формах, представляют собой олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, и аналогичные вещества. Разрыхляющие вещества представляют собой, но без ограничения, крахмал, метилцеллюлоза, агар-агар, бентонит, ксантановая камедь и аналогичные вещества.

В дополнение к форме III соединения А или активному материалу, изготовленному из формы III соединения А, фармацевтические композиции могут содержать и другие добавки, такие как регулирующие рН добавки. В частности, подходящие для применения регулирующие рН вещества представляют собой кислоты, такие как хлористоводородная кислота, основания или буферные вещества, такие как лактат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия или глюконат натрия. Кроме того, в композициях могут содержаться противомикробные консерванты. Подходящие для применения противомикробные консерванты представляют собой метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт. Как правило, противомикробный консервант находит применение, когда композиции помещены в сосуды, предназначенные для многодозового применения. Фармацевтические композиции, которые описаны в настоящем документе, могут быть лиофилизированы с применением способов, хорошо известных в технике.

Предназначенная для перорального введения фармацевтическая композиция может присутствовать в форме таблетки, пилюли, капсулы, порошка или принимать аналогичные формы. Таблетки, в которых содержатся разнообразные вспомогательные вещества, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, могут использоваться вместе с разнообразными разрыхляющими веществами, такими как крахмал (например, картофельный крахмал или крахмал тапиоки), и определенными сложными силикатами, а также могут присутствовать связующие вещества, такие как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и камедь акации. Кроме того, смазочные вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк часто оказываются весьма подходящими для применения в целях таблетирования. Твердые композиции аналогичного типа могут находить применение в качестве наполнителей в мягких и наполненных твердым веществом желатиновых капсулах.

Кроме того, существуют фармацевтические композиции, которые обеспечивают регулируемое высвобождение соединения, которое описано в настоящем документе, в том числе посредством применения разлагающегося полимера, который известен в технике.

Композиции, подходящие для ректального применения, как правило, присутствуют в форме суппозиториев, содержащих единичные дозы. Указанные суппозитории могут быть изготовлены посредством смешивания описанного активного соединения с одним или более традиционными твердыми носителями, такими как, например, масло какао, и последующего формования полученной в результате смеси.

Композиции, подходящие для местного применения и нанесения на кожу, предпочтительно присутствуют в форме мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла, в которых сохраняется устойчивость изолированной полиморфной формы. Носители, которые могут находить применение, представляют собой вазелиновое масло, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты, усилители трансдермального проникновения и комбинации двух или более описанных выше веществ.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, могут присутствовать в форме отдельных пластырей, приспособленных для сохранения прочного контакта с эпидермисом реципиента в течение продолжительного период времени. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления микроигольчатые пластыри или другие устройства предусмотрены для введения лекарственных средств на поверхность или в объем биологической ткани, в частности, кожи. Микроигольчатые пластыри или другие устройства обеспечивают введение лекарственного средства с клинически целесообразными скоростями на поверхность или в объем кожи или другой защитной ткани с минимальным или нулевым повреждением, болезненным ощущением или раздражением для этой ткани.

Композиции, подходящие для введения в легкие, могут быть введены с применением широкого разнообразия пассивных дыхательных и активных электрических однодозовых или многодозовых ингаляторов для сухих порошков (DPI). Устройства, которые находят наиболее широкое применение в целях респираторного введения, представляют собой небулайзеры, отмеряющие дозы ингаляторы и ингаляторы для сухих порошков. Существует более доступных типов небулайзеров, в том числе струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры и небулайзеры с вибрирующей сеткой. Выбор подходящего устройства для введения в легкие зависит от таких параметров, как природа лекарственного средства и его состав, место действия и легочная патофизиология.

V. Твердые лекарственные формы

Согласно аспекту настоящего изобретения предложена твердая лекарственная форма, в которой содержится эффективное количество формы III соединения A, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления эта твердая лекарственная форма, которая изготавливается непосредственно из формы III соединения A, может проявлять более высокую скорость растворения и/или более высокую растворимость, чем лекарственная форма, изготовленная посредством распылительного высушивания. Способ оценки скорости растворения представлен в примере 5, и при этом, как правило, используется разбавленный раствор кислоты, такой как раствор 0,1 н HCl в лабораторных условиях.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления таблетки, изготовленные из формы III соединения A, растворяются по меньшей мере на около 90% в течение 30 минут.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления таблетки, изготовленные из формы III соединения A, растворяются по меньшей мере на около 90% в течение 20 минут.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления таблетки, изготовленные из формы III соединения A, растворяются по меньшей мере на около 95% в течение 30 минут.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления таблетки, изготовленные из формы III соединения A, растворяются по меньшей мере на около 98% в течение 30 минут.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления таблетки, изготовленные из формы III соединения A, растворяются по меньшей мере на около 99% в течение 30 минут.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A, которая описана в настоящем документе, находит применение для изготовления высушенной распылением дисперсии (SDD), которая вводится нуждающемуся в этом пациенту. Согласно этому способу форма III соединения A растворяется в органическом растворителе, таком как ацетон, метиленхлорид, или другой органический растворитель. Раствор прокачивается через микронизирующее сопло под действием потока сжатого газ, и полученный в результате аэрозоль суспендируется в нагреваемом воздушном циклоне, обеспечивая испарение растворителя из микрокапель с образованием частиц. С применением этого способа могут быть получены микрочастицы и наночастицы.

Согласно следующему варианту осуществления высушенная распылением дисперсия (SDD), изготовленная с применением форма III соединения А, также содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые определены в настоящем документе. Согласно следующему варианту осуществления высушенная распылением дисперсия (SDD), изготовленная с применением форма III соединения А, также содержит дополнительное терапевтическое средство. Согласно следующему варианту осуществления высушенная распылением дисперсия (SDD), изготовленная с применением форма III соединения А, также содержит дополнительное терапевтическое средство и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Согласно следующему варианту осуществления на любую из описанных высушенных распылением дисперсий может быть нанесено покрытие с образованием покрытой таблетки. Согласно альтернативному варианту осуществления высушенная распылением дисперсия изготавливается в форме таблетки, но на ней отсутствует покрытие. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А согласно описанию в настоящем документе используется для изготовления гранулированной многослойной твердой дисперсия.

Согласно другим вариантам осуществления твердая дисперсия также содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, в качестве которого могут быть выбраны

коповидон, полоксамер и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления полоксамер представляет собой полоксамер 407 или смесь полоксамеров, в которой может содержаться полоксамер 407. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления HPMC-AS представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы продолжительного высвобождения (HPMC-AS-L).

Согласно другим вариантам осуществления твердая лекарственная форма, изготовленная из формы III соединения A, также содержит одно или более из следующих вспомогательных фосфатидилхолин; (DPPC); веществ: фосфоглицерид; дипальмитоилфосфатидилхолин диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE); диолеилоксипропилтриэтиламмоний (DOTMA); диолеоилфосфатидилхолин; холестерин; сложный эфир холестерина; диацилглицерин; диацилглицеролсукцинат; дифосфатидилглицерин (DPPG); гександеканол; жирный спирт, такой как полиэтиленгликоль (РЕG); полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир; поверхностно-активная жирная кислота, такая как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; жирная кислота; моноглицерид жирной кислоты; диглицерид жирной кислоты; амид жирной кислоты; сорбитантриолеат (Span®85) гликохолат; монолаурат сорбитана (Span®20); полисорбат 20 (Tween ® 20); полисорбат 60 (Tween ® 60); полисорбат 65 (Tween ® 65); полисорбат 80 (Tween ® 80); полисорбат 85 (Tween®85); полиоксиэтиленмоностеарат; сурфактин; полоксамер; сложный эфир сорбитана и жирной кислоты, такой как сорбитантриолеат; лецитин; лизолецитин; фосфатидилсерин; фосфатидилинозитол; сфингомиелин; фосфатидилэтаноламин (кефалин); фосфатидная цереброзиды; кардиолипин; кислота; дицетилфосфат; дипальмитоилфосфатидилглицерин; стеариламин; додециламин; гексадециламин; ацетилпальмитат; рицинолеат глицерина; гексадецилстеарат; изопропилмиристат; тилоксапол; поли(этиленгликоль)5000-фосфатидилэтаноламин; поли(этиленгликоль)400-моностеарат; фосфолипид; синтетическое и/или натуральное моющее средство, обладающее высокими поверхностно-активными свойствами; дезоксихолат; циклодекстрин; хаотропная соль; агент ионного сопряжения; глюкоза, фруктоза, галактоза, рибоза, лактоза, сахароза, мальтоза, трегалоза, целлобиоза, манноза, ксилоза, арабиноза, глюкуроновая кислота, галактуроновая кислота, маннуроновая кислота, глюкозамин, галатозамин и нейраминовая кислота; пуллулан, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силицифицированная микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), гидроксицеллюлоза (НС), метилцеллюлоза (МС), декстран, циклодекстран, гликоген, гидроксиэтилкрахмал, карагинан, гликон, амилоза, хитозан, N,O-карбоксиметилхитозан, альгин и альгиновая кислота, крахмал, хитин, инулин, конжак, глюкомманнан, пустулан, гепарин, гиалуроновая кислота, курдлан и ксантан, маннит, сорбит, ксилит, эритрит, мальтит и лактит, полимер Pluronic, полиэтилен, поликарбонат (например, поли(1,3-диоксан-2-он)), полиангидрид (например, поли(себациновый ангидрид)), полипропилфумарат, полиамид (например, поликапролактам), полиацеталь, полиэфир, сложный полиэфир полигликолид, (например, полилактид, сополимер лактида гликолида,

поликапролактон, полигидроксикислота (например, поли((β-гидроксиалканоат))), поли(ортоэфир), полицианоакрилат, поливиниловый спирт, полиуретан, полифосфазен, полиакрилат, полиметакрилат, поликарбамид, полистирол и полиамин, полилизин, сополимер полилизинполиэтиленгликоль и поли(этиленимин), сополимер поли(этиленимин)-полиэтиленгликоль, монокаприлокапрат глицерина, пропиленгликоль, витамин E TPGS (также известный как d-αтокоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), желатин, диоксид титана, поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза (МС), блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (РЕО/РРО), полиэтиленгликоль (РЕG), карбоксиметилцеллюлоза натрия (NaCMC) или ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS).

Согласно другим вариантам осуществления твердая лекарственная форма, которая изготовлена из формы III соединения A, также содержит одно или более из следующих полиоксиэтиленгликоль, поверхностно-активных веществ: полиоксипропиленгликоль, децилглюкозид, лаурилглюкозид, октилглюкозид, полиоксиэтиленгликоль-октилфенол, Triton X-100, алкиловый эфир глицерина, глицериллаурат, кокамид моноэтаноламина (МЕА), кокамид диэтаноламина (DEA), додецилдиметиламиноксид и полоксамеры. Примерные полоксамеры представляют собой полоксамеры 188, 237, 338 и 407. Указанные полоксамеры являются доступными под товарным наименованием Pluronic® (поставляются компанией BASF, Маунт-Олив, штат Нью-Джерси, США), и им соответствуют вещества Pluronic® F-68, F-87, F-108 и F-127, соответственно. Полоксамер 188 (соответствующий Pluronic® F-68) представляет собой блоксополимер, у которого средняя молекулярная масса составляет от около 7000 до около 10000 Да, или от около 8000 до около 9000 Да, или около 8400 Да. Полоксамер 237 (соответствующий Pluronic® F-87) представляет собой блок-сополимер, у которого средняя молекулярная масса составляет от около 6000 до около 9000 Да, или от около 6500 до около 8000 Да, или около 7700 Да. Полоксамер 338 (соответствующий Pluronic® F-108) представляет собой блок-сополимер, у которого средняя молекулярная масса составляет от около 12000 до около 18000 Да, или от около 13000 до около 15000 Да, или около 14600 Да. Полоксамер 407 (соответствующий Pluronic® F-127) представляет собой триблок-сополимер полиоксиэтилен-полиоксипропилен в соотношении от около E101 P56 E101 до около E106 P70 E106, или около E101 P56 E101, или около E106 P70 Е106, у которого средняя молекулярная масса составляет от около 10000 до около 15000 Да, или от около 12000 до около 14000 Да, или от около 12000 до около 13000 Да, или около 12600 Да.

Согласно другим вариантам осуществления твердая лекарственная форма, которая изготовлена из формы III соединения А, также содержит одно или более из следующих поверхностно-активных веществ: поливинилацетат, натриевая соль холевой кислоты, диоктилсульфосукцинат натрия, бромид гексадецилтриметиламмония, сапонин, сложные эфиры сахаров, серия Triton X, сорбитантриолеат, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат, олеилполиоксиэтилен (2) эфир, стеарилполиоксиэтилен (2) эфир, лаурилполиоксиэтилен (4) эфир, блок-сополимеры оксиэтилена

и оксипропилена, диолеат диэтиленгликоля, тетрагидрофурфурилолеат, этилолеат, изопропилмиристат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, оливковое масло, глицерилмонолаурат, кукурузное масло, хлопковое масло и подсолнечное масло.

Согласно альтернативным вариантам осуществления твердая лекарственная форма, которая изготовлена из формы III соединения A, изготовлена способом, в котором используется грануляция растворителем или сухая, необязательно с последующим прессованием или уплотнением, распылительной сушкой, обработкой наносуспензии, экструзией горячего расплава, экструзией/сферонизацией, формованием, сферонизацией, наслоением (например, распылением суспензии или раствора) или т.п. Примеры таких способов представляют собой непосредственное прессование с использованием соответствующих пуансонов и матриц, например, когда пуансоны и матрицы устанавливаются на подходящий таблетировочный пресс; влажная грануляция с использованием подходящего оборудования для грануляции, такого как гранулятор с высоким усилием сдвига, для образования влажных частиц, подлежащих сушке в гранулы; грануляция с последующим прессованием с использованием соответствующих пуансонов и матриц, при этом пуансоны и матрицы подгоняют к подходящему таблеточному прессу; экструзия влажной массы с образованием цилиндрического экструдата, который можно разрезать на куски нужной длины или разламывать на куски под действием силы тяжести и истирания; экструзия/сферонизация, при которой экструдат округляется до сферических частиц и уплотняется посредством сферонизации; нанесение суспензии или раствора распылением на инертный сердечник с использованием такого метода, как обычный чашечный стакан или колонка Вурстера; литье под давлением или компрессионное формование с использованием подходящих форм, установленных компрессионном блоке; и подобные способы.

Примерные разрыхляющие вещества представляют собой альгиновая кислота, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (натриевая соль кроскармеллозы), порошкообразная целлюлоза, хитозан, кроскармеллоза натрия, кросповидон, гуаровая камедь, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, альгинат натрия, крахмалгликолят натрия, предварительно частично желатинизированный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия и подобные вещества или их комбинации.

Примерные смазочные вещества представляют собой стеарат кальция, стеарат магния, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, легкое минеральное масло, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, стеарат цинка, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, диметилдихлорсилан, обработанный диоксидом кремния, тальк или их комбинации.

На сердцевины, содержащие лекарственные формы, которые описаны в настоящем документе, могут быть нанесены покрытия, в результате чего получаются покрытые таблетки. На

лекарственную форму в сердцевине могут быть нанесены функциональное или нефункциональное покрытие, или комбинация функционального и нефункционального покрытий. Термин «функциональное покрытие» означает покрытие таблетки, которое модифицирует свойства полной композиция, например, покрытие с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. Термин «нефункциональное покрытие» означает покрытие, которое не собой функциональное покрытие, например, косметическое представляет покрытие. Нефункциональное покрытие может производить некоторое воздействие на высвобождение активного вещества вследствие первоначального растворения, гидратации, перфорации покрытия и т. д., но это не следует рассматривать в качестве значительного отклонения от композиции, не содержащей покрытия. Нефункциональное покрытие также может маскировать вкус композиции, не содержащей покрытия, но содержащей активный фармацевтический ингредиент. Покрытие светоблокирующий может содержать материал, светопоглощающий материал, или светоблокирующий материал и светопоглощающий материал.

Примерные полиметакрилаты представляют собой сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, такие как (а) сополимер аминометакрилата USP/NF, такой как поли(бутилметакрилат, (2-диметиламиноэтил)метакрилат, метилметакрилат) 1:2:1 (например, EUDRAGIT E 100, EUDRAGIT EPO и EUDRAGIT E 12.5; CAS № 24938- 16-7); (b) поли(метакриловая кислота, этилакрилат) 1:1 (например, EUDRAGIT L30 D-55, EUDRAGIT L100- 55, EASTACRYL 30D, KOLLICOAT MAE 30D AND 30DP; CAS № 25212-88-8); (c) поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:1 (например, EUDRAGIT L 100, EUDRAGIT L 12,5 и 12,5 Р; также известный как сополимер метакриловой кислоты, тип A NF; CAS № 25806-15-1); (d) поли(метакриловая кислота, метилметакрилат) 1:2 (например, EUDRAGIT S 100, EUDRAGIT S 12,5 и 12,5P; CAS № 25086-15-1); (e) поли(метилакрилат, метилметакрилат, метакриловая кислота) 7:3:1 (например, Eudragit FS 30 D; CAS № 26936-24-3); (f) поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониоэтилметакрилатхлорид) 1:2:0,2 или 1:2:0,1 (например, EUDRAGITS RL 100, RL PO, RL 30 D, RL 12,5, RS 100, RS PO, RS 30 D, или RS 12.5, CAS № 33434-24-1); (g) поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1 (например, EUDRAGIT NE 30 D, Eudragit NE 40D, Eudragit NM 30D; CAS № 9010-88-2) и подобные вещества или их комбинации.

Подходящие алкилцеллюлозы представляют собой, например, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза и подобные вещества или их комбинации. Примерные этилцеллюлозные покрытия на водной основе представляют собой AQUACOAT, 30% дисперсия, дополнительно содержащая лаурилсульфат натрия и цетиловый спирт, поставляемая компанией FMC (Филадельфия, штат Пенсильвания, США); SURELEASE 25% дисперсия, дополнительно содержащая стабилизатор или другой компонент покрытия (например, олеат аммония, дибутилсебацинат, коллоидный безводный диоксид кремния, триглицериды со средней длиной цепи и т. д.), поставляемая компанией Colorcon (Вест-Пойнт, штат Пенсильвания, США); этилцеллюлоза, поставляемая компанией Aqualon или Dow Chemical Co. (Ethocel) (Мидленд, штат Мичиган, США).

Специалистам в данной области понятно, что другие целлюлозные полимеры, включая другие алкилцеллюлозные полимеры, могут быть заменены этилцеллюлозой частично или полностью.

Другие подходящие материалы, которые могут находить применение в изготовлении собой функционального покрытия, представляют ацетат-сукцинат (HPMC-AS); гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-фталат (CAP): целлюлозы поливинилацетатфталат; нейтральные или синтетические воски, жирные спирты (такие как лауриловый, миристиловый, стеариловый, цетиловый или особенно цетостеариловый спирт), жирные кислоты, в том числе сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды), гидрогенизированные жиры, углеводороды, нормальные воски, стеариновая кислота, стеариловый спирт, гидрофобные и гидрофильные материалы, имеющие углеводородные скелеты, или их комбинации. Подходящие воски представляют собой пчелиный воск, гликовоск, касторовый воск, карнаубский воск, микрокристаллический воск, канделильский воск и воскоподобные вещества, например, материал, обычно твердый при комнатной температуре и имеющий температуру плавления от около 30°C до около 100°C, или их комбинации.

Согласно другим вариантам осуществления в функциональном покрытие могут содержаться усваиваемые, длинноцепочечные (например, C8-C50, в частности, C12-C40), замещенные или незамещенные углеводородные материалы, такие как жирные кислоты, жирные спирты, глицериловые эфиры жирных кислот, минеральные и растительные масла, воски или их комбинации. Можно использовать углеводороды с температурой плавления от около 25°C до около 90°C. В частности, могут находить применение углеводородные материалы с длинной цепью, жирные (алифатические) спирты.

В покрытиях могут необязательно содержаться дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как пластификатор, стабилизатор, водорастворимый компонент (например, порообразующее вещество), средство против склеивания (например, тальк), поверхностно-активное вещество и подобные вещества или их комбинации.

В функциональном покрытии может содержаться модифицирующее высвобождение вещество, которое воздействует на свойства высвобождения функционального покрытия. Модифицирующее высвобождение вещество может, например, действовать как порообразователь матрикса. Модифицирующие высвобождение вещества могут быть органическими или неорганическими и представлять собой вещества, которые можно растворять, экстрагировать или выщелачивать из покрытия в среде использования. Модифицирующее высвобождение вещество может представлять собой один или более гидрофильных полимеров, в том числе простые эфиры целлюлозы другие целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы или ацетат-фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; повидон; поливиниловый спирт; акриловый полимер, такой как растворимый в желудке Eudragit FS 30D, pH-чувствительный Eudragit L30D 55, L 100, S 100 или L 100-55; или их комбинации. Другие иллюстративные модифицирующие высвобождение вещества представляют собой повидон; сахарид (например, лактоза и т.п.); стеарат металла; неорганическая соль (например, двухосновный фосфат кальция, хлорид натрия и т. п.); полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1450 и т.п.); сахарный спирт (например, сорбит, маннит и т. п.); алкилсульфат щелочного металла (например, лаурилсульфат натрия); сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты (например, полисорбат); или их комбинации. Примерные разрушители матрикса представляют собой нерастворимые в воде органические или неорганические вещества. Органические полимеры, в том числе, но без ограничения, целлюлоза, простые эфиры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетат целлюлозы, ацетат- бутират целлюлозы и ацетат-пропионат целлюлозы, а также крахмал могут действовать как разрушители матрикса. Примерные неорганические разрушители матрикса представляют собой многочисленные соли кальция, такие как моно-, ди- и трифосфат кальция; диоксид кремния и тальк.

Покрытие может необязательно содержать пластификатор для улучшения физических свойств покрытия. Например, поскольку этилцеллюлоза имеет относительно высокую температуру стеклования и не образует гибкие пленки в нормальных условиях нанесения покрытия, может оказаться предпочтительным добавление пластификатора в этилцеллюлозу перед ее применением в качестве материала для нанесения покрытия. Как правило, количество пластификатора, содержащегося в растворе для нанесения покрытия, определяется на основании концентрации полимера и может составлять, например, от около 1% до около 200% в зависимости от полимера, но наиболее часто составляет от около 1 мас.% до около 100 мас.% полимера. Однако концентрации пластификатора могут быть определены в процессе рутинного экспериментирования.

Примерные пластификаторы для этилцеллюлозы и других производных целлюлозы представляют собой такие пластификаторы, как дибутилсебацинат, диэтилфталат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, триацетин или их комбинации, хотя оказывается возможным, что могут находить применение и другие нерастворимые в воде пластификаторы (такие как ацетилированные моноглицериды, фталатные сложные эфиры, касторовое масло и т. д.).

Примерные пластификаторы для акриловых полимеров представляют собой сложные эфиры лимонной кислоты, такие как триэтилцитрат NF, трибутилцитрат, дибутилфталат, 1,2-пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, диэтилфталат, касторовое масло, триацетин или их комбинации, хотя оказывается возможным, что могут находить применение и другие нерастворимые в воде пластификаторы (такие как ацетилированные моноглицериды, фталатные сложные эфиры, касторовое масло и т. д.).

Подходящие способы могут находить применение для нанесения покровного материала на поверхность сердцевины, содержащей лекарственную форму. При этом могут находить применение такие способы, как простая или сложная коацервация, межфазная полимеризация, жидкостная сушка, термическое и ионное гелеобразование, сушка распылением, охлаждение

распылением, покрытие в псевдоожиженном слое, дражирование или электростатическое осаждение

Согласно определенным вариантам осуществления необязательное промежуточное покрытие используется между сердцевиной, в которой содержится лекарственная форма, и наружным покрытием. Такое промежуточное покрытие может находить применение в целях защиты активного вещества или другого компонента сердцевинной части от материала, используемого в наружном покрытии, или для обеспечения других свойств. Примерные промежуточные покрытия, как правило, представляют собой водорастворимые пленкообразующие полимеры. Такие промежуточные покрытия могут содержать пленкообразующие полимеры, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид и подобные вещества или их комбинации, а также пластификаторы. Пластификаторы могут находить применение в целях уменьшения хрупкости и увеличения прочности при растяжении и упругости. Примерные пластификаторы представляют собой полиэтиленгликоль пропиленгликоль и глицерин.

VI. Способы лечение коронавирусной инфекции тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления предложен способ, в котором предусмотрено введение эффективного количества формы III соединения А для лечения или предотвращения коронавирусной инфекции тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), которая вызывает заболевание COVID-2019.

Лечение субъекта, инфицированного вирусом SARS-CoV-2, распространяется на устойчивые к лекарственным средствам и множественно-резистентные формы вируса и связанные с ними болезненные состояния, условия или осложнения вирусной инфекции, включая пневмонию, такую как пневмония, вызванная инфицированием новым коронавирусом 2019 года (NCIP), острое поражение легких (ALI) и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). Дополнительные неограничительные осложнения представляют собой гипоксическая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность (ARF), острая печеночная недостаточность, острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, септический шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, образование тромбов, мультисистемный воспалительный синдром, хроническая усталость, рабдомиолиз и цитокиновый шторм.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления в результате введения формы III соединения A нуждающемуся в этом пациенту происходит снижение частоты прогрессирующей дыхательной недостаточности (PRI), измеренное по изменению уровня, составляющему или превышающему один уровень или даже два уровня или более, в методах респираторной поддержки, необходимых для поддержания удовлетворительной оксигенации (SpO₂ \geq 93%), с использованием шестиуровневых методов иерархических уровней респираторной поддержки, которые описаны ниже.

Шкала повышения уровней респираторной поддержки включает:

уровень 1: нормальная оксигенация комнатным воздухом (SpO $_2 \ge 93\%$), отсутствие необходимости в дополнительном кислороде;

уровень 2: стойкая гипоксемия на комнатном воздухе (SpO $_2 \ge 93\%$) с потребностью в низком уровне подачи дополнительного кислорода через назальную канюлю или маску (до 2 л/мин) для поддержания SpO $_2 \ge 93\%$;

уровень 3: потребность в более высоких уровнях пассивной дополнительной подачи кислорода через назальную канюлю или маску (до 2 л/мин) для поддержания $SpO_2 \ge 93\%$;

уровень 4: потребность в оксигенации с помощью устройств, обеспечивающих положительное давление, например, постоянное положительного давления в дыхательных путях (СРАР) или двухуровневое положительное давления в дыхательных путях (ВіРАР), или других неинвазивных методов респираторной поддержки с положительным давлением для обеспечения удовлетворительной оксигенации и/или вентиляции;

уровень 5: требуется инвазивная респираторная поддержка (интубированная искусственная вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЕСМО));

уровень 6: смерть.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления уменьшение прогрессирующей дыхательной недостаточности представляет собой переход с уровня 5 на уровень 3, с уровня 5 на уровень 2 или с уровня 5 на уровень 1. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления уменьшение прогрессирующей дыхательной недостаточности представляет собой переход с уровня 4 на уровень 2 или с уровня 4 на уровень 1. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления уменьшение прогрессирующей дыхательной недостаточности представляет собой переход с уровня 3 на уровень 1.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления в результате введения формы III соединения среднее время до клинического выздоровления (состояние 6, 7 или 8 по шкале клинического состояния NIAID с использованием адаптированной порядковой шкалы клинического состояния Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID)) сокращается по меньшей мере на 3, 4, 5 и более суток. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления в результате введения формы III соединения А происходит улучшение состояния, измеренное по адаптированной порядковой шкале клинического состояния.

Стадии адаптированной порядковой шкалы общего клинического состояния от наиболее тяжелого заболевания до прогрессирующего менее тяжелого заболевания определяются следующим образом:

- 1. смерть;
- 2. госпитализация, инвазивная искусственная вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация;

- госпитализация, неинвазивная вентиляция или применение кислородных аппаратов с высокой скоростью потока;
 - 4. госпитализация, необходимость дополнительного кислорода;
- 5. госпитализация, отсутствие необходимости дополнительного кислорода, необходимость тщательной медицинской помощи (связанной с COVID-19 или иным образом);
- 6. госпитализация, отсутствие необходимости дополнительного кислорода, отсутствие необходимости тщательной медицинской помощи, связанной с COVID-19;
- 7. отсутствие госпитализации, но ограничение активности и необходимость тщательного амбулаторного лечения при проявлениях COVID-19;
- 8. отсутствие госпитализации, отсутствие ограничений в деятельности и отсутствие необходимости в продолжении тщательной медицинской помощи.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления введение формы III соединения А сокращает среднее время до клинического выздоровления (состояние 6, 7 или 8 по шкале клинического состояния NIAID с использованием адаптированной порядковой шкалы клинического статуса Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID)) по меньшей мере на 5 суток, по меньшей мере на 6 суток, по меньшей мере на 7 суток, по меньшей мере на 8 суток, по меньшей мере на 9 суток или по меньшей мере на 10 суток.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления введение формы III соединения A сокращает продолжительность госпитализации для пациента, инфицированного вирусом COVID-19.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления введение формы III соединения A сокращает время до устойчивой невозможности обнаружения вируса SARS-CoV-2 в полости носа и/или или гортани пациента, инфицированного вирусом COVID-19.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления введение формы III соединения A сокращает в больничной популяции долю пациентов, которые остаются SARS-CoV-2-положительными после лечения в течение по меньшей мере около 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 суток.

VII. Способы лечения вирусного гепатита С (HCV)

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ предотвращения или профилактики инфекционного вирусного гепатита С или болезненного состояния или сопутствующего или последующего заболевания, состояния или осложнения инфекционного вирусного гепатита С, таких как, помимо прочих, цирроз печени и связанные с ним гепатотоксичности, слабость, потеря аппетита, похудание, увеличение молочных желез (особенно у мужчин), сыпь (особенно на ладонях), трудности со свертываемостью крови, паукообразные кровеносные сосуды на коже, спутанность сознания, кома (энцефалопатия), скопление жидкости в брюшной полости (асцит), варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия, почечная недостаточность, увеличение селезенки, снижение количества клеток крови, анемия, тромбоцитопения, желтуха и гепатоцеллюлярный (печеночный) рак, причем

в вышеупомянутом способе предусмотрено введение подверженному риску пациенту эффективного количества формы III соединения А согласно приведенному выше описанию в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом, необязательно в комбинации с другим лекарственным средством против вируса гепатита С. Согласно следующему варианту осуществления активные соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены пациенту связанной с гепатитом трансплантацией печени в целях защиты нового органа.

Форма III соединения А также может быть использована для лечения разнообразных генотипов вирусного гепатита С. В мире были идентифицированы по меньшей мере шесть различных генотипов вирусного гепатита С, каждый из которых имеет множество подтипов. Генотипы 1-3 распространены во всем мире, а генотипы 4, 5 и 6 более ограничены в географическом отношении. Генотип 4 распространен на Ближнем Востоке и в Африке. Генотип 5 в основном встречается в Южной Африке. Генотип 6 преимущественно существует в Юго-Восточной Азии. Хотя наиболее распространенным генотипом в Соединенных Штатах является генотип 1, определение генотипа и подтипа может помочь в выборе типа и продолжительности лечения. Например, различные генотипы различным образом реагируют на различные лекарственные средства, а оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа инфекции. В пределах генотипов подтипы, такие как генотип 1а и генотип 1b, также различным образом реагируют на лечение. Инфицирование одним типом генотипа не исключает более позднего инфицирования другим генотипом.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 1 вирусного гепатита С (HCV), генотипа 2 HCV, генотипа 3 HCV, генотипа 4 HCV, генотипа 5 HCV или генотипа 6 HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 1а вирусного гепатита С (HCV). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 1b HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 2a HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 2b HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 4a HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 4a HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А используется для лечения генотипа 4a HCV.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A используется для лечения генотипа 5а HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A используется для лечения генотипа 6а HCV. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма

III соединения A используется для лечения генотипов 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l, 6m, 6n, 6o, 6p, 6q, 6r, 6s, 6t или 6u HCV.

VIII. Способы лечения инфекций, вызванных другими РНК-содержащими вирусами

Согласно одному аспекту настоящего изобретения форма III соединения А вводится в эффективном количестве нуждающемуся в этом субъекту для лечения заболевания, вызванного РНК-содержащим вирусом. Согласно настоящему изобретению предусмотрено как лечебные, так и профилактические или превентивные виды терапии заболеваний, вызванных РНК-содержащими вирусами. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится субъекту, который подвергался воздействию и, таким образом, риску инфицирования или риску повторного инфицирования РНК-содержащим Профилактическое лечение может быть осуществлено, например, для субъекта, который еще не подвергался воздействию или инфицированию РНК-содержащим вирусом, но который является восприимчивым или иным образом подвергается риску воздействия или инфицирования РНКсодержащим вирусом. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления субъекту, который подвергается риску инфицирования или повторного инфицирования, вводится форма III соединения А в течение неопределенного времени до тех пор, пока риск воздействия инфекции не перестанет существовать.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления предложен способ предотвращения передачи инфекции, в котором предусмотрено введение эффективного количества формы III соединения А человеку за достаточный период времени перед попаданием в общественное место, в котором он может быть инфицирован, в том числе в течение путешествия или общественных мероприятий или собраний, например, за 3, 5, 7, 10, 12, 14 суток или более продолжительное время перед возникновением ситуации возможного общения, в том числе поскольку человек оказывается инфицированным, или в целях предотвращения передачи инфекции от инфицированного человека в указанной ситуации.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в эффективном количестве в течение по меньшей мере двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев или шести месяцев или более продолжительного времени после инфицирования.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, которые вызывает РНК-содержащий вирус, в том числе лекарственно-устойчивые и множественно-резистентные формы РНК-содержащего вируса и связанные с ними болезненные состояния, состояния или осложнения РНК-вирусной инфекции, а также другие состояния, вторичные по отношению к РНК-вирусной инфекции, такие как, помимо прочих, слабость, потеря аппетита, потеря веса, увеличение молочных желез (особенно у мужчин), сыпь (особенно на ладонях), затрудненное свертывание крови, паукообразные кровеносные сосуды на коже, спутанность сознания, кома (энцефалопатия), скопление жидкости в брюшной полости (асцит), варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия, почечная недостаточность,

увеличение селезенки, снижение количества клеток крови, анемия, тромбоцитопения и желтуха. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества формы III соединения A, необязательно в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным веществом, представляющим собой, например, дополнительное средство против PHK-содержащих вирусов, также в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, содержащим добавку и/или вспомогательное вещество.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ предотвращения или профилактики вызванной РНК-содержащим вирусом инфекции или болезненного состояния, сопутствующего или последующего заболевания, состояния или осложнения инфекции, вызванной РНК-содержащим вирусом, таких как, помимо прочих, гепатотоксичность, слабость, потеря аппетита, похудание, увеличение молочных желез (особенно у мужчин), сыпь (особенно на ладонях), трудности со свертываемостью крови, паукообразные кровеносные сосуды на коже, спутанность сознания, кома (энцефалопатия), накопление жидкости в брюшной полости (асцит), варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия, почечная недостаточность, увеличение селезенки, уменьшение количества клеток крови, анемия, тромбоцитопения, желтуха и гепатоцеллюлярный рак (рак печени), причем согласно вышеупомянутому способу предусмотрено введение пациенту, подверженному риску, эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению, которое описано выше, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом, необязательно в комбинации с дополнительным средством против РНК-содержащих вирусов.

В системе классификации по Балтимору вирусы распределяются по группам, обозначенным I-VII, согласно соответствующему геному. ДНК-содержащие вирусы относятся к группам I, II и VII, а РНК-содержащие вирусы относятся к группам III-VI. РНК-содержащие вирусы используют рибонуклеиновую кислоту в качестве генетического материала. РНК-содержащий вирус может иметь геном двухцепочечной (дц) РНК или геном одноцепочечной РНК. Вирусы с одноцепочечными геномами РНК могут иметь геном с положительной цепью или геном с отрицательной цепью. Вирусы группы III представляют собой двухцепочечные РНК-содержащие вирусы. Группы IV и V являются одноцепочечными РНК-содержащими вирусами, но вирусы группы IV имеют положительный смысл, а вирусы группы V имеют отрицательный смысл. Группа VI представляет собой одноцепочечные РНК-содержащие вирусы с положительным смыслом, которые реплицируются через промежуточное соединение ДНК.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A вводится субъекту, который является инфицированным двухцепочечным РНК-содержащим вирусом.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A вводится субъекту, который является инфицированным одноцепочечным РНК-содержащим вирусом.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A вводится субъекту, который является инфицированным РНК-содержащим вирусом с положительной цепью.

Согласно альтернативному варианту осуществления форма III соединения А вводится субъекту, который является инфицированным РНК-содержащим вирусом с отрицательной цепью.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения заболевания, которое вызывает двухцепочечный РНК-содержащий вирус группы III, выбранный из семейства Amalgaviridae, семейства Birnaviridae, семейства Chrysoviridae, семейства Cystoviridae, семейства Endornaviridae, семейства Hypoviridae, семейства Megabirnaviridae, семейства Partitiviridae, семейства Picobirnaviridae, семейства Quadriviridae, семейства Reoviridae и семейства Totiviridae.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения заболевания, которое вызывает одноцепочечный РНК-содержащий вирус с положительным смыслом группы IV. Порядок Nidovirales включает следующие семейства: Arteviridae, Coronaviridae, Mesoniviridae и Roniviridae. Порядок Picornavirales включает следующие семейства: Dicistroviridae, Ifaviridae, Marnaviridae, Picornaviridae и Secoviridae. Порядок Тутоviridae включает следующие семейства: Alphaflexiviridae, Betaflexiviridae, Gammaflexiviridae и Тутоviridae. Кроме того, одноцепочечные РНК-содержащие вирусы с положительным смыслом включают вирусы из следующих неназначенных семейств: Alphatetraviridae, Alvernaviridae, Astroviridae, Barnaviridae, Benyviridae, Caliciviridae, Carmotetraviridae, Closteroviridae, Flaviviridae, Fusariviridae, Hepeviridae, Leviviridae, Luteoviridae, Narnaviridae, Nodaviridae, Permutotetraviridae, Potyviridae, Togaviridae, Tombusviridae и Virgaviridae.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения тяжелого острого респираторного синдрома, который вызывает коронавирус-2 (SARS-CoV-2). Согласно другим вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения инфекционного заболевания, которое вызывает другие коронавирусы семейства Coronaviridae. Коронавирусные инфекции включают инфекции, которые вызывают вирусы родов Alphacoronavirus, Betacoronavirus (который включает коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома), Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения коронавирусного тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV2).

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения вирусных инфекций Flaviviridae, включая, но без ограничения, инфекции, вызванными вирусами

родов Flavivirus, Нерасіvirus и Pestivirus. Флавивирусные инфекции представляют собой лихорадка Денге, болезнь Кьясанурского леса, болезнь Повассан, болезнь Вессельсброна, лихорадку Западного Нила, желтая лихорадку, вирус Зика, Рио-Браво, Росио, Негиши и энцефалиты, в том числе: японский энцефалит В, вирус лейкоэнцефалита Montana myotis, центрально-европейский энцефалит (клещевой энцефалит), вирус Ильеуса, энцефалит долины Мюррея, энцефалит Сент-Луиса, болезнь Лупинга и русский весенне-летний энцефалит грызунов.

Виды рода Нерасіvirus представляют собой Нерасіvirus A - Нерасіvirus N. Вирусный гепатит С вызывает вирус гепатита С (HCV), и согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится для лечения вирусного гепатита С (HCV).

Пестивирусные инфекции включают, в первую очередь, болезни домашнего скота, в том числе чуму свиней у свиней, BVDV (вирус вирусной диареи крупного рогатого скота) у крупного рогатого скота и вирусные инфекции пограничной болезни.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения пиконавирусных инфекций, в том числе, но без ограничения, инфекции, которые вызывают вирусы родов Aphthovirus, Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, Parechovirus, Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Teschovirus и Tremovirus.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения вируса семейства Togaviridae. Семейство Togaviridae включает четыре рода: Alphavirus, Arterivirus, Rubivirus и Pestivirus. Род Alphavirus включает четыре вируса, вызывающих энцефалит: вирус восточного энцефалита лошадей (EEE), вирус венесуэльского энцефалита лошадей (VEE), вирус западного энцефалита лошадей (WEE) и вирус Everglades. Кроме того, род Alphavirus включает вирус Chikungunya, вирус Mayaro, вирус Ockelbo, вирус O'nyong-nyong, вирус Ross River, вирус Semliki Forest и вирус Sindbis (SINV). Род Arterivirus состоит из одного представителя: вируса артериита лошадей. Род Pestivirus содержит три вируса, имеющих ветеринарное значение, а именно вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус холеры свиней и вирус пограничной болезни. Единственным представителем рода Rubivirus является вирус краснухи.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения заболеваний, которые вызывают одноцепочечные вирусы, содержащие РНК с отрицательным смыслом группы V, в том числе, но без ограничения, порядок Mononegavirales. Порядок Mononegavirales включает, помимо прочего, следующие семейства и вирусы: Bornaviridae, вирус болезни Борна; Filoviridae, вирус Эбола и вирус Марбург; Paramyxoviridae, вирус кори, вирус эпидемического паротита, вирус Нипах, вирус Хендра, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус болезни Ньюкасла (NDV); Rhabdoviridae, вирус бешенства и Nyamiviridae, Nyavirus.

Неназначенные семейства и вирусы представляют собой, но без ограничения: Arenaviridae, вирус Ласса; буньявирусы, хантавирусы, конго-крымская геморрагическая лихорадка; Ophioviridae и Orthomyxoviridae, вирус гриппа.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится нуждающемуся в этом субъекту, в том числе человеку, для лечения заболеваний, которые вызывают вирусы семейства Bunyaviridae. Семейство Bunyaviridae включает более двухсот названных вирусов и делится на пять родов: Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus, Phlebovirus и Tospovirus. Род Hantavirus включает вирус Hantaan. Род Nairovirus включает вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки и вирусы Дагбе. Род Orthobunyavirus включает около сто семьдесят вирусов, которые были разделены на более серогрупп. Серогруппы представляют собой серогруппа Anopheles A, серогруппа Anopheles B, серогруппа Вакаи, серогруппа Bunyamwera, серогруппа Bwamba, серогруппа California, серогруппа Саріт, серогруппа Gamboa, серогруппа С, серогруппа Guama, серогруппа Koongol, серогруппа Марриtta, серогруппа Minatitlan, серогруппа Nyando, серогруппа Olifanstlei, серогруппа Patois, серогруппа Simbu, серогруппа Tete, серогруппа Turlock, серогруппа Wyeomyia и неклассифицированная группа. Серогруппа Anopheles A включает вирус Anopheles A, вирус Tacaiuma, вирус Virgin River, комплекс Trombetas, вирус Arumateua, вирус Caraipe, вирус Trombetas и вирус Tucurui. Серогруппа Anopheles В включает вирус Anopheles В и вирус Boraceia. Серогруппа Вакаи включает вирус Бакау и вирус Нола. Серогруппа Випуатwera включает вирус Бирао, вирус Бозо, вирус Буньямвера, вирус Кэш-Вэлли, вирус Форт-Шермана, вирус Гермистона, вирус Гуароа, вирус Илеша, вирус Кайри, вирус Мэйн Дрейн, вирус Нортуэй, вирус Плаяс, вирус Потоси, вирус Шокве, вирус Stanfield, вирус Tensaw, вирус Xingu, вирус Batai, вирус Calovo, вирус Chittoor, вирус Garissa, вирус KV-141 и вирус Ngari. Серогруппа Вwamba включает вирусы Вwamba и Pongola. Калифорнийская серогруппа включает вирус калифорнийского энцефалита, вирус Чатанга, вирус Инкоо, вирус Джеймстаун-Каньон, вирус Джерри-Слау, вирус Кистоун, вирус Хатанга, вирус Ла-Кросс, вирус Лумбо, вирус Мелао, вирус Морро-Бей, вирус Сан-Анджело, вирус Серра-ду-Навио, вирус зайца-снегоступа, вирус Саут-Ривер, вирус Тахина и вирус Тривиттатус. Серогруппа Саріт включаєт вирус Acara, вирус Benevides и вирус Саріт. Серогруппа Gamboa включает вирус Алахуэла, вирус Гамбоа, вирус Пуэбло-Вьехо и вирус Сан-Хуан. Серогруппа группы С включает, но без ограничения, вирус Bruconha, вирус Ossa, вирус Ареи, вирус Brunconha, вирус Caraparu, вирус Vinces, вирус Madrid, вирус Gumbo limbo, вирус Marituba, вирус Murutucu, вирус Nepuyo, вирус Restan, вирус Itaqui и вирус Oriboca. Серогруппа Guama включает, но без ограничения, вирус Бертиога, вирус Бимити, вирус Кананея, вирус Гуама, вирус Гуаратуба, вирус Итимирим и вирус Мирим. Серогруппа Koongol включает, но без ограничения, вирус Koongol и вирус Wongal. Серогруппа Марриtta включает, но без ограничения, вирус Buffalo Creek, вирус Марриtta, вирус Маргік, вирус Murrumbidgee и вирус Salt Ash. Серогруппа Minatitlan включает, но без ограничения, вирус Minatitlan и вирус Палестины. Серогруппа Nyando включает, но без ограничения, вирус Eretmapodites и вирус Nyamdo.

Серогруппа Olifanstlei включает, но без ограничения, вирус Botambi и вирус Olfanstlei. Серогруппа Patois включает, но без ограничения, вирус Abras, вирус Babahoyo, вирус Pahayokee, вирус Patois и вирус Shark River. Серогруппа Simbu включает, но без ограничения, вирус Икитос, вирус Ятобал, вирус Линье, вирус Мадре де Диос, вирус Оропуш, вирус Оя, вирус Тимири, вирус Акабане, вирус Тинару, вирус Дугласа, вирус Сатупери, вирус Айно, вирус Шуни, вирус, вирус Питона, вирус Шамонда, вирус Шмалленберга и вирус Симбу. Серогруппа Тете включает, но без ограничения, вирус Батама и вирус Тете. Серогруппа Turlock включает, помимо прочего, вирус M'Poko, вирус Turlock и вирус Umbre. Серогруппа Wyeomyia включает, но без ограничения, вирус Anhembi, вирус Cachoeira Porteira, вирус Iaco, вирус Macaua, вирус Sororoca, вирус Taiassui, вирус Tucunduba и вирус Wyeomyia. Неклассифицированная серогруппа включает, помимо прочего, вирус Батама, вирус Бельмонт, вирус Энсеада, вирус Эстеро Реал, вирус Джурона, вирус Каенг Хей и вирус Кованьяма. Род Phlebovirus включает, но без ограничения, вирусы неаполитанской и сицилийской лихорадки москитов и вирус лихорадки долины Рифт. Род Tospovirus включает, помимо прочего, типовой вид вируса пятнистого увядания томата и следующие виды: вирус некротической мозаики фасоли, вирус хлороза стручкового перца, вирус некроза почек арахиса, вирус кольцевой пятнистости арахиса, вирус желтой пятнистости арахиса, вирус некротической пятнистости недотроги, вирус желтой пятнистости ириса, вирус желтой пятнистости дыни, вирус некроза почек арахиса, вирус желтой пятнистости арахиса, вирус, ассоциированный с некрозом жилок сои, вирус хлоротической пятнистости томата, вирус некротической кольцевой пятнистости томата, вирус желтой кольцевой пятнистости томата, вирус зональной пятнистости томата, вирус некроза бутона арбуза, вирус серебристой крапчатости арбуза и вирус летального хлороза цуккини.

Вирусные инфекции, вызываемые вирусами семейства Flaviviridae

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ, в котором предусмотрено введение формы III соединения А для лечения или предотвращения инфицирования вирусом семейства Flaviviridae субъекта, в том числе человека, нуждающегося в этом. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления вирус семейства Flaviviridae относится к роду Flavivirus, включая лихорадку денге, желтую лихорадку, вирус Зика и вирус Западного Нила, но не ограничиваясь ими. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления вирус рода Flavivirus представляет собой лихорадку денге. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления лихорадка Денге представляет собой лихорадку Денге 1 (DENV-1). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления лихорадка Денге представляет собой лихорадку Денге 2 (DENV-2). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления лихорадка Денге представляет собой лихорадку Денге 3 (DENV-3). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления лихорадка Денге представляет собой лихорадку Денге 4 (DENV-4). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления вирус рода Flavivirus представляет собой энцефалит, включая центрально-европейский энцефалит, вирус Ilheus, энцефалит долины Мюррей, энцефалит Сент-Луиса, японский энцефалит В, болезнь Лупинга и летний энцефалит

русских весенних грызунов. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления вирус рода Flavivirus представляет собой японского энцефалита В.

Согласно альтернативному варианту осуществления вирус рода Flavivirus выбран из следующих: вирус Ароі, вирус Агоа, вирус Ватада, вирус Вадага, вирус Вапгі, вирус Воиьоні, вирус летучей мыши Викаlasa, вирус Сасірасоге, вирус Сагеу Island, вируса Cowbone Ridge, вирус летучей мыши Dakar, вирус Edge Hill, вирус летучей мыши Энтеббе, вирус Gadgets Gully, вирус менингоэнцефаломиелита израильской индейки, вирус Югра, вирус Ютиапа, вирус Кадам, вирус Кедугу, вирус Кокобера, вирус Коутанго, вирус болезни леса Къясанур, вирус Лангат, вирус Меабан, вирус Модок, вирус лейкоэнцефалита Мопtana myotis, вирус Нтайя, вирус омской геморрагической лихорадки, вирус летучих мышей Пномпень, вирус Повассан, вирус Рио-Браво, вирус Королевской фермы, вирус Сабойя, вирус Сал-Вьеха, вирус Сан-Перлита, вирус Саумарес Риф, вирус Сепик, вирус Тембусу, вирус клещевого энцефалита, вирус Тюлений, вирус Уганды S, вирус Усуту, вирус Вессельсброн, вирус Яунде и вирус Йокосе.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления вирус семейства Flaviviridae относится к роду Pegivirus. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления вирус рода Pegivirus выбран из пегивируса А, пегивируса В, пегивируса С, пегивируса D, пегивируса Е, пегивируса F, пегивируса G, пегивируса H, пегивируса I, пегивируса J, пегивируса К и пегивируса Sifaka.

Пестивирусные инфекции семейства Flaviviridae включают, в первую очередь, болезни домашнего скота, в том числе чуму свиней у свиней, BVDV (вирус вирусной диареи крупного рогатого скота) у крупного рогатого скота и вирусные инфекции пограничной болезни.

ІХ. Комбинированная и чередующаяся терапия

Форма III соединения А согласно описанию в настоящем документе может быть введена в дополнение к текущему стандарту лечения или в комбинации или в чередовании с любым другим соединением или терапевтическим средством, которые лечащий врач сочтет полезными для пациента. Комбинированная и/или чередующаяся терапия может быть лечебной, вспомогательной или паллиативной.

Хорошо известно, что после длительного лечения противовирусным средством могут появиться лекарственно-устойчивые варианты вирусов. Лекарственная устойчивость чаще всего возникает в результате мутации гена, который кодирует фермент, используемый для репликации вируса. Эффективность лекарственного средства против РНК-вирусной инфекции может быть продлена, усилена или восстановлена путем введения соединения в комбинации или чередования с другим и, возможно, даже с двумя или тремя другими противовирусными соединениями, которые вызывают другую мутацию или действуют другим путем по отношению к основному лекарственному средству. В качестве альтернативы, фармакокинетика, биораспределение, период полувыведения или другие параметры лекарственного средства могут быть изменены с применением такой комбинированной терапии (в которой может быть предусмотрено чередование лекарственных средств, если это считается целесообразным). Поскольку раскрытые пуриновые

нуклеотиды представляют собой ингибиторы полимеразы, может оказываться полезным введение соединения субъекту в сочетании, например, со следующими средствами:

- (1) ингибитор протеазы;
- (2) другой ингибитор полимеразы;
- (3) ингибитор аллостерической полимеразы;
- (4) интерферон альфа-2а, который может быть пегилирован или иным образом модифицирован, и/или рибавирин;
 - (5) ингибитор без субстрата;
 - (6) ингибитор хеликазы;
 - (7) антисмысловой олигодезоксинуклеотид (S-ODN);
 - (8) аптамер;
 - (9) рибозим, устойчивый к нуклеазам;
 - (10) иммунная РНК, в том числе микроРНК и малая интерферирующая РНК;
 - (11) антитело, частичное антитело или доменное антитело к вирусу; или
 - (12) вирусный антиген или частичный антиген, индуцирующий ответ антител субъекта.

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)

В настоящее время существует только одна одобренная вакцина (Comimaty от компании Pfizer-BioNTech) и одно одобренное лекарственное средство (ремдесивир Veklury) от заболевания COVID-19, вызываемого вирусом SARS-CoV-2. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) выдало разрешения на экстренное использование двух других вакцин (производимых компаниями Janssen Pharmaceuticals и Moderna Therapeutics), а также семи противовирусных лекарственных средств, представляющих собой молнупиравир, паксловид (нирматрелвир, упакованный вместе с ритонавиром), Evusheld (тиксагевимаб, упакованный вместе с цилгавимабом), актемра (тоцилизумаб), сотровимаб, бамланивимаб и этесевимаб, REGEN-COV (казиривимаб и имдевимаб). Однако из-за распространения омикронного варианта вируса SARS-CoV-2 FDA ограничило разрешенное использование бамланивимаба и этесевимаба, а также REGEN-COV. Поскольку новые варианты продолжают развиваться, могут стать неэффективными все больше вакцин и лекарственных средств, разрешенных в настоящее время для использования в чрезвычайных ситуациях.

Было обнаружено, что пациенты с COVID-19 могут проходить через различные стадии заболевания, и что стандарты лечения могут различаться в зависимости от того, на какой стадии болезни пациент находится или до какой степени доходит. Заболевание COVID-19 отличается развитием «перекрестных помех» между иммунной системой и системой свертывания крови. По мере прогрессирования заболевания у пациента может развиться чрезмерная реакция иммунной системы, что может привести к ряду серьезных последствий, включая цитокиновый шторм. Благодаря взаимодействию между иммунной системой и системой свертывания у пациента может начаться свертывание крови в различных частях тела, включая дыхательную систему, мозг, сердце и другие органы. У пациентов с COVID-19 наблюдались множественные тромбы по всему телу,

требующие антикоагулянтной терапии. Считается, что эти сгустки могут вызывать долгосрочные или даже необратимые повреждения, если их не лечить и не облегчать течение болезни.

Более конкретно, заболевание COVID-19 было описан как прогрессирующее через три основных стадии заболевания: стадия 1 (ранняя инфекция), стадия 2 (легочная фаза) и стадия 3 (фаза гипервоспаления/цитокинового шторма).

Стадия 1 характеризуется неспецифическими и часто слабовыраженными симптомами. Происходит репликация вируса, и целесообразно немедленно начать лечение с применением соединений, которые описаны в настоящем документе и, возможно, в комбинации или в чередовании с другим противовирусным лекарственным средством. Интерферон-β также может быть введен для усиления врожденной иммунной реакции на вирус. Таким образом, согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А находит применение в эффективном количестве в комбинации или чередованием с интерфероном-β и/или дополнительным противовирусным лекарственным средством.

Стадия 2 заболевания COVID-19 представляет собой легочную фазу, в которой у пациентов может возникнуть острая гипоксическая дыхательная недостаточность. Фактически, первичная органная недостаточность при COVID-19 представляет собой гипоксическую дыхательную недостаточность. Было показано, что умеренная иммуносупрессия с помощью стероидов, например, дексаметазона, может быть полезной для пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью и/или пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А находит применение в эффективном количестве в комбинации с кортикостероидом, который может представлять собой глюкокортикоид. Неограничительные примеры представляют собой будесонид (Entocort EC), бетаметазон (Celestone), преднизолон (Prednisone Intensol), преднизолон (Orapred, Prelone), триамцинолон (Aristospan Intra-Articular, Aristospan Intralesional, Kenalog), метилпреднизолон (Medrol, Depo-Medrol, Solu-Medrol), гидрокортизон или дексаметазон (Dexamethasone Intensol, DexPak 10 Day, DexPak 13 Day, DexPak 6 Day).

Стадия 3, представляющая собой заключительную стадию заболевания, характеризуется прогрессирующим диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдром), состоянием, при котором небольшие тромбы образуются по всему кровотоку. Эта стадия также может включать полиорганную недостаточность (например, вазодилататорный шок, миокардит). Также было замечено, что многие пациенты реагируют на эту тяжелую стадию инфекции COVID-19 «цитокиновым штормом». По-видимому, существует двунаправленная синергетическая связь между ДВС-синдромом и цитокиновым штормом. Для борьбы с ДВС-синдромом пациентам часто вводят антикоагулянт, который может представлять собой, например, непрямой ингибитор тромбина или пероральный антикоагулянт прямого действия (DOAC). Неограничительные примеры представляют собой низкомолекулярный гепарин, варфарин, бивалирудин (Angiomax), ривароксабан (Xarelto), дабигатран (Pradaxa), апиксабан (Eliquis) или эдоксабан (Lixiana). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А

вводится в комбинации или в чередовании с антикоагулянтным лекарственным средством. В некоторых тяжелых случаях тромбообразования у пациентов с COVID может быть введен тканевой активатор плазминогена (TPA).

Было обнаружено, что высокие уровни цитокина интерлейкина-6 (IL-6) являются предшественниками дыхательной недостаточности и смерти у пациентов с COVID-19. Для лечения этого всплеска иммунного ответа, который может представлять собой цитокиновый вводить моноклональные антитела, пациентам можно нацеленные на IL-6, фармацевтические ингибиторы или деструкторы белка, такие как биспецифическое соединение, которое связывается с ІІ-6, а также с белком, что способствует деградации. Примерные антитела представляют собой тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб, олокизумаб и клазакизумаб. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в комбинации или в чередовании с тоцилизумабом или сарилумабом. Дополнительные неограничительные примерные иммунодепрессанты, которые находят применение для лечения чрезмерно реагирующей иммунной системы, представляют собой ингибиторы янус-киназы (тофацитиниб (Xeljanz)); ингибиторы кальциневрина (циклоспорин (Neoral, Sandimmune, SangCya)), такролимус (Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf)); ингибиторы mTOR (сиролимус (Rapamune), эверолимус (Afinitor, Zortress); и ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMDH) (азатиоприн (Azasan, Imuran), лефлуномид (Arava), микофенолат (CellCept, Myfortic)). Дополнительные антитела и биологические лекарственные средства представляют собой абатацепт (Orencia), адалимумаб (Humira), анакинра (Kineret), цертолизумаб (Cimzia), этанерцепт (Enbrel), голимумаб (Simponi), инфликсимаб (Remicade), иксекизумаб (Taltz), натализумаб (Tysabri), ритуксимаб (Rituxan), секукинумаб (Cosentyx), тоцилизумаб (Actemra), устекинумаб (Stelara), ведолизумаб (Entyvio), базиликсимаб (Simulect) и даклизумаб (Zinbryta).

IL-1 блокирует продукцию IL-6 и других провоспалительных цитокинов. Пациентов с COVID также иногда лечат с применением анти-IL-1 терапии для уменьшения гипервоспалительной реакции, например, посредством внутривенного введения анакинры. Терапия против IL-1 обычно может представлять собой, например, направленное моноклональное антитело, фармацевтический ингибитор или расщепитель белка, такой как биспецифическое соединение, которое связывается с IL-1, а также с белком, который опосредует расщепление.

У пациентов с COVID часто развивается вирусная пневмония, которая может привести к бактериальной пневмонии. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 также могут страдать сепсисом или «септическим шоком». Лечение бактериальной пневмонии, вторичной по отношению к COVID или сепсису, включает введение антибиотиков, например макролидного антибиотика, включая азитромицин, кларитромицин, эритромицин или рокситромицин. Дополнительные антибиотики представляют собой амоксициллин, доксициклин, цефалексин, ципрофлоксацин, клиндамицин, метронидазол, сульфаметоксазол, триметоприм, амоксициллин, клавуланат или левофлоксацин. Таким образом, согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в комбинации или в чередовании с

антибиотиком, представляющим собой, например, азитромицин. Некоторые из этих антибиотиков, такие как азитромицин, обладают независимыми противовоспалительными свойствами. Такие лекарственные средства могут находить применение как в качестве противовоспалительных средств для пациентов с COVID, так и оказывать лечебное действие при вторичных бактериальных инфекциях.

Уникальная проблема при лечении пациентов, инфицированных COVID-19, представляет собой относительно длительную потребность в седации, если пациентам требуется искусственная вентиляция легких, продолжительность которой может составлять вплоть до 5, 10 или даже 14 суток или более. При продолжающейся боли во время этого лечения можно последовательно добавлять анальгетики, а при продолжающемся беспокойстве можно последовательно добавлять седативные средства. Неограничительные примеры анальгетиков представляют собой ацетаминофен, кетамин и принимаемые по мере необходимости (PRN) опиоиды (гидроморфон, фентанил и морфин). Неограничительные примеры седативных средств представляют собой мелатонин, атипичные нейролептики с преобладающими седативными свойствами (оланзапин, кветиапин), пропофол или дексмедетомидин, галоперидол и фенобарбитал. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в комбинации или в чередовании с болеутоляющим средством, таким как ацетаминофен, кетамин, гидроморфон, фентанил или морфин. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится в комбинации или в чередовании с седативным средством, таким как мелатонин, оланзапин, кветиапин, пропофол, дексмедетомидин, галоперидол или фенобарбитал.

Дополнительные лекарственные средства, которые могут находить применение для лечения пациентов с COVID, представляют собой, помимо прочих, фавипиравир, финголимод (Gilenya), метилпреднизолон, бевацизумаб (Avastin), актемра (тоцилизумаб), умифеновир, лозартан и комбинация моноклональных антител REGN3048 и REGN3051 или рибавирин. Любое из этих лекарственных средств или вакцин можно использовать в комбинации или в чередовании с формой III соединения А, представленной в настоящем документе, для лечения вирусной инфекции, чувствительной к данной форме.

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения A находит применение в эффективном количестве в комбинации с противокоронавирусной вакциной, которую представляют собой, помимо прочих, мРНК-1273 (Moderna, Inc.), AZD-1222 (AstraZeneca и Оксфордский университет), BNT162 (Pfizer и BioNTech), CoronaVac (Sinovac), NVX-CoV 2372 (NovoVax), SCB-2019 (Sanofi и GSK), ZyCoV-D (Zydus Cadila), CoVaxin (Bharat Biotech) и JNJ-78436735 (также известная как Ad26.COV2.S, Janssen). Согласно следующему варианту осуществления настоящего изобретения соединение находит применение в эффективном количестве в комбинации с пассивной терапией антителами или терапией реконвалесцентной плазмой.

После проникновения в клетку субъекта геном SARS-CoV-2 транслируется рибосомами субъекта в длинный полипептид, который затем расщепляется на вирусные белки. Эту функцию выполняют две протеазы: основная протеаза (М^{Pro}) и папаиноподобная протеаза (РL^{Pro}). Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А находит применение в эффективном количестве в комбинации с ингибитором протеазы. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А находит применение в эффективном количестве в комбинации с ингибитором протеазы M^{Pro} SARS-CoV-2. Неограничительные примерные ингибиторы протеазы M^{Pro} SARS-CoV-2 представляют собой нирматрелвир (Paxlovid), GC376, MAC-5576, PF-07304814 и PF-00835231.

Для предотвращения пресистемного метаболизма ингибитора протеазы может оказываться полезным введение ингибитора СҮРЗА4 в комбинации с ингибитором протеазы. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А находит применение в эффективном количестве в комбинации с ингибитором протеазы в дополнение к ингибитору СҮРЗА4, который представляет собой, но без ограничения этим, ритонавир, кобицистат и кетоконазол.

Вирус SARS-CoV-2 постоянно мутирует, что увеличивает вирулентность и скорость передачи. Лекарственно-устойчивые варианты вирусов могут появиться после длительного лечения противовирусным средством. Лекарственная устойчивость может возникнуть в результате мутации гена, кодирующего фермент, используемый для репликации вируса. Эффективность лекарственного средства против РНК-вирусной инфекции в определенных случаях может быть продлена, усилена или восстановлена посредством введения соединения в комбинации или в чередовании с другим, а возможно, даже с двумя или тремя другими противовирусными соединениями, вызывающими другую мутацию или действующими через путь, отличный от пути основного лекарственного средства.

Вирусный гепатит C (HCV)

Для лечения вирусного гепатита C может оказываться полезным введение субъекту формы III соединения A в комбинации, например, со следующими средствами:

- (1) ингибитор протеазы, такой как ингибитор протеазы NS3/4A;
- (2) другой ингибитор NS5A;
- (3) другой ингибитор полимеразы NS5B;
- (4) несубстратный ингибитор NS5B;
- (5) интерферон альфа-2а, который может быть пегилирован или иным образом модифицирован, и/или рибавирин;
 - (6) ингибитор без субстрата;
 - (7) ингибитор хеликазы;
 - (8) антисмысловой олигодезоксинуклеотид (S-ODN);
 - (9) аптамер;
 - (10) устойчивый к нуклеазе рибозим;

- (11) иммунная РНК, в том числе микроРНК и малая интерферирующая РНК;
- (12) антитело, частичное антитело или доменное антитело к вирусу, или
- (13) вирусный антиген или частичный антиген, индуцирующий ответ антител субъекта.

Неограничительные примеры дополнительных средств против вирусного гепатита С, которые могут быть введены в дополнительной комбинации или в чередовании с формой III соединения А, представляют собой:

- (i) ингибиторы протеазы, такие как телапревир (Incivek®), боцепревир (VictrelisTM), симепревир (OlysioTM), паритапревир (ABT-450), глекапревир (ABT-493), ритонавир (Norvir), ACH-2684, AZD-7295, BMS-791325, данопревир, филибувир, GS-9256, GS-9451, MK-5172, рузасвир (МК-8408), сетробувир, совапревир, тегобувир, VX-135, VX-222, ALS-220 и воксилапревир;
- (ii) ингибитор NS5A, такой как ACH-2928, ACH-3102, IDX-719, даклатасвир, ледипасвир, велпатасвир (Epclusa), элбасвир (МК-8742), гразопревир (МК-5172) и омбитасвир (АВТ-267);
- (iii) ингибиторы NS5B, такие как AZD-7295, клемизол, дасабувир (Exviera), ITX-5061, PPI-461, PPI-688, софосбувир (Sovaldi®), MK-3682 и мерицитабин;
 - (iv) ингибиторы NS5B, такие как ABT-333 и MBX-700;
 - (v) антитело, такое как GS-6624;
- (vi) комбинированные лекарственные средства, такие как Harvoni (ледипасвир/софосбувир); Viekira Pak (омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир); Viekirax (омбитасвир/паритапревир/ритонавир); G/P (паритапревир и глекапревир); ТесhnivieTM (омбитасвир/паритапревир/ритонавир), Ерсlusa (софосбувир/велпатасвир), Zepatier (элбасвир и гразопревир), Маvyret (глекапревир и пибрентасвир) и Vosevi (софосбувир, велпатасвир и воксилапревир).

Если форма III соединения А вводится для лечения прогрессирующего вирусного гепатита С, который приводит к раку или циррозу печени, согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А может быть введена в комбинации или в чередовании с другим лекарственным средством, которое обычно находит применение для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), например, как описано в работе Andrew Zhu «Новые лекарственные средства на горизонте гепатоцеллюлярной карциномы», Therapeutic Advances in Medical Oncology, 5(1), январь 2013 г., 41-50. Примерные подходящие соединения для комбинированной терапии субъекта, имеющего гепатоцеллюлярную карциному или подверженному риску ее возникновения, представляют собой антиангиогенные средства, сунитиниб, бриваниб, линифаниб, рамуцирумаб, бевацизумаб, цедираниб, пазопаниб, ТSU-68, ленватиниб, антитела против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTor), ингибиторы киназы митогенактивируемой протеинкиназы (МЕК) и ингибиторы деацетилазы гистонов, капецитабин, цисплатин, карбоплатин, доксорубицин, 5-фторурацил, гемцитабин, иринотекан, оксалиплатин, топотекан и другие топоизомеразы. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления пациенту с инфекционным вирусным гепатитом С в комбинации с формой III соединения А вводят рузасвир (МК-8408).

Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство, которое описано выше, вводится в форме фармацевтически приемлемой соли, представляющей собой, например, соль, которая описана ниже. Термин «соли» означает относительно нетоксичные соли, образующиеся в результате присоединения неорганических и органических кислот к соединениям, которые описаны в настоящем документе. Указанные соли могут быть изготовлены в течение заключительного выделения очистки соединений или в результате отдельной реакции очищенного соединения в соответствующей форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения соли, которая получается таким образом. Основные соединения способны образовывать широкое разнообразие различных солей с разнообразными неорганическими и органическими кислотами. Соли, которые образуются в результате присоединения кислот к основным соединениям, изготавливают посредством введения формы свободного основания в контакт с достаточным количеством желательной кислоты с получением соли традиционным образом. Форма свободного основания может быть регенерирована посредством введения солевой формы в контакт с основанием и выделения свободного основания традиционным образом. Формы свободного основания могут отличаться от соответствующих солевых форм в отношении определенных физических свойств, таких как растворимость в полярных растворителях. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут образовывать гидроксиды металлов или амины, например, гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов или органические амины. Примерные металлы, используемые в качестве катионов, представляют собой, но без ограничения, натрий, калий, магний, кальций и подобные металлы. Примерные подходящие амины представляют собой, но без ограничения, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин. Соли, которые образуются в результате присоединения оснований к кислым соединениям, изготавливают посредством введения формы свободной кислоты в контакт с достаточным количеством желательного основания с получением соли традиционным образом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована посредством введения солевой формы в контакт с кислотой и выделения свободного основания традиционным образом. Формы свободных кислот могут отличаться от соответствующих солевых форм в отношении определенных физических свойств, таких как растворимость в полярных растворителях.

Соли, такие как сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид и йодид, могут быть изготовлены с применением неорганических кислот, таких как хлористоводородная, азотная, фосфорная, серная, бромистоводородная, йодистоводородная и другие кислоты. Примерные соли представляют собой гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат,

фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилатмезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат, изетионат и другие соли. Кроме того, соли могут быть изготовлены с применением органических кислот, таких как алифатические монокарбоновые и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, оксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и подобные кислоты. Примерные соли представляют собой ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, суберат, себацинат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и другие соли. Фармацевтически приемлемые соли могут содержать катионы щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и подобные металлы, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и в том числе, но без ограничения, катионы аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и т. д. Кроме того, предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинат, глюконат, галактуронат и другие соли. См., например, работу Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Лечение заболеваний, вызываемых другими РНК-содержащими вирусами

Лекарственные средства, которые в настоящее время одобрены для лечения гриппа, включают амантадин, римантадин, балоксавир, марбоксил (Xofluza®), осельтамивир фосфат (Tamiflu®), занамивир (Relenza®) и перамивир (Rapivab®). Любое из этих лекарственных средств можно использовать в комбинации или в чередовании с активным соединением, предложенным в настоящем документе, для лечения восприимчивой к нему вирусной инфекции.

В настоящее время отсутствуют одобренные лекарственные средств от вирусной лихорадки Западного Нила. Врачам рекомендуется проводить интенсивную поддерживающую терапию, которая может включать госпитализацию, внутривенное введение жидкости, использование аппарата искусственной вентиляции легких для облегчения дыхания, лекарства для контроля судорог, отека мозга, тошноты и рвоты, а также использование антибиотиков для предотвращения бактериальных инфекций, которые ухудшают состояние при заболевании. Это подчеркивает важность настоящих соединений для противовирусной лекарственной терапии.

Кроме того, отсутствует вакцина и специфическое лечения вируса Зика. Вместо этого основное внимание уделяется облегчению симптомов, включая отдых, регидратацию и прием ацетаминофена при лихорадке и боли.

Также не существует вакцины или специфического лечения лихорадки Денге. Поддерживающее лечение для инфицированных предусматривает замещение жидкости и анальгетики, а также ацетаминофен, аспирин и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства для лечения лихорадки и других симптомов.

Вакцина против желтой лихорадки (YF-Vax) производится компанией Sanofi Pasteur, Inc. и рекомендуется лицам в возрасте девяти лет и старше, которые путешествуют в районы высокого

риска, включая Южную Америку и Африку. Согласно определенным неограничительным вариантам осуществления форма III соединения А вводится субъекту в комбинации с YF-Vax. Лечения желтой лихорадки не существует, но усилия сосредоточены на облегчении лихорадки, мышечных болей и обезвоживания. Вследствие риска внутреннего кровотечения не рекомендуются аспирин и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства.

Примеры

Пример 1. Изготовление формы III соединения А

Соединение В (150 г) добавляли в ацетон (180 мл) и смесь перемешивали при температуре $20\text{--}30^{\circ}\text{C}$ с получением раствора. После этого серную кислоту (12,6 г, 0,5 экв.) медленно добавляли при температуре $15\text{--}20^{\circ}\text{C}$, и при этом постепенно осаждалось твердое вещество. Смесь перемешивали при температуре $15\text{--}20^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут и затем перемешивали при температуре $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$ в течение 4--5 часов. Смесь охлаждали до $25\text{--}30^{\circ}\text{C}$ и перемешивали при этой температуре в течение одного часа, после чего смесь фильтровали. Полученный в результате отфильтрованный осадок промывали ацетоном (150 мл).

Влажный материал растворяли в метаноле (150 мл) при температуре 30-40°С. Добавляли ацетон (450 мл), а затем дополнительный ацетон медленно добавляли при температуре 40-45°С. Смесь перемешивали при температуре 40-45°С в течение 8-10 часов, а затем охлаждали до 25-30°С. Смесь фильтровали, и полученный в результате отфильтрованный осадок промывали ацетоном (150 мл). Рентгеновская порошковая дифрактограмма влажной формы III соединения А проиллюстрирована на фиг. 1, а пики представлены в таблице 1. Пики в таблице соответствуют пронумерованным пикам на фиг. 1.

Влажный материал высушивали при пониженном давлении при температуре 30-35°C в течение 4-5 часов и затем высушивали при пониженном давлении при температуре 50-60°C в течение приблизительно 15 часов с получением сухой формы III соединения А (130 г) с выходом 87%. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы III соединения А проиллюстрирована на фиг. 2, а пики представлены в таблице 2. Пики в таблице соответствуют пронумерованным пикам на фиг. 2.

Таблица 1. Пики на рентгеновской порошковой дифрактограмме влажной формы III соединения A

Номер	2θ	Межплоскостное	Фон	Высота	Высота,	Площадь	Площадь,	Полная
пика		расстояние d (Å)			%		%	ширина на
								половине
								максимума
								(FWHM)
1	5,159	17,1143	91	521	100,0	8131	100,0	0,265
2	6,999	12,6199	72	124	23,8	3071	37,8	0,421

3	7,260	12,1659	71	161	30,9	3991	49,1	0,421
4	8,860	9,9719	78	220	42,4	4935	60,7	0,381
5	9,257	9,5455	88	68	13,1	796	9,8	0,199
5	9,898	8,9284	101	61	11,7	967	11,9	0,269
7	10,337	8,5507	82	130	25,0	4312	53,0	0,564
3	10,860	8,1396	106	106	20,3	1038	12,8	0,166
)	12,263	7,2119	111	61	11,7	1982	24,4	0,552
10	12,959	6,8257	138	96	18,4	1506	18,5	0,267
11	13,580	6,5153	137	163	31,3	4453	54,8	0,464
12	13,938	6,3484	142	102	19,6	2069	25,4	0,345
13	14,661	6,0372	159	113	21,7	2527	31,1	0,380
14	16,258	5,4473	196	70	13,4	2245	27,6	0,545
15	16,842	5,2597	196	124	23,8	2864	35,2	0,393
16	17,215	5,1466	191	71	13,6	2286	35,5	0,691
17	18,138	4,8868	173	101	19,4	2295	28,2	0,386
18	19,882	4,4619	254	238	45,7	5376	66,1	0,384
19	20,718	4,2387	282	68	13,1	1304	16,0	0,326
20	20,999	4,2270	292	66	12,7	1307	16,1	0,337
21	21,760	4,0809	288	266	51,1	6026	74,1	0,385
22	22,764	3,9031	258	58	11,1	523	6,4	0,153
23	24,719	3,5988	216	140	26,9	3376	41,5	0,410
24	25,989	3,4256	191	69	13,2	888	10,9	0,219
25	31,559	2,8326	123	59	11,3	801	9,9	0,231

Таблица 2. Пики на рентгеновской порошковой дифрактограмме влажной формы III соединения A

Номер	2θ	Межплоскостное	Фон	Высота	Высота,	Площадь	Площадь,	Полная
пика		расстояние d (Å)			%		%	ширина на
								половине
								максимума
								(FWHM)
1	5,180	17,0458	73	517	100,0	7821	100,0	0,257
2	6,965	12,6814	72	100	19,3	2589	33,1	0,440
3	7,340	12,0343	72	158	30,6	3452	44,1	0,371
4	8,921	9,9040	69	229	44,3	5095	65,1	0,378
5	9,297	9,5049	75	71	13,7	1013	13,0	0,243
6	9,962	8,8720	92	76	14,7	1355	17,3	0,303
7	10,360	8,5315	75	131	25,3	4363	55,8	0,566

8	10,921	8,0944	95	99	19,1	1130	14,4	0,194
9	11,539	7,6622	88	44	8,5	1380	17,6	0,533
10	12,259	7,2138	113	61	11,8	1742	22,3	0,485
11	12,998	6,8057	144	96	18,6	1077	13,8	0,191
12	13,561	6,5239	127	173	33,5	4822	61,7	0,474
13	13,901	6,3654	138	90	17,4	2585	33,1	0,488
14	14,739	6,0053	144	142	27,5	2838	36,3	0,340
15	15,016	5,8950	150	98	19,0	2844	36,4	0,493
16	15,614	5,6707	164	80	15,5	1074	13,7	0,228
17	16,241	5,4531	178	94	18,2	2540	32,5	0,459
18	16,958	5,2243	173	153	29,6	3419	43,7	0,380
19	17,281	5,1273	166	92	17,8	1876	24,0	0,347
20	18,161	4,8806	162	116	22,4	2941	37,6	0,431
21	19,879	4,4625	249	219	42,4	5302	67,8	0,412
22	20,678	4,2919	277	69	13,3	1158	14,8	0,285
23	21,078	4,2114	293	87	16,8	1162	14,9	0,227
24	21,820	4,0699	282	264	51,1	5395	69,0	0,347
25	22,829	3,8922	238	86	16,6	798	10,2	0,158
26	23,452	3,7901	233	53	10,3	244	3,1	0,078
27	24,882	3,5755	219	107	20,7	2090	26,7	0,332
28	26,021	3,4215	184	54	10,4	897	11,5	0,282
29	31,640	2,8255	118	52	10,1	864	11,0	0,282

В качестве альтернативы, форма III соединения A также была изготовлена посредством введения соединения A (2 г) в смеси метанола (4 мл) и ацетона (24 мл). Смесь перемешивали при температуре 30° C в течение 20 часов. После фильтрования влажный материал высушивали при температуре 60° C без применения пониженного давления в течение 20 часов с получением формы III соединения A (1,7 г, выход 85%).

Пример 2. Изготовление дополнительных полиморфных форм соединения А

В дополнение к форме III были изготовлены еще четыре полиморфные формы соединения А, представляющие собой формы I-II и IV-V. Растворители и условия для каждой из форм представлены в таблице 3, а аналитические результаты для каждой формы представлены в таблице 4. Наложенные рентгеновские порошковые дифрактограммы всех пяти форм проиллюстрированы на фиг. 3. Изготовление каждой формы описано ниже.

Таблица 3. Описание и условия получения полиморфных форм I-V соединения А

	Описание	Растворители и условия	Высушивание	Количество и
		получения		выход
Форма I	Смесь формы I и	Изготовление соединения А	Без применения	40 г, 75%

	аморфной формы.	из соединения В.	пониженного	
	Соотношение не	Метанол/ацетон,	давления	
	может четко	кристаллизация при		
	регулироваться.	температуре 30-40°С.		
Форма II	Смесь формы II и	Перекристаллизация из	Пониженное	45 г, 90%
	аморфной формы.	смеси	давление	
	Воспроизводимость	изопропанол/изопропилацет		
	неудовлетворительная.	при температуре 50-55°C		
Форма III	Смесь является	Перекристаллизация из	Пониженное	90 г, 90%
	кристаллической и	смеси метанол/ацетон при	давление	
	содержит в	температуре 45-50°C		
	небольшом количестве			
	аморфное вещество			
Форма IV	Смесь формы IV и	Пониженное давление	105 г, 87,5%	Форма V
	аморфной формы.			
	Суспендирование			
	формы I в			
	метилацетате при			
	температуре около			
	55°C.			
Основная	Суспендирование	Изготовление соединения А	Пониженное	96 г, 96%
масса	формы I в этилацетате	из соединения В в	давление	
материала	при температуре около	этилацетате		
является	78°C			
аморфной.				
				L

Таблица 4. Аналитические результаты для полиморфных форм I-V соединения А

	Размер частиц		тиц	Плотность (г/мл)		Чистота	Содержание воды по
	(мкм)					(%)	методу Карла Фишера
	D_{10}	D ₅₀	D ₉₀	до уплотнения	после уплотнения		(%)
Форма I	/	/	/	0,31	0,52	99,83	1,76
Форма II	0,98	3,50	18,6	0,12	0,17	99,95	/
Форма III	0,96	2,68	12,5	0,17	0,26	99,92	
Форма IV	1,01	4,51	36,2	0,25	0,49	99,95	/
Форма V	1,1	6,48	264	0,204	0,298	99,94	1,27
	0,80	2,44	15,2	0,122	0,275		

Форма I

Соединение В (50 г) помещали в смесь, содержащую метанол (100 мл) и ацетон (150 мл). Смесь нагревали около до 50°C с получением прозрачного раствора. Медленно добавляли серную

кислоту (4 г), и при этом смесь представляла собой раствор. После этого ацетон (600 мл) медленно добавляли при температуре 50-50°C, смесь охлаждали до 25-30°C и перемешивали при этой температуре в течение 16-20 часов. Белое твердое вещество начинало осаждаться при температуре 36°C. Затем твердое вещество собирали посредством фильтрования при пониженном давлении, и отфильтрованный осадок промывали смешанным растворителем, содержащим метанол и ацетон (10 + 150 мл). Материал высушивали при температуре 55°C в течение 18 часов без применения пониженного давления с получением 40 г формы I соединения А с выходом 75%. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы I проиллюстрирована на фиг. 4.

В качестве альтернативы, форма I также была изготовлена в результате добавления соединения В (5 г) в ацетон (60 мл). Смесь перемешивали при температуре 20-30°С с получением прозрачного раствора. Серную кислоту (0,42 г, 0,5 экв.) медленно добавляли при температуре 15-20°С. Твердое вещество постепенно осаждалось в процессе добавления. Смесь перемешивали при температуре 15-20°С в течение 30 минут, а затем перемешивали при температуре 30-45°С в течение двух часов. Смесь охлаждали до 25°С. После фильтрования отфильтрованный осадок промывали ацетоном (10 мл). Влажный материал высушивали при температуре 40°С без применения пониженного давления в течение двух часов, а затем высушенный при температуре 60°С без применения пониженного давления в течение 20 часов с получением формы I соединения А (4,8 г, выход 96%).

Форма II

Соединение А (50 г) помещали в изопропанол (500 мл), и смесь нагревали до температуры 50-50°С с получением прозрачного раствора. Затем медленно добавляли изопропилацетат (250 мл), и при этом смесь представляла собой раствор. Соединение А (100 мг) зародыш кристаллизации добавляли. После перемешивания в течение одного часа постепенно образовывалось некоторое количество твердого осадка, и затем медленно добавляли изопропилацетат (250 мл). После того, как смесь перемешивали при температуре 45-50°С в течение 20 часов, нагревание прекращали, и температура медленно уменьшалась до около 25-30°С. Затем твердое вещество отфильтровывали, промывали изопропилацетатом (50 мл) и высушивали при температуре 25-30°С и пониженном давлении в течение 4 часов. Затем материал измельчали, и высушивание продолжали при температуре 60°С и пониженном давлении в течение 16 часов с получением формы II соединения А (45 г, выход 90%). Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы II проиллюстрирована на фиг. 5.

Форма III

В качестве альтернативы процедуре, описанной в примере 1, соединение А (100 г) помещали в метанол (100 мл), и смесь нагревали до температуры 50°С с получением прозрачного раствора. Затем ацетон (300 мл) медленно добавляли при температуре 45-50°С. После этого вся система представляла собой раствор. Затем добавляли 100 мг зародышей кристаллизации формы III соединения А. После перемешивания в течение одного часа постепенно осаждалось твердое вещество. Ацетон (300 мл) медленно добавляли в процессе перемешивания при температуре 45-

50°C в течение одного часа. После добавления смесь перемешивали при температуре 40-40°C в течение 18 часов. Затем нагревание прекращали, и температура медленно уменьшалась до около 25-30°C. Твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетоном (100 мл) и высушивали при температуре 60°C и пониженном давлении в течение 16 часов с получением 90 г формы III соединения A с выходом 90%.

Форма IV

Соединение А (120 г) помещали в метилацетат (1200 мл), а затем смесь суспендировали при температуре около 50°C в течение 20 часов. Затем нагревание прекращали, и температура медленно уменьшалась до около 25-30°C. Затем твердое вещество отфильтровывали, промывали метилацетатом (100 мл) и высушивали при температуре 60°C при пониженном давлении в течение 18 часов с получением 105 г формы IV соединения А с выходом 87,5%. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы IV проиллюстрирована на фиг. 6.

Форма V

Соединение A (100 г) помещали в этилацетат (1000 мл), а затем смесь суспендировали при температуре около 78°C и в течение 20 часов. Затем нагревание прекращали, и температура медленно уменьшалась до около 25-30°C. Затем твердое вещество отфильтровывали, промывали этилацетатом (100 мл) и высушивали при температуре 60°C и пониженном давлении в течение 16 часов с получением 96 г формы V соединения A с выходом 96%. Рентгеновская порошковая дифрактограмма формы V проиллюстрирована на фиг. 7.

В качестве альтернативной процедуры, соединение В (75 г) добавляли в этилацетат (750 мл), и смесь нагревали до температуры 60-60°С с получением прозрачного раствора. Затем серную кислоту (6,45 г, 0,5 экв.) медленно добавляли при температуре 60-60°С без разбавления, и твердое вещество постепенно осаждалось в процессе добавления. Полученную в результате смесь нагревали до около 78°С и затем перемешивали при этой температуре в течение 20 часов. Затем смесь охлаждали до температуры 25-30°С и перемешивали при этой температуре в течение 3 часов. Белое твердое вещество собирали посредством фильтрования при пониженном давлении, и отфильтрованный осадок промывали этилацетатом (100 мл). После высушивания при температуре 60°С без применения пониженного давления в течение 5 часов материал измельчали с применением лопастной мельницы. Материал повторно высушивали при температуре 55°С без применения пониженного давления в течение 16 часов.

Пример 3. Изготовление формы III соединения A в увеличенном масштабе из соединения A

В пятилитровую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, помещали ацетон (3200 г, 4000 мл, 10 V) при температуре 20-30°C. После этого добавляли соединение A (200 г) с получением суспензии. Затем смесь нагревали и перемешивали в течение одного часа при температуре 55-58°C перед добавлением второй порции соединения A (200 г) в течение 5 минут. Смесь нагревали и перемешивали в течение 16 часов при температуре 55-58°C, затем охлаждали до температуры 20-25°C в течение периода времени, составляющего 4 часа, и перемешивали в

течение в течение следующих двух часов при температуре $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$. Твердое вещество отфильтровали (устанавливая влажность окружающей среды на уровне $\leq 40\%$), затем промывали ацетоном (400 мл, 1 объем) с получением соединение A в виде влажного отфильтрованного осадка (980 r)

В десятилитровую четырехгорлую стеклянную колбу, оборудованную термометром, помещали н-гептан (6000 мл) при температуре 10-20°С. Соединение А (980 г в виде влажного отфильтрованного осадка) загружали одной порцией при температуре 10-20°С. Смесь перемешивали в течение двух часов при температуре 0-5°С. Твердое вещество собирали посредством фильтрования и получали влажный отфильтрованный осадок, представляющий собой белое твердое вещество (1,1 кг). Влажный отфильтрованный осадок помещали в два лотка, имеющие размеры 30 см × 40см, и высушивали в печи при пониженном давлении (-0,09 МПа) и температуре 35°С в течение 20 часов. Высушивание продолжали при температуре 55°С и пониженном давлении (-0,09 МПа) в течение 8 часов. Высушивание продолжали при температуре 55°С и пониженном давлении (-0,09 МПа) в течение 16 часов с получением формы III соединения А с выходом 90%. Рентгеновская порошковая дифрактограмма продукта, полученного в примере 3, проиллюстрирована на фиг. 8.

Пример 3. Изготовление формы III соединения A в увеличенном масштабе из соединения В

В пятилитровую трехгорлую стеклянную колбу, оборудованную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, посещали ацетон (2000 г, 2500 мл, 10 объемов) при внутренней температуре 20-30°С. Соединение В (250 г, содержание 90% по титриметрическому анализу) помещали одной порцией в процессе перемешивания. После перемешивания в течение около 5 минут при температуре 20-30°С образовывался прозрачный раствор. После этого древесный уголь (7,5 г) помещали в раствор, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре 20-30°С. Древесный уголь отфильтровывали и промывали ацетоном (200 г, 250 мл, 1 объем).

Фильтрат помещали в пятилитровую трехгорлую стеклянную колбу. Серную кислоту (98 мас.%, 19,3 г, 0,5 экв.) добавляли в раствор в капельном режиме в течение двух часов при температуре 20-30°C. Суспензию выдерживали при температуре 20- 25°C в течение 30 минут, затем нагревали до температуры 55-58°C и выдерживали в течение 16 часов. Затем суспензию охлаждали до температуры 25°C в течение 3 часов (скорость охлаждения составляла 5-10°C/час) и выдерживали в течение одного часа при температуре 25°C. Твердое вещество отфильтровывали (поддерживая влажность ниже 40%). Влажный отфильтрованный осадок промывали ацетоном (400 г, 500 мл, 2 объема) при комнатной температуре с получением соединения А, представляющего собой влажный отфильтрованный осадок (480 г).

В десятилитровую четырехгорлую стеклянную колбу, оборудованную термометром, помещали н-гептан (3750 мл) при температуре 10-20°С. Соединение А, представляющее собой влажный отфильтрованный осадок (480 г), добавляли в реактор одной порцией при температуре

10-20°С. Смесь перемешивали в течение двух часов при температуре 0-5°С. Твердое вещество собирали посредством фильтрования с получением соединение А (450 г, влажный отфильтрованный осадок) в виде беловатого твердого вещества. Влажный отфильтрованный осадок помещали на лотки и высушивали при температуре 35°С в печи при пониженном давлении (-0,09 МПа) в течение 20 часов. Температуру печи повышали до 50°С, и соединение высушивали при пониженном давлении (-0,09 МПа) в течение 8 часов. Высушивание продолжали при температуре 50°С при пониженном давлении (-0,09 МПа) в течение 16 часов с получением формы ПІ соединения А (выход 85%). Рентгеновская порошковая дифрактограмма продукта, полученного в примере 4, проиллюстрирована на фиг. 9.

Пример 5. Скорости растворения таблеток, содержащих соединение A и изготовленных с применением аморфного активного фармацевтического ингредиента, по сравнению с таблетками, изготовленными из формы III активного фармацевтического ингредиента

Растворение определяли посредством стандартизированного анализа растворимости, описанного в статье <711> фармакопеи США (USP), с применением прибора типа вращающейся корзинки (прибор USP I). Таблетки, изготовленные из формы III соединения A и аморфного соединения, которые описаны, растворяли в растворе 0,1 н HCl, используя прибор USP I. Образцы отбирали в различные моменты времени и анализировали методом сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (СВЭЖХ-УФ), чтобы количественно определить растворенное количество соединения А.

Условия представлены ниже.

Параметры	Значения
Прибор	Прибора тип вращающейся корзинки USP I
Среда	Раствор 0,1 н HCl
Объем	900 мл
Скорость вращения	100 об/мин
Температура	37°C ± 0,5°C
Время отбора образцов (минут)	5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 и 75

Условия сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии для обнаружения и определения скоростей растворения

Параметры	Значения
Колонка	Диаметр 3,0 мм × длина 100 мм, размер частиц 2,7 мм
Насадка колонки	C18
Температура колонки	30°C
Температура образца	5°C
Длина волны ультрафиолетового	254 нм
детектора	

Скорость потока	0,6 мл/мин
Впрыскиваемый объем	1,0 мл
Подвижная фаза А	Раствор 0,1% фосфорной кислоты в воде
Подвижная фаза В	Ацетонитрил
Разбавитель	Смесь воды и ацетонитрила в объемном соотношении 90:10
	для приготовления стандартного раствора
Время удерживания	AT-527: ~ 2 минуты
	Пик разложения: ~1,8 минуты

Градиент для анализа методом сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии					
Время (минут)	% фазы А	% фазы В			
0,0	85	15			
0,5	85	15			
2,0	20	80			
2,1	85	15			
5,0	85	15			

Да	Данные о скорости растворения по исследованию растворимости					
Время (минут)	% растворения (форма III)	% растворения (аморфное вещество)				
10	89	27				
20	99	64				
30	100	68				
45	99	94				
60	99	99				

Таблетки, используемые в исследовании скорости растворения, были изготовлены с использованием следующего способа:

	Ингредиент	Композиция
	Таблетка из аморфного	Таблетка из формы III
	активного	активного
	фармацевтического	фармацевтического
	ингредиента (мас.%)	ингредиента (мас.%)
Внутригранулярные компоненты		
Соединение А (высушенное распылением	49,7	Не применяется
аморфное вещество)		
Соединение А (форма III)	Не применяется	49,7
Силицифицированная микрокристаллическая	21,3	21,3
целлюлоза (SMCC)		

Манит	13,5	13,5
Натриевая соль кроскармеллозы	4,5	4,5
Коллоидный диоксид кремния	1,0	1,0
Стеарат магния	0,5	0,5
Внегранулярные компоненты	1	
Силицифицированная микрокристаллическая	5,0	5,0
целлюлоза (SMCC)		
Натриевая соль кроскармеллозы	3,5	3,5
Стеарат магния	1,0	1,0
Полная композиция (мас.%)	100,0	100,0
Масса таблетки	600 мг	600 мг

Изготовление гранул:

В V-образный смеситель добавляли половину силицифицированной микрокристаллической целлюлозы, коллоидный диоксид кремния и половину натриевой соли кроскармеллозы. После этого смесь перемешивали. В эту смесь добавляли маннит, и полученную в результате смесь перемешивали и просеивали. Стеарат магния просеивали, а затем добавляли в смесь и перемешивали. Смесь затем собирали и гранулировали.

Изготовление таблеток:

Гранулы помещали в V-образный смеситель, а затем добавляли просеянную натриевую соль кроскармеллозы и силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу. После этого смесь перемешивали, а затем добавляли просеянный стеарат магния. Полученную в результате смесь перемешивали, а затем прессовали с получением таблеток.

Пример 6. Устойчивость партии, содержащей 5 кг формы III, в условиях температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$

	0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Чистота (ВЭЖХ-УФ, а/а)	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%
Примеси (ВЭЖX-УФ, a/a) < 0,05%		< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%
Содержание воды по методу	0,86%	0,98%	0,87%	0,91%
Карла Фишера				
Рентгеновская порошковая	Форма III	Форма III	Форма III	Форма III
дифрактометрия				
Распределение частиц по	$D_V(10) = 0.74$	$D_V(10) = 0.70$	$D_V(10) = 0.70$	$D_V(10) = 0.83$
размерам	МКМ	мкм $D_V(50) =$	мкм $D_V(50) =$	$MKM D_V(50) =$
	$D_V(50) = 3,19$	2,96 мкм D _V (90)	$2,79$ мкм $D_V(90)$	3,62 мкм D _V (90)
	МКМ	= 20,4 мкм	= 16,8 мкм	= 23,5 мкм
	$D_{V}(90) = 21,0$			

	мкм			
Плотность до уплотнения	0,134 г/мл	0,139 г/мл	0,137 г/мл	0,141 г/мл
Насыпная плотность после	0,202 г/мл	0,232 г/мл	0,333 г/мл	0,305 г/мл
уплотнения				

При измерении по результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором форма III соединения А не проявляет измеримого разложения в течение трех месяцев хранения в условиях температуры, составляющей около 25°С, и относительной влажности, составляющей около 60%. Такая предпочтительная химический устойчивость представляет собой улучшение свойств по сравнению с аморфной формой соединения, в том числе с высушенной распылением аморфной формой, для которой требуется хранение в охлажденном состоянии. Форма III соединения А также не проявляет заметного поглощения воды из атмосферы или изменения плотности в течение хранения. Указанные свойства оказываются предпочтительными для применения в клинических исследованиях или для клинического применения соединения.

Пример 7. Устойчивость партии, содержащей 5 кг формы III, в условиях температуры 40° C \pm 2° C и относительной влажности $75\% \pm 5\%$

	0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца
Внешний вид	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок	Белый порошок
Чистота (ВЭЖХ-УФ,	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%
активное вещество)				
Примеси (ВЭЖХ-УФ, а/а)	<0,05%	<0,05%	<0,05%	<0,05%
Содержание воды по методу	0,86%	1,04%	0,91%	0,76%
Карла Фишера				
Рентгеновская порошковая	Форма III	Форма III	Форма III	Форма III
дифрактометрия				
Распределение частиц по	$D_V(10) = 0.74$	$D_V(10) = 0.68$	$D_V(10) = 0.68$	$D_V(10) = 0.77$
размерам	мкм $D_V(50) =$	мкм $D_V(50) =$	мкм $D_V(50) =$	$MKM D_V(50) =$
	$3,19$ мкм $D_V(90)$	$2,82$ мкм $D_V(90)$	$2,64$ мкм $D_V(90)$	3,24 мкм D _V (90)
	= 21,0 мкм	= 21,0 мкм	= 15,8 мкм	= 21,3 мкм
Насыпная плотность до	0,134 г/мл	0,121 г/мл	0,127 г/мл	0,139 г/мл
уплотнения				
Насыпная плотность после	0,202 г/мл	0,207 г/мл	0,318 г/мл	0,278 г/мл
уплотнения				

Дополнительные исследования устойчивости формы III соединения А были осуществлены в условиях повышенной температуры и влажности. Указанные условия оказываются менее желательными для хранения активных фармацевтических ингредиентов, и в них может происходить ускоренное разложение. Однако даже в указанных условиях форма III соединения А не проявляет какого-либо измеримого разложения в течение трех месяцев.

Пример 8. Устойчивость партии, содержащей 0,1 кг формы III

Условия температуры $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 5\%$						
	0 недель	1 неделя	2 недели	4 недели	8 недель	
Внешний вид	Белое твердое					
	вещество	вещество	вещество	вещество	вещество	
Чистота (ВЭЖХ-	99,96%	99,96%	99,97%	99,94%	99,93%	
УФ, а/а)						
Рентгеновская	Форма III					
порошковая						
дифрактометрия						

Дополнительные исследования устойчивости были осуществлены для меньших партий формы III соединения А. Указанные исследования были осуществлены в камерах для исследования устойчивости в условиях температуры 25°С и относительной влажности 60%, а также в условиях температуры 40°С и относительной влажности 75% в течение вплоть до 8 недель. Согласно другим вариантам осуществления исследования могут быть осуществлены в течение вплоть до 4 недель, в течение вплоть до 2 недель и в течение одной недели. Кроме того, исследования устойчивости были осуществлены в комнатных условиях температуры 15-25°С без регулирования влажности. Это исследование было осуществлено в течение 12 месяцев, и при этом отсутствовали измеримое уменьшение чистоты формы III соединения А.

Условия температуры $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75\% \pm 5\%$						
	0 недель	1 неделя	2 недели	4 недели	8 недель	
Внешний вид	Белое твердое					
	вещество	вещество	вещество	вещество	вещество	
Чистота (ВЭЖХ-	99,96%	99,96%	99,97%	99,94%	99,93%	
УФ, а/а)						
Рентгеновская	Форма III					
порошковая						
дифрактометрия						

Условия комнатной температуры 15°C-25°C и относительной влажности не в камере для исследования устойчивости					
0 суток 365 суток					
Внешний вид	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество			
Чистота (ВЭЖХ-УФ, а/а)	99,96%	99,96%			
Рентгеновская порошковая дифрактометрия	Форма III	Форма III			

Пример 9. Фармацевтическая композиция 1, содержащая форму III соединения А

		Значение без поправки на	Значение с поправкой на
--	--	--------------------------	-------------------------

		чистоту		чистоту		
Ингредиент	Химическое	мг/доза	мас.%	мг/доза	мас.%	
	наименование					
Внутригранулярны	ые компоненты					
Форма III		596,4	49,7%	603,7	50,3%	
соединения А						
Pearlitol 100 SD	Маннит	162,0	13,5%	154,7	12,9%	
Prosolv SMCC 90	Силицифицированная	255,6	21,3%	255,6	21,3%	
LM	микрокристаллическая					
	целлюлоза					
Aerosil 200	Коллоидный диоксид	12,0	1,0%	12,0	1,0%	
	кремния					
Ac-Di-Sol SD-711	Натриевая соль	54,0	4,5%	54,0	4,5%	
	кроскармеллозы					
LIGAMED MF-2-	Стеарат магния	6,0	0,5%	6,0	0,5%	
V						
Внегранулярные к	омпоненты	-				
Prosolv SMCC 90	Силицифицированная	60,0	5,0%	60,0	5,0%	
LM	микрокристаллическая					
	целлюлоза					
Ac-Di-Sol SD-711	Натриевая соль	42,0	3,5%	42,0	3,5%	
	кроскармеллозы					
LIGAMED MF-2-	Стеарат магния	12,0	1,0%	12,0	1,0%	
V						
		-		~~ ~~ ~~		

В V-образный смеситель добавляли половину Prosolv SMCC 90 LM и перемешивали в течение одной минуты. В полученную смесь добавляли форму III соединения A, Aerosil 200, Ac-Di-Sol SD-711 и вторую половину Prosolv SMCC 90 LM. После этого смесь перемешивали в течение 3 минут. Pearlitol 100 SD добавляли, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 минут. Смесь затем просеивали через сито с размером ячеек 12 меш (США). После этого Ligamed MF-2-V просеивали через сито с размером ячеек 20 меш (США) и добавляли в смесь. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 минут. Полученную в результате смесь помещали в двойные пакеты с пакетами осущителя, вставленными между пакетами, и помещали в герметичный барабан для хранения.

Роликовый пресс содержал гладкие ролики, приемную микроворонку и сито 1,0 мм, ширина зазора составляла 2 мм, усилие прессования составляло 5 кН/см, и скорость вращения роликов составляла 1 оборот в минуту. Смесь, содержащую соединение А, затем добавляли в приемную воронку, осуществляя пополнение по мере необходимости в процессе обработки. Материал из роликового пресса собирали в сухой пакет для гранулирования.

Внегранулярные компоненты Ac-Di-Sol SD-711 и Prosolv SMCC 90 LM просеивали через сито с размером ячеек 12 меш (США) и перемешивали с гранулированным материалом в течение 3 минут. После этого LIGAMED MF-2-V просеивали через сито с размером ячеек 20 меш (США) и добавляли в смесь. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 минут.

Пример 10. Фармацевтическая композиция 2, содержащая форму III соединения А

		Значение	без поправки на	Значение с поправкой на чистоту	
		чистоту			
Ингредиент	Химическое	мг/доза	мас.%	мг/доза	мас.%
	наименование				
Внутригранулярные	;				
компоненты					
Форма III		596,4	49,7%	603,7	50,3%
соединения А					
Emcompress	Безводный	104,4	8,7%	102,6	8,5%
(безводный)	двухосновный				
	гидрофосфат кальция				
Vivapur 105	Микрокристаллическая	313,2	26,1%	307,7	25,6
	целлюлоза				
Aerosil 200	Коллоидный диоксид	12,0	1,0%	12,0	1,0%
	кремния				
Ac-Di-Sol SD-711	Натриевая соль	54,0	4,5%	54,0	4,5%
	кроскармеллозы				
LIGAMED MF-2-V	Стеарат магния	6,0	0,5%	6,0	0,5%
Внегранулярные					
компоненты					
Prosolv SMCC 90	Силицифицированная	60,0	5,0%	60,0	5,0%
LM	микрокристаллическая				
	целлюлоза				
Ac-Di-Sol SD-711	Натриевая соль	42,0	3,5%	42,0	3,5%
	кроскармеллозы				
LIGAMED MF-2-V	Стеарат магния	12,0	1,0%	12,0	1,0%
		1			

В V-образный смеситель добавляли половину Vivapur 105 и перемешивали в течение одной минуты. В полученную смесь добавляли форму III соединения A, Aerosil 200, Ac-Di-Sol SD-711 и вторую половину Vivapur 105. Етсотргез (безводный) затем добавляли в смесь и продолжали перемешивание в течение 3 минут. После этого смесь перемешивали в течение 3 минут. Смесь затем просеивали через сито с размером ячеек 12 меш (США). После этого Ligamed MF-2-V просеивали через сито с размером ячеек 20 меш (США) и добавляли в смесь. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 минут. Полученную в результате смесь помещали в

двойные пакеты с пакетами осушителя, вставленными между пакетами, и помещали в герметичный барабан для хранения.

Роликовый пресс содержал гладкие ролики, приемную микроворонку и сито 1,0 мм, ширина зазора составляла 2 мм, усилие прессования составляло 5 кН/см, и скорость вращения роликов составляла 1 оборот в минуту. Смесь, содержащую соединение А, затем добавляли в приемную воронку, осуществляя пополнение по мере необходимости в процессе обработки. Материал из роликового пресса собирали в сухой пакет для гранулирования.

Внегранулярные компоненты Ac-Di-Sol SD-711 и Prosolv SMCC 90 LM просеивали через сито с размером ячеек 12 меш (США) и перемешивали с гранулированным материалом в течение 3 минут. После этого LIGAMED MF-2-V просеивали через сито с размером ячеек 20 меш (США) и добавляли в смесь. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 минут и затем собирали в пакет.

Пример 11. Фармацевтическая композиция 3, содержащая форму III соединения A В примерах 11-14 при упоминании таблеток массой 275 мг и 550 мг эта масса представляет собой массу нуклеотида без гемисульфатной соли.

	Теоретическое	е значение		Значение с поправкой на чистоту		
	275 мг	550 мг		275 мг	550 мг	
Компонент	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%
Внутригранулярные к	омпоненты				-1	
Форма III соединения	298,3	596,5	49,7%	302,9	605,7	50,5%
A						
Pearlitol 100 SD	81,0	162,0	13,5%	81,0	162,0	13,5%
Prosolv SMCC 90 LM	127,7	255,5	21,3%	123,1	246,3	20,5%
Aerosil 200	6,0	12,0	1,0%	6,0	12,0	1,0%
Ac-Di-Sol SD-711	27,0	54,0	4,5%	27,0	54,0	4,5%
LIGAMED MF-2-V	3,0	6,0	0,5%	3,0	6,0	0,5%
Внегранулярные комп	оненты				<u> </u>	
Prosolv SMCC 90 LM	30,0	60,0	5,0%	30,0	60,0	5,0%
Ac-Di-Sol SD-711	21,0	42,0	3,5%	21,0	42,0	3,5%
LIGAMED MF-2-V	6,0	12,0	1,0%	6,0	12,0	1,0%
Итого	600,0	1200,0	100%	600,0	1200,0	100%

Изготовление фармацевтической композиции 3, содержащей форму III соединения A, может быть осуществлено в соответствии с процедурами, которые описаны в примерах 9 и 10.

Пример 12. Фармацевтическая композиция 4, содержащая форму III соединения А

	Теоретическое значение			Значение с поправкой на чистоту		
	275 мг	550 мг		275 мг 550 мг		
Компонент	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%

					омпоненты	Внутригранулярные ко
50,5%	605,7	302,9	49,7%	596,5	298,3	Форма III соединения
						A
8,5%	102,1	51,0	8,7%	104,4	52,2	Emcompress
						(безводный)
25,5%	306,2	153,1	26,1%	313,1	156,6	Vivapur 105
1,0%	12,0	6,0	1,0%	12,0	6,0	Aerosil 200
4,5%	54,0	27,0	4,5%	54,0	27,0	Ac-Di-Sol SD-711
0,5%	6,0	3,0	0,5%	6,0	3,0	LIGAMED MF-2-V
					оненты	Внегранулярные комп
5,0%	60,0	30,0	5,0%	60,0	30,0	Prosolv SMCC 90 LM
3,5%	42,0	21,0	3,5%	42,0	21,0	Ac-Di-Sol SD-711
1,0%	12,0	6,0	1,0%	12,0	6,0	LIGAMED MF-2-V
100%	1200,0	600,0	100%	1200,0	600,0	Итого
	42,0 12,0	21,0	3,5%	42,0 12,0	21,0	Ac-Di-Sol SD-711

Изготовление фармацевтической композиции 4, содержащей форму III соединения A, может быть осуществлено в соответствии с процедурами, которые описаны в примерах 9 и 10.

Пример 13. Фармацевтическая композиция 5, содержащая форму III соединения А

	Теоретическое значение			Значение с поправкой на чистоту		
	275 мг	550 мг		275 мг	550 мг	
Компонент	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%
Внутригранулярные к	омпоненты				l	1
Форма III соединения	298,3	596,5	49,7%	302,9	605,7	50,5%
A						
Pearlitol 100 SD	72,0	144,0	12,0%	72,0	144,0	12,0%
Vivapur 103	127,7	255,5	21,3%	123,1	246,3	20,5%
Aerosil 200	6,0	12,0	1,0%	6,0	12,0	1,0%
Ac-Di-Sol SD-711	36,0	72,0	6,0%	36,0	72,0	6,0%
LIGAMED MF-2-V	3,0	6,0	0,5%	3,0	6,0	0,5%
Внегранулярные комп	оненты		1			1
Prosolv SMCC 90 LM	30,0	60,0	5,0%	30,0	60,0	5,0%
Ac-Di-Sol SD-711	21,0	42,0	3,5%	21,0	42,0	3,5%
LIGAMED MF-2-V	6,0	12,0	1,0%	6,0	12,0	1,0%
Итого	600,0	1200,0	100%	600,0	1200,0	100%

Изготовление фармацевтической композиции 5, содержащей форму III соединения A, может быть осуществлено в соответствии с процедурами, которые описаны в примерах 9 и 10.

Пример 14. Фармацевтическая композиция 6, содержащая форму III соединения А

Теоретическое значение	Значение с поправкой на чистоту
------------------------	---------------------------------

	275 мг	550 мг		275 мг	550 мг	
Компонент	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%	мг/таблетка	мг/таблетка	мас.%
Внутригранулярные к	омпоненты			1	•	•
Форма III соединения	298,3	596,5	39,8%	302,9	605,7	40,4%
A						
Pearlitol 100 SD	72,0	144,0	9,6%	72,0	144,0	9,6%
Vivapur 103	277,7	555,5	37,0%	273,1	546,3	36,4%
Aerosil 200	6,0	12,0	0,8%	6,0	12,0	0,8%
Ac-Di-Sol SD-711	36,0	72,0	4,8%	36,0	72,0	4,8%
LIGAMED MF-2-V	3,0	6,0	0,4%	3,0	6,0	0,4%
Внегранулярные комп	оненты		I	l	I	1
Prosolv SMCC 90 LM	30,0	60,0	4,0%	30,0	60,0	4,0%
Ac-Di-Sol SD-711	21,0	42,0	2,8%	21,0	42,0	2,8%
LIGAMED MF-2-V	6,0	12,0	0,8%	6,0	12,0	0,8%
Итого	750,0	1500,0	100%	750,0	1500,0	100%

Изготовление фармацевтической композиции 6, содержащей форму III соединения A, может быть осуществлено в соответствии с процедурами, которые описаны в примерах 9 и 10.

Настоящее описание представлено со ссылкой на варианты осуществления настоящего изобретения. Однако обычный специалист в данной области техники понимает, что разнообразные модификации и изменения могут быть произведены без выхода за пределы объема настоящего изобретения, которое определено ниже в формуле изобретения Соответственно, настоящее описание следует рассматривать в качестве иллюстрации, а не ограничения, и предусмотрено, что все такие модификации находятся в пределах объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Форма III соединения A, представляющая собой изолированную кристаллическую полиморфную форму, в котором соединение A имеет следующую структуру:

- 2. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая следующие значения 2θ : $5,2\pm0.2^\circ$, $7,3\pm0.2^\circ$, $8,9\pm0.2^\circ$, $13,6\pm0.2^\circ$, $17,0\pm0.2^\circ$, $19,9\pm0.2^\circ$ и $21,8\pm0.2^\circ$.
- 3. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере шесть значений 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$.
- 4. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере четыре значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$.
- 5. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере три значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $7.3 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $10.4 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $14.7 \pm 0.2^{\circ}$, $17.0 \pm 0.2^{\circ}$, $18.2 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$.
- 6. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере два значения 2θ , которые выбраны из следующих: $5.2 \pm 0.2^\circ$, $7.3 \pm 0.2^\circ$, $8.9 \pm 0.2^\circ$, $10.4 \pm 0.2^\circ$, $13.6 \pm 0.2^\circ$, $14.7 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$ и $21.8 \pm 0.2^\circ$.
- 7. Форма III соединения A по любому из пп. 3-6, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $13.6 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$.
- 8. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$, $19.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$.

- 9. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$, $8.9 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$.
- 10. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере одно значение 2θ , которое выбрано из следующих: $5.2 \pm 0.2^{\circ}$ и $21.8 \pm 0.2^{\circ}$.
- 11. Форма III соединения A по п. 1, которую характеризует рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая по меньшей мере значение 2θ , составляющее $5.2 \pm 0.2^{\circ}$.
- 12. Фармацевтическая композиция, содержащая форму III соединения A по любому из пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.
- 13. Фармацевтическая композиция по п. 12 в твердой лекарственной форме, подходящей для перорального введения.
- 14. Фармацевтическая композиция по п. 13, причем твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.
- 15. Фармацевтическая композиция по п. 13, причем твердая лекарственная форма представляет собой капсулу.
- 16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит по меньшей мере около 400 мг формы III соединения А.
- 17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит по меньшей мере около 500 мг формы III соединения А.
- 18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит по меньшей мере около 600 мг формы III соединения A.
- 19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит по меньшей мере около 700 мг формы III соединения А.
- 20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит по меньшей мере около 900 мг формы III соединения А.
- 21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит по меньшей мере около 1200 мг формы III соединения А.
- 22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит от около 600 до около 1200 мг формы III соединения А.
- 23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит от около 400 до около 1000 мг формы III соединения A.
- 24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит от около 500 до около 800 мг формы III соединения А.
- 25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-15, которая содержит по меньшей мере около 900 мг до около 1200 мг формы III соединения А.
- 26. Фармацевтическая композиция, изготовленная из формы III соединения A и одно или более вспомогательных веществ.

- 27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-26, содержащая маннит.
- 28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-27, содержащая микрокристаллическую целлюлозу.
- 29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-28, содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу.
- 30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-29, содержащая коллоидный диоксид кремния.
- 31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-30, содержащая натриевую соль кроскармеллозы.
 - 32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-31, содержащая стеарат магния.
- 33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-32, содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-33, содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- 35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-34, содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 36. Фармацевтическая композиция по любому 12-35, содержащая из ПП. силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу качестве внегранулярного В вспомогательного вещества.
- 37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-36, содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-37, содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- 39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-38, содержащая стеарат магния в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-39, содержащая стеарат магния в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- 41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-40, содержащая безводный двухосновный гидрофосфат кальция.
- 42. Твердая лекарственная форма, содержащая форму III соединения A по любому из пп. 1-11 и одно или более вспомогательных веществ.
 - 43. Твердая лекарственная форма по п. 42, содержащая маннит.
- 44. Твердая лекарственная форма по п. 42 или 43, содержащая микрокристаллическую целлюлозу.
- 45. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-44, содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу.

- 46. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-45, содержащая коллоидный диоксид кремния.
- 47. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-46, содержащая натриевую соль кроскармеллозы.
 - 48. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-47, содержащая стеарат магния.
- 49. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-48, содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 50. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-49, содержащая микрокристаллическую целлюлозу в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- 51. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-50, содержащая силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 52. Твердая лекарственная форма любому 42-51, содержащая ПО из ПП. силицифицированную микрокристаллическую целлюлозу В качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- 53. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-52, содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 54. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-53, содержащая натриевую соль кроскармеллозы в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- 55. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-54, содержащая стеарат магния в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества.
- 56. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-55, содержащая стеарат магния в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.
- 57. Твердая лекарственная форма по любому из пп. 42-56, содержащая безводный двухосновный гидрофосфат кальция.
- 58. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-57, которая вводится один раз в сутки.
- 59. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-57, которая вводится два раза в сутки.
- 60. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-57, которая вводится три раза в сутки.
- 61. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-60, причем по меньшей мере около 90% формы III соединения А растворяется в течение 30 минут в водном растворителе.
- 62. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по п. 61, причем лекарственная форма, содержащая форму III соединения A, по меньшей мере на около 98% растворяется в течение 20 минут.

- 63. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по п. 61, причем лекарственная форма, содержащая форму III соединения A, по меньшей мере на около 98% растворяется в течение 20 минут.
- 64. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-63, которая остается по меньшей мере на около 90% чистой в течение одного года при комнатной температуре.
- 65. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-64, которая остается по меньшей мере на около 98% чистой в течение одного года при комнатной температуре.
- 66. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-64, которая остается по меньшей мере на около 99% чистой в течение одного года при комнатной температуре.
- 67. Фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-66, для которой не требуется хранение в охлажденном состоянии.
- 68. Способ лечения коронавирусного тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) включающий введение эффективного количества формы III соединения А по любому из пп. 1-11, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, нуждающемуся в этом субъекту.
- 69. Способ лечения вирусного гепатита С (HCV), включающий введение эффективного количества формы III соединения А по любому из пп. 1-11, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, нуждающемуся в этом субъекту.
- 70. Способ по пп. 68 или 69, в котором форма III соединения А вводится в твердой лекарственной форме, подходящей для перорального введения.
 - 71. Способ по любому из пп. 68-70, в котором субъект представляет собой человека.
- 72. Способ по любому из пп. 68-71, в котором форма III соединения А вводится в комбинации с другим терапевтическим соединением.
- 73. Способ лечения вирусного гепатита С (HCV) включающий введение формы III соединения А по любому из пп. 1-11 в комбинации с ингибитором протеазы, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, нуждающемуся в этом субъекту.
- 74. Способ по п. 73, в котором форма III соединения A и ингибитор протеазы содержатся в различных лекарственных формах.
- 75. Способ по п. 73, в котором форма III соединения A и ингибитор протеазы содержатся в одной и той же лекарственной форме.
- 76. Способ по пп. 74 или 75, в котором лекарственная форма или лекарственные формы являются подходящими для перорального введения.
- 77. Применение формы III соединения A по любому из пп. 1-11 или фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-67 в изготовлении

лекарственного средства для лечения коронавирусного тяжелого острого респираторного синдрома-2.

- 78. Применение формы III соединения A по любому из пп. 1-11 или фармацевтическая композиция или твердая лекарственная форма по любому из пп. 12-67 в изготовлении лекарственного средства для лечения вирусного гепатита С (HCV).
- 79. Применение по пп. 77 или 78, в котором форма III соединения А вводится в твердой лекарственной форме, подходящей для перорального введения.
 - 80. Применение по любому из пп. 77-79, в котором субъект представляет собой человека.
- 81. Применение по любому из пп. 77-80, в котором форма III соединения A вводится в комбинации с другим терапевтическим соединением.
- 82. Высушенная распылением твердая дисперсия, изготовленная с применением формы III соединения A по любому из пп. 1-11.
- 83. Гранулированная многослойная твердая дисперсия, изготовленная с применением формы III соединения A по любому из пп. 1-11.
- 84. Способ изготовления формы III соединения А по любому из пп. 1-11, который включает стадии, представляющие собой суспендирование гемисульфата АТ-527 в ацетоне, удаление ацетона, суспендирование в гептане и последующее высушивание.
- 85. Способ изготовления формы III соединения А по любому из пп. 1-11, который включает суспендирование в горячем ацетоне, охлаждение и фильтрование с получением влажного отфильтрованного осадка, который затем суспендируют в охлажденном гептане, отфильтровывают и высушивают.
- 86. Способ изготовления формы III соединения A по любому из пп. 1-11, который включает кристаллизацию в метаноле и ацетоне.
- 87. Способ изготовления формы III соединения A по любому из пп. 1-11, включающий растворение соединения A в метаноле, а затем медленное добавление ацетона, нагревание, охлаждение и последующее фильтрование.

