



MD 4430 B1 2016.08.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4430** (13) **B1**  
(51) Int.Cl: *A61K 31/4196* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61P 31/14* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

**In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului**(21) Nr. depozit: a 2014 0058  
(22) Data depozit: 2012.11.27(31) Nr.: 61/564,500; PCT/US2012/055621;  
61/707,459; 13/661,509(32) Data: 2011.11.29; 2012.09.14;  
2012.09.28; 2012.10.26

(33) Țara: US; US; US; US

(41) Data publicării cererii:  
2014.11.30, BOPI nr. 11/2014(45) Data publicării hotărârii de  
acordare a brevetului:  
2016.08.31, BOPI nr. 8/2016

(85) 2014.06.17

(86) PCT/US2012/066605, 2012.11.27

(87) WO 2013/082003 A1, 2013.06.06

(71) Solicitant: GILEAD PHARMASSET LLC, US

(72) Inventatori: CLEARY Darryl G., US; REYNOLDS Charles J., US; BERREY Miriam Michelle,  
US; HINDES Robert G., US; SYMONDS William T., US; RAY Adrian S., US;  
MO Hongmei, US; HEBNER Christy M., US; OLIYAI Reza, US; ZIA Vahid, US;  
STEFANIDIS Dimitrios, US; PAKDAMAN Rowchanak, US; CASTEEL Melissa  
Jean, US

(73) Titular: GILEAD PHARMASSET LLC, US

(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion

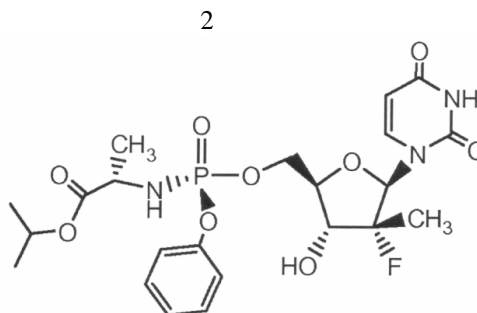
## (54) Compoziții și metode de tratament al hepatitei virale C

## (57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, și anume la farmacologie și boli infecțioase, în special la compoziții și forme medicamentoase standardizate pentru tratamentul hepatitei virale C.

Compoziția farmaceutică conține:  
a) circa 25% până la circa 35% m/m de formă cristalină cu structura:



(GS-7977); și

b) cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic,

MD 4430 B1 2016.08.31

unde valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^\circ$ ) ale formei cristaline GS-7977 determinate prin metoda XRPD sunt aproximativ: 6,1 și 12,7.

Conform invenției, de asemenea, sunt dezvăluite metode de tratare a pacienților cu hepatită virală C, care includ administrarea

pentru o perioadă anumită de timp a unor cantități eficiente de GS-7977 și de ribavirină fără interferon.

Revendicări: 37

Figuri: 3

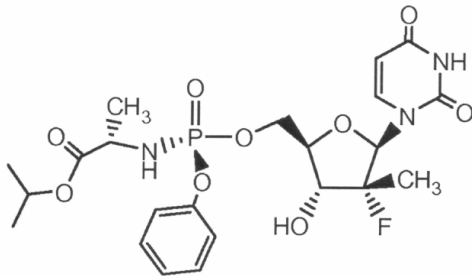
#### (54) Compositions and methods for treating hepatitis C virus

##### (57) Abstract:

The invention relates to medicine, in particular to pharmacology and infectious diseases, namely to compositions and unit dosage forms for the treatment of hepatitis C virus infection.

The pharmaceutical composition comprises:

a) about 25% to about 35% w/w of crystalline form having the structure:



(GS-7977); and

b) at least one pharmaceutically acceptable excipient,

wherein the crystalline GS-7977 has HRPD  $2\theta$ -reflections ( $^\circ$ ) at about: 6.1 and 12.7.

According to the invention, also disclosed are methods of treating subjects infected with hepatitis C virus comprising administering to the subjects for a time period effective amounts of GS-7977 and of interferon-free ribavirin.

Claims: 37

Fig.: 3

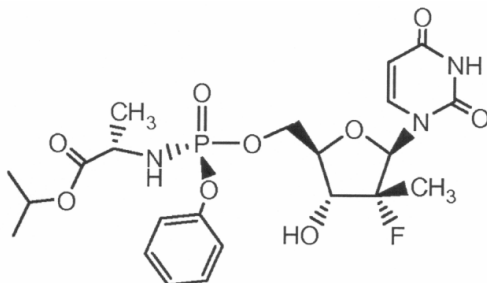
#### (54) Композиции и методы лечения вирусного гепатита С

##### (57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии и к инфекционным заболеваниям, в частности к композициям и стандартизированным лекарственным формам для лечения вирусного гепатита С.

Фармацевтическая композиция содержит:

а) около 25% до около 35% м/м кристаллической формы структурой:



(GS-7977); и

б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, где значения угла отражения  $2\Theta$  ( $^\circ$ ) кристаллической формы GS-7977 определенных по методу XRPD являются приблизительно 6,1 и 12,7.

Согласно изобретению, также представлены методы лечения пациентов с вирусным гепатитом С, которые включают назначение в течение периода времени эффективных количеств GS-7977 и рибавирина без интерферона.

П. формулы: 37

Фиг.: 3

**Descriere:**

În prezenta invenție sunt dezvăluite o compoziție și forme medicamentoase unificate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C (VHC) conținând GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, precum și metode pentru prepararea compoziției menționate și forma medicamentoasă unificată. De asemenea, în prezenta invenție este dezvăluită o metodă de tratare a unui subiect, preferabil un om, infectat cu virusul hepatitei C, metoda menționată incluzând administrarea la subiect pentru o perioadă de timp a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină. Într-un aspect, metoda include administrarea la subiect a unei scheme de tratament fără interferon care include o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină. Într-un aspect particular, metoda este suficientă pentru a produce o valoare nedetectabilă a ARN-VHC în subiect la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este o problemă majoră de sănătate care duce la boli hepatice cronice, cum ar fi ciroza și carcinomul hepatocelular, la un număr substanțial de persoane infectate, estimat de către Organizația Mondială a Sănătății a fi de aproximativ 3% din populația lumii (World Health Organization, Hepatitis C, 2002). În conformitate cu Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, VHC este cea mai răspândită infecție de sange în Statele Unite, cu o valoare estimată de 3,2 milioane de persoane (1,8%) cronice infectate numai în Statele Unite (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Viral Hepatitis Surveillance – United States, 2010); (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report, May 6, 2011, nr. 70(17), p. 537-539). O valoare estimată de 150...180 milioane de persoane sunt infectate cronic cu VHC la nivel mondial, cu 3...4 milioane de persoane infectate în fiecare an (World Health Organization, Hepatitis C, Fact Sheet No. 164, July 2012); (Ghany et al. Hepatology, 2009, 49(4), p. 1335-1374). Odată infectate, aproximativ 20% dintre aceste persoane elimină virusul, iar restul pot suporta VHC pentru tot restul vieții lor. De la zece până la douăzeci la sută din persoanele infectate cronic prezintă în cele din urmă ciroză hepatică sau cancer (Naggie et al. J. Antimicrob. Chemother., 2010, nr. 65, p. 2063-2069). Boala virală este transmisă parenteral prin sânge sau produse din sange contaminate, ace contaminate sau sexual și vertical de la mame infectate sau mame purtătoare copiilor lor.

Virionul VHC este un virus ARN pozitiv catenar învelit cu o singură secvență genomică a oligoribonucleotidelor de aproximativ 9600 baze, care codifică o poliproteină din aproximativ 3010 aminoacizi. Produsele proteice ale genei VHC constau din proteinele structurale C, E1 și E2, iar proteinele nestructurale NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B. Proteinele nestructurale (NS) sunt considerate că furnizează mecanismul catalitic pentru replicarea virală. Proteaza NS3 eliberează NS5B, polimeraza ARN dependentă de ARN, din lanțul poliproteinei. Polimeraza NS5B VHC este necesară pentru sinteza unui ARN dublu catenar de la un ARN viral monocatenar care servește în calitate de matriță în ciclul de replicare a VHC. Prin urmare, polimeraza NS5B este considerată a fi o componentă esențială a complexului de replicare VHC (K. Ishi et al. Hepatology, 1999, nr. 29, p. 1227-1235); (Lohmann V., et al. Virology, 1998, nr. 249, p. 108-118). Inhibarea polimerazei NS5B VHC previne formarea ARN VHC dublu catenar și, prin urmare, reprezintă o abordare atractivă pentru dezvoltarea terapiei antivirale VHC-specifice.

În prezent au fost identificate o serie de ținte potențiale moleculare pentru dezvoltarea medicamentelor antivirale ca terapeutice anti-VHC cu acțiune directă, inclusiv, dar nu limitate la, autoproteaze NS2-NS3, proteaza NS3, helicasa NS3 și polimeraza NS5B. ARN-polimeraza dependentă de ARN este esențială pentru replicarea genomului ARN monocatenar, de sens pozitiv, iar această enzimă a trezit interes semnificativ în rândul chimiștilor din industria medicamentelor. O altă proteină auxiliară de VHC este menționată ca NS5A. Proteina nestructurală NS5A este o fosfoproteină, fără nici o activitate enzimatică aparentă; cu toate acestea acționează ca un regulator multifuncțional de divizare a celulelor, inclusiv creșterea celulelor gazdă, imunitatea și imunitatea înăscută și replicarea virusului (Appel et al. J. Virol., 2005, nr. 79, p. 3187-3194); (Evans et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, nr. 101, p. 13038-13043); (Gale et al., Nature, 2005, nr. 436, p. 939-945); (Gale et al. Virology, 1997, nr. 230, p. 217-227); (Ghosh et al. J. Gen. Virol., 1999, nr. 80(Pt 5), p. 1179-1183); (Neddermann et al. J. Virol., 1999, nr. 73, p. 9984-9991); (Polyak et al. Hepatology, 1999, nr. 29, p. 1262-1271); (Shimakami et al. J. Virol., 2004, nr. 78, p. 2738-2748); (Shirota et al. J. Biol. Chem., 2002, nr. 277, p. 11149-11155); (Tan et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, nr. 96, p. 5533-5538). NS5A este asociată cu membranele celulelor gazdă prin spirala sa amfipatică N-terminală, unde este o

parte a complexului de replicare (Elazar et al. *J. Virol.*, 2004, nr. 78, p. 11393-11400); (Penin et al. *J. Biol. Chem.*, 2004, nr. 279, p. 40835-40843). Studiile recente sugerează că NS5A este organizată în trei domenii: primii 213 aminoacizi în domeniul N-terminal constituie domeniul I și conține un motiv de legare la zinc sugerând că proteina este o metaloproteină conținând zinc și domeniile II și III sunt în regiunea C-terminală a proteinei (Tellinghuisen et al. *J. Biol. Chem.*, 2004, nr. 279, p. 48576-48587); (Tellinghuisen et al. *Nature*, 2005, nr. 435, p. 374-379). NS5A există în două forme fosforilate: o formă de bază de 56 kD și o formă hiperfosforilată de 58 kD. Proteina este fosforilată la anumite site-uri, în primul rând pe reziduu de serină în cadrul domeniilor II și III, de kinazele celulelor gazdă (Ide et al. *Gene*, 1997, nr. 201, p. 151-158); (Kaneko et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, nr. 205, p. 320-326); (Katze et al. *Virology*, 2000, nr. 278, p. 501-513); (Reed et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, nr. 274, p. 28011-28018); (Reed et al. *J. Virol.*, 1997, nr. 71, p. 7187-7197); (Tanji et al. *J. Virol.*, 1995, nr. 69, p. 3980-3986).

Standardul de asistență medicală aprobat inițial (SOC) pentru tratamentul infecției cronice cu VHC este o terapie combinată cu interferon alfa-2a pegilat sau interferon alfa-2b pegilat (colectiv „peginterferon” sau PEG) utilizat singur sau în combinație cu ribavirina (RBV). Scopul principal al tratamentului hepatitei C cronice este un răspuns virologic susținut (RVS), care se referă la un nivel nedetectabil de ARN VHC seric menținut pentru o perioadă de timp după tratament. Factorii gazdei, inclusiv vârsta, greutatea corporală, rasa și fibroza avansată influențează asupra rezultatului tratamentului [1], dar sunt predictorii slabi de răspuns. Spre deosebire, factorii virali, cum ar fi genotipul și modelul de răspuns viral în timpul tratamentului pot fi utilizați pentru a determina probabilitatea succesului tratamentului și a ghida durata tratamentului individual, s-au dovedit a fi foarte utili în practica clinică (Ge et al. *Nature*, 2009, nr. 461, p. 399-401).

În ciuda unui răspuns încurajator la unii pacienți supuși tratamentului SOC, răspunsul general la terapia combinată cu peginterferon/ribavirină printre pacienții infectați cu virusul hepatitei C este de numai aproximativ 50%. Ratele RVS sunt < 50% la pacienții infectați cu genotipul 1 VHC tratați cu o durată prelungită (48...72 de săptămâni) de terapie cu peginterferon/ribavirină [2]. Prin urmare, există necesitatea de a furniza o terapie care rezultă în RVS îmbunătățit comparativ cu rezultatul tratamentului doar cu peginterferon sau în combinație cu ribavirină. Există, de asemenea, necesitatea de a elabora o terapie care reduce timpul în care pacienții prezintă simptome de supresie virală completă (statusul VHC negativ) după inițierea tratamentului.

Peginterferon alfa-2a (PEG-IFN- $\alpha$ -2a sau peginterferon  $\alpha$ -2a), comercializat sub marca PEGASYS®, este un antiviral administrat prin injecție subcutanată indicat pentru, printre altele, tratamentul hepatitei cronice C („HCC”) atunci când este administrat singur sau în combinație cu ribavirina. PEGASYS® este indicat pentru tratamentul HCC la pacienții cu boală hepatică compensată netratați anterior cu interferon alfa, la pacienții cu dovezi histologice de ciroză și boală hepatică compensată și la pacienții adulți cu co-infecție HCC/HIV. Terapia combinată utilizând PEG-IFN- $\alpha$ -2a și ribavirina este recomandată, dacă pacientul nu prezintă contraindicație sau intoleranță semnificativă la ribavirină.

Peginterferon alfa-2b (PEG-IFN- $\alpha$ -2b sau peginterferon  $\alpha$ -2b), comercializat sub marca PegIntron®, este, de asemenea, administrat prin injecție subcutanată și este indicat pentru utilizare singur sau în combinație cu ribavirina în tratamentul HCC la pacienții cu boală hepatică compensată. Ca și PEG-IFN- $\alpha$ -2a, PEG-IFN- $\alpha$ -2b are efecte secundare nedorite.

Ribavirina (RBV), comercializată sub marca COPEGUS®, este un analog nucleozidic indicat pentru tratamentul infecției cu virusul HCC în combinație cu peginterferon la pacienții cu vârsta de 5 ani și peste, cu boală hepatică compensată, netratați anterior cu peginterferon, și la pacienții adulți co-infecțați cu HCC/HIV. Ribavirina singură nu este aprobată pentru tratamentul HCC (eticheta aprobată de FDA COPEGUS®, revizuită 08/2011). Studiile clinice au demonstrat că ribavirina singură poate normaliza nivelul alaninaminotransferazei (ALT) tranzitoriu în timpul tratamentului la unii pacienți cu infecții HCC. Cu toate acestea, studiile efectuate au raportat că ribavirina singură nu reduce nivelul de ARN VHC în timpul sau după terapie și nu a produs nici un răspuns virologic susținut (Di Bisceglie et al. *Ann. Intern. Med.*, 1995, nr. 123(12), p. 897-903); (Dusheiko et al. *J. Hepatology*, 1996, nr. 25, p. 591-598); (Bodenheimer, Jr., et al. *Hepatology*, 1997, nr. 26(2), p. 473-477). Un studiu clinic a raportat observarea unei scăderi a ARN VHC în tratamentul monoterapeutic cu ribavirină (1,0 la 1,2 g pe zi, timp de 24 săptămâni); cu toate acestea, scăderea ARN VHC observată a fost trecătoare și nici un pacient care a primit monoterapie cu ribavirină nu a eliminat ARN VHC (Pawlotsky et al.

Gastroenterology, 2004, nr. 126, p. 703-714). Tratamentul HCC, utilizand peginterferon singur sau în combinație cu ribavirina, are mai multe dezavantaje. În primul rând, această terapie nu este eficientă pentru mulți pacienți. De exemplu, anumite studii clinice de faza 3, utilizand o combinație de peginterferon și ribavirină, au raportat rate de RVS de 54...63%, dar studiile suplimentare arată că ratele RVS pot fi mult mai mici la anumite populații (Feurstadt et al. Hepatology, 2010, nr. 51(4), p. 1137-1143). In al doilea rând, utilizarea peginterferonului și a ribavirinei este asociată cu anumite evenimente adverse. De exemplu, avertizarea din boxa de pe eticheta PEGASYS® afirmă că utilizarea peginterferonului poate provoca sau agrava tulburările neuropsihice, autoimune, ischemice și infecțioase fatale sau care pun viața în pericol (eticheta aprobată de FDA PEGASYS® (peginterferon alfa-2a), revizuită în 09/2011). În plus, avertizarea din boxa de pe eticheta COPEGUS® afirmă că efectele adverse ale ribavirinei pot include anemia hemolitică și că „efecte teratogene și embriocide semnificative au fost demonstrate în toate speciile de animale expuse la ribavirină” (eticheta aprobată de FDA COPEGUS® (ribavirina), revizuită în 08/2011). În cele din urmă, schema de tratament cu peginterferon/ribavirină este destul de costisitoare. Date fiind aceste dezavantaje, a existat o necesitate recunoscută de a dezvolta noi substanțe medicamentoase anti-VHC și scheme de tratament.

FDA a aprobat recent două produse medicamentoase suplimentare pentru tratamentul genotipului 1 HCC, boceprevir și telaprevir, ambele fiind inhibitori ai proteazei VHC NS3/4. Boceprevirul, comercializat sub marca VICTRELIS®, este indicat pentru tratamentul genotipului 1 al infecției HCC, în combinație cu interferon și ribavirină, la pacienți adulți ( $\geq 18$  ani) cu boală hepatică compensată, inclusiv ciroză, care nu au fost tratați anterior sau care nu au fost tratați anterior cu terapie bazată pe interferon și ribavirină. Telaprevirul, comercializat sub marca INCIVEK®, este indicat, în combinație cu interferon și ribavirină, pentru tratamentul genotipului 1 HCC la pacienți adulți cu boală hepatică compensată, inclusiv ciroză, care nu au fost tratați anterior sau care au fost tratați anterior cu interferonoterapie, inclusiv pacienți non-respondenți netratați anterior, parțial respondenți și recidivanți. Atât boceprevirul, cât și telaprevirul sunt aprobați pentru administrare în combinație numai cu peginterferon și ribavirină; nici unul dintre ei nu este aprobat pentru monoterapie sau pentru administrare cu ribavirină singură (eticheta aprobată de FDA INCIVEK® (telaprevir), revizuită în 06/2012; eticheta aprobată de FDA VICTRELIS® (boceprevir), revizuită în 07 /2012).

Introducerea atât a boceprevirului, cât și a telaprevirului a sporit opțiunile terapeutice disponibile pentru pacienții infectați cu VHC; cu toate acestea, ambele scheme de tratament au anumite dezavantaje. Un dezavantaj principal este că schemele de tratament cu boceprevir și telaprevir necesită încă utilizarea peginterferonului. Dezavantajele suplimentare sunt rezumate mai jos.

Boceprevirul (utilizat în combinație cu peginterferon  $\alpha$ -2a și ribavirină) are o schemă de dozare complicată, de exemplu, 800 mg (4 x 200 mg) de trei ori pe zi (la fiecare 7...9 ore) cu alimente. Mai mult, studiile clinice recente arată că boceprevirul utilizat în combinație cu peginterferon și ribavirină rezultă într-o rată de RVS de 66% [3]. În plus, schema de tratament cu boceprevir trebuie administrată timp de 48 săptămâni, ceea ce înseamnă că costurile de tratament sunt destul de costisitoare. În cele din urmă, utilizarea boceprevirului în combinație cu peginterferon și ribavirină este limitată în prezent la acei subiecți infectați cu genotipul 1VHC.

Schema de tratament cu telaprevir (utilizat în combinație cu peginterferon și ribavirină) necesită o schemă de dozare de 750 mg (2 x 375 mg) de trei ori pe zi (7...9 ore între administrări) cu alimente. O rata de RVS de 79% a fost raportată la pacienții tratați cu telaprevir în combinație cu peginterferon și ribavirină timp de 12 săptămâni [4]. Cu toate acestea, rapoartele arată că aproximativ jumătate dintre pacienții tratați au prezentat o erupție pe piele sau mâncărime, iar un număr mic de pacienți au prezentat sindromul Stevens-Johnson sever, o afecțiune a pielii care pune în pericol viața, în cazul căreia schema de tratament trebuie să fie încheiată. În sfârșit, utilizarea telaprevirului în combinație cu peginterferon și ribavirină este limitată în prezent la subiecții infectați cu genotipul 1VHC. Deși perioada de tratament este redusă pentru telaprevir în comparație cu cea pentru boceprevir, costurile de tratament pentru cele doua scheme de tratament sunt aproximativ aceleași.

În ciuda unor opțiuni suplimentare oferite de schemele de tratament cu boceprevir și telaprevir, aceste tratamente alternative au unele dezavantaje. Mai mult, pacienții cu genotipul 1 care nu utilizează terapia cu boceprevir și/sau telaprevir în combinație cu peginterferon și ribavirină pot prezenta rezistență nedorită la inhibitorii proteazei NS3 (E.g., Pawlowsky. Hepatology, 2011, nr. 53(5), p. 1742-1751). Sunt necesare scheme de tratament îmbunătățite,

mult mai eficiente, sigure, tolerabile, cu o durată mai scurtă, asociate cu rate reduse de izbucnire virală și/sau rezistență virală. În special, sunt o necesare scheme de tratament fără interferon, eficiente pentru tratarea HCC, cu efecte secundare reduse comparativ cu schemele de tratament care includ interferon sau peginterferon. Sunt necesare, de asemenea, scheme de tratament fără interferon pentru pacienții cu infecții HCC care sunt interferon-ineligibili sau interferon-intoleranți.

GS-7977 (de asemenea, numit sofosbuvir și anterior numit PSI-7977) este un promedicament nucleotidic analog în prezent în studii clinice de fază 2/fază 3 pentru tratamentul infecției cronice cu VHC.

Au fost efectuate mai multe studii clinice de fază 2 pentru a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea GS-7977 400 mg administrat timp de 8 sau 12 săptămâni cu sau fără ribavirină și, opțional, peginterferon la subiecții cu GT1, GT2 sau GT3 VHC. Rezultatele acestor studii, împreună cu rezultatele studiilor *in vitro*, au relevat o serie de avantaje potențiale și necunoscute acestora ale schemelor de tratament VHC utilizând GS-7977 în combinație cu ribavirina. Aceste rezultate oferă o bază pentru metoda și compoziția descrisă și revendicată pentru tratarea infecției cu VHC.

În prezenta invenție sunt dezvăluite o compoziție și forme medicamentoase unificate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C (VHC) conținând GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, precum și metode pentru prepararea compoziției menționate și forma medicamentoasă unificată.

De asemenea, prezenta invenție dezvăluie o metodă de tratare a unui subiect, preferabil o persoană infectată cu virusul hepatitei C, metoda menționată incluzând administrarea la subiect pentru o perioadă de timp a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină. Într-un aspect, metoda prevede administrarea la subiect a unei scheme de tratament fără interferon care include o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină. Într-un aspect particular, metoda este suficientă pentru a produce o cantitate nedetectabilă de ARN VHC în subiect la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Fig. 1 - Diagrama ARN VHC mediu ( $\log_{10}$  UI/mL) versus timp pe durata tratamentului și timp de până la 12 săptămâni de la finalizarea tratamentului (EOT) pentru pacienții netratați anterior cu VHC GT2/GT3 care primesc o combinație de GS-7977 (400 mg QD) și RBV (1000/1200 mg BID în funcție de greutate) timp de 12 săptămâni (ELECTRON grupul 1).

Fig. 2 - Modificarea conformației  $EC_{50}$  pentru repliconii VHC care conțin 1b, 1a, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și NS5B care adăpostesc mutația S282T (comparativ cu tipul sălbatic corespunzător) tratați cu GS-7977 sau ribavirină.

Fig. 3 - Procentajul tipului sălbatic la poziția S282 în repliconii VHC înainte și după tratamentul cu GS-7977, ribavirină și o combinație de GS-7977 și ribavirină în studiul pasajului de lungă durată (15...30 zile).

#### Definiții

Expresia „un” sau „o” entitate, astfel cum este utilizată în prezenta descriere, se referă la una sau mai multe entități de acest fel; de exemplu, un compus se referă la unul sau mai mulți compuși sau la cel puțin un compus. Ca atare, termenii „o” sau „un”, „unul sau mai mulți” și „cel puțin un” pot fi utilizați în prezenta descriere.

Termenul „circa” (de asemenea, reprezentat de „~”) are sensul său simplu și obișnuit de „aproximativ”, cu excepția faptului când se referă la o cantitate de GS-7977, o cantitate de ribavirină sau o cantitate de ARN VHC. Când se referă la o cantitate de GS-7977, o cantitate de ribavirină sau o cantitate de ARN VHC, calificativul „circa” reflectă eroarea experimentală standard.

Termenii „opțional” sau „în mod opțional”, astfel cum sunt utilizați în prezenta descriere, semnifică faptul că un eveniment sau o circumstanță descrisă ulterior poate, dar nu trebuie să apară, și că descrierea include cazurile în care are loc evenimentul sau circumstanța și cazurile în care nu.

Termenul „subiect”, astfel cum este utilizat în prezenta descriere, înseamnă un mamifer.

Preferabil subiectul este un om.

Termenul „cantitate eficientă”, astfel cum este utilizat în prezenta descriere, reprezintă o cantitate suficientă pentru a reduce simptomele infecției VHC la un subiect.

Termenul „cantitate nedetectabilă” se referă la o cantitate de ARN VHC, astfel cum este determinată prin metodologia analizei cantitative descrisă în prezenta invenție, care este mai mică decât limita de detecție (LD) de aproximativ 15 UI/mL.

Un răspuns virusologic susținut (RVS) pentru un pacient tratat în conformitate cu una dintre schemele de tratament descrise în prezenta invenție este definit ca un pacient care completează schema de tratament VHC și care are o cantitate nedetectabilă de ARN VHC (de exemplu, aproximativ 15 UI/mL) pentru o perioadă de timp posttratament, astfel cum este măsurată în conformitate cu metodologia analizei cantitative descrisă în prezenta invenție. RVS-N este abrevierea pentru răspunsul virusologic susținut la N săptămâni după terminarea uneia dintre schemele de tratament VHC descrise în prezenta invenție. De exemplu, RVS-4 este abrevierea pentru răspunsul virusologic susținut la 4 săptămâni după terminarea uneia dintre schemele de tratament VHC descrise în prezenta invenție.

Termenul „preparare” sau „formă medicamentoasă” se intenționează să includă atât formulări solide, cât și lichide ale compusului activ și un specialist în domeniu va aprecia că un ingredient activ poate exista sub diferite forme de preparare, în funcție de doză dorită și parametrii farmacocinetici.

Termenul „formă medicamentoasă unificată” se referă la o unitate discretă fizic conținând o cantitate predeterminată de compus activ. Formele medicamentoase unificate preferate sunt cele care conțin o doză zilnică sau sub-doză zilnică unificată, sau o fracțiune adecvată a acesteia, de GS-7977.

Termenii „excipient acceptabil farmaceutic” și „excipient farmaceutic” utilizați în prezenta descriere se referă la un compus folosit pentru a prepara o compoziție farmaceutică, care este în general sigur, netoxic și biologic, de asemenea și nici în alt mod nedorit, și include excipienți care sunt acceptabili pentru uz veterinar, precum și pentru uz farmaceutic uman.

RVR este abrevierea pentru răspunsul virusologic rapid și se referă la un nivel nedetectabil de ARN VHC în sânge în săptămâna 4 de tratament. Apariția RVR a fost raportată a fi predictivă pentru RVS final pentru un curs de tratament complet de 48 de săptămâni - un tratament combinat cu peginterferon/ribavirină la pacienți cu GT-1VHC (Poordad et al. Clin. Infect. Dis., 2008, nr. 46, p. 78-84).

QD - doza este administrată o dată pe zi.

BID - doza este administrată de două ori pe zi.

TID - doza este administrată de trei ori pe zi.

30 QID - doza este administrată de patru ori pe zi.

Cele mai mari activități ale alaninaminotransferazei (ALT) se găsesc în hepatocite și celulele musculare striate (scheletice și cardiace). Creșterea activității ALT serice poate însoți leziunea hepatocelulară sau necroza mușchilor striati. În cazul leziunii celulare sau decedului, ALT este eliminat din citosol. În plus, eliberarea ALT din citosol poate apărea secundar la necroza celulară sau ca urmare a leziunii celulare cu afectarea membranei. Determinarea activității ALT este un indicator relativ sensibil de leziune hepatică. Mecanismele de creștere a activității ALT în ser includ eliberarea enzimelor din celulele afectate sau inducerea activității enzimelor, cum ar fi sinteza enzimatică crescută de la administrarea medicamentului (Zeuzem et al. Aliment. Pharmacol. Ther., 2006 Oct15, nr. 24(8), p. 1133-1149).

40 Gena interleucinei 28B (IL28B) codifică o citokină îndepărtat înrudită cu interferonii de tip I și familia IL-10. Gena IL28B, interleucina 28A (IL28A) și interleucina 29 (IL29) sunt trei gene citokine foarte aproape înrudite, care formează un cluster de gene citokine pe o regiune cromozomială cartografiată la 19q13. Expresia citokinelor codificate de cele trei gene poate fi indusă de infecția virală. Toate cele trei citokine s-au dovedit a interacționa cu un receptor heterodimeric pentru citokine de clasa II care constă din receptorul pentru interleukina 10, beta (IL10RB) și receptorul pentru interleucina 28, alfa (IL28RA) (National Center for Biotechnology Information, Entrez Gene Entry for IL28B, Gene ID: 282617, updated on 23.10.2010). Indicele de masă corporală (IMC) este o măsură bazată pe greutatea și înălțimea unei persoane și este folosit pentru a estima o greutate corporală sănătoasă bazată pe înălțimea unei persoane, presupunând o compoziție corporală medie. Unitățile IMC sunt kg/m<sup>2</sup>.

50 LDD este abrevierea pentru limita de detecție. Astfel cum este utilizat în prezenta descriere în ceea ce privește măsurătorile ARN VHC, într-un aspect LDD este de la circa 1 UI/mL până la aproximativ 60 UI/mL, preferabil de la circa 5 UI/ml până la aproximativ 30 UI/mL, mai preferabil de la aproximativ 10 UI/ml până la aproximativ 20 UI/mL. Intr-o variantă de realizare preferată în mod particular, LDD este de aproximativ 15 UI/mL.

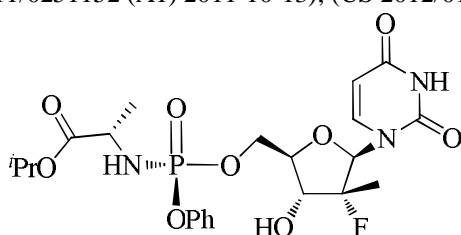
GT este abrevierea pentru genotip.

UI este abrevierea pentru unitatea internațională, care este o măsură a cantității unei substanțe, bazată pe activitatea sau efectul biologic.

Există mai multe genotipuri VHC recunoscute (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 și 11), care pot fi clasificate în continuare prin diferite subtipuri: 1 (1a, 1b și 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a și 3b), 4 (4a, 4b, 4c, 4d și 4e), 5 (5a), 6 (6a), 7 (7a și 7b), 8 (8a și 8b), 9 (9a), 10 (10a) și 11 (11a). Genotipul 1 este forma predominantă descoperită în America de Nord și de Sud, Europa, Asia, Australia și Noua Zeelandă. Genotipurile 2 și 3 sunt, de asemenea, distribuite pe scară largă în America de Nord, Europa, Australia, Asia de Est și unele regiuni ale Africii. În unele regiuni ale Africii, genotipul 4 predomină, în timp ce în altele (cum ar fi Africa de Sud) genotipul 5 predomină. Metoda descrisă în prezenta invenție se intenționează să fie în mod independent eficace pentru tratarea fiecărui genotip al VHC, în special a fiecărui subtip al genotipului.

Termenul „fără interferon”, astfel cum este folosit în prezenta descriere, se referă la o schemă de tratament care nu include administrarea interferonului sau a interferonului pegilat la subiect.

GS-7977, (S)-izopropil 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoat, disponibil de la Gilead Sciences, Inc., este descris și revendicat în brevetul (US 7964580 (B2) 2011-06-21); (US 2010/0016251 (A1) 2010-01-21); (US 2010/0298257 (A1) 2010-11-25); (US 2011/0251152 (A1) 2011-10-13); (US 2012/0107278(A1) 2012-05-03). GS-7977 are structura:



GS-7977 poate fi cristalin sau amorf. Exemple de preparare a formelor cristaline și amorf ale GS-7977 sunt descrise în (US 2010/0298257 (A1) 2010-11-25); (US 2011/0251152 (A1) 2011-10-13), ambele fiind încorporate prin referință. Formele polimorfe 1..6 ale GS-7977 descrise în (US 2010/0298257 (A1) 2010-11-25); (US 2011/0251152 (A1) 2011-10-13) au următoarele valori caracteristice ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  din difractograma cu raze X pentru pulberi (XRPD) măsurate în conformitate cu metodele XRPD descrise în prezenta invenție:

(1) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 și 22,2 (forma 1);

(2) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 5,0, 7,3, 9,4 și 18,1 (forma 1);

(3) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 4,9, 6,9, 9,8, 19,8, 20,6, 24,7 și 26,1 (forma 2);

(4) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 6,9, 9,8, 19,7, 20,6 și 24,6 (forma 3);

(5) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 5,0, 6,8, 19,9, 20,6, 20,9 și 24,9 (forma 4);

(6) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 5,2, 6,6, 7,1, 15,7, 19,1 și 25,0 (forma 5) și

(7) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3 (forma 6).

Formele polimorfe 1 și 6 sunt alternativ caracterizate prin următoarele valori caracteristice ale unghiului de difracție  $2\Theta$  din XRPD măsurate în conformitate cu metodele descrise în (US 2010/0298257 (A1) 2010-11-25) și (US 2011/0251152 (A1) 2011-10-13):

(1) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 5,0 și 7,3 (forma 1) și

(2) valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  (°) la aproximativ: 6,1 și 12,7 (forma 6).

Intr-un aspect, compoziția descrisă conține forma polimorfă 6 a GS-7977. S-a constatat că formă 6 are un debut de topitură la aproximativ 121°C și nu este higroscopică, cu mai puțin de 0,2% de absorbție a umidității la temperatura camerei și 90% RH. Forma 6 este stabilă chimic atunci când este depozitată în condiții deschise la 40°C/75% RH, timp de 30 de zile.

Intr-un aspect, GS-7977 este substanțial liber de diastereomerul său corespunzător pe bază de fosfor (S)-izopropil 2-(((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoat. Intr-o

variantă de realizare, GS-7977 este cel puțin 95% liber de diastereomerul său corespunzător pe bază de fosfor. Într-o altă variantă de realizare, GS-7977 este cel puțin 97% liber de diastereomerul său corespunzător pe bază de fosfor. Într-o altă variantă de realizare, GS-7977 este cel puțin 99% liber de diastereomerul său corespunzător pe bază de fosfor. Într-o altă



variantă de realizare, GS-7977 este cel puțin 99,9% liber de diastereomerul său corespunzător pe bază de fosfor.

Ribavirina, 1-β-D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, este descrisă în (Indexul Merck (ediția 12), monografie nr. 8365). Vezi, de asemenea, (US 4530901 (A) 1985-07-23).

5 Astfel cum este utilizat în prezenta descriere, „tratament” sau „tratare” este o abordare pentru obținerea unor rezultate clinice benefice sau dorite. Rezultatele clinice benefice sau dorite includ, dar nu sunt limitate la, atenuarea simptomelor, diminuarea gradului bolii, (adică, nu în rău) starea bolii stabilizată, întârzierea sau încetinirea progresiei bolii, ameliorarea sau atenuarea stării bolii și remisia (fie parțială sau totală), fie detectabilă sau nedetectabilă. „Tratament” poate însemna, 10 de asemenea, prelungirea supraviețuirii comparativ cu supraviețuirea așteptată în cazul neadministrării tratamentului. „Tratament” este o intervenție realizată cu intenția de a preveni dezvoltarea sau modificarea patologiei unei tulburări. Termenul „tratament” al unei infecții VHC, astfel cum este utilizat în prezenta descriere, include, de asemenea, tratamentul sau profilaxia unei boli sau a unei stări asociate cu sau mediate de infecția VHC, sau a simptomelor 15 clinice ale acestora.

Compoziții și forme medicamentoase unificate.

Un prim exemplu de realizare se referă la o compoziție pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C (VHC) care conține a) GS-7977 și b) un excipient acceptabil farmaceutic.

20 Intr-un prim aspect al primului exemplu de realizare, compoziția pentru tratamentul VHC conține de la aproximativ 25% până la aproximativ 35% m/m de GS-7977. Intr-un alt aspect, compoziția conține de la aproximativ 30% până la aproximativ 35% m/m de GS-7977. Intr-un alt aspect, compoziția conține de la aproximativ 25%, aproximativ 26%, aproximativ 27%, aproximativ 28%, aproximativ 29%, aproximativ 30%, aproximativ 31%, aproximativ 32%, aproximativ 33%, aproximativ 34% sau aproximativ 35% m/m de GS-7977. Intr-un exemplu de 25 realizare, compoziția conține aproximativ 30% m/m de GS-7977. Intr-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 33% m/m de GS-7977. Intr-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 33,33% m/m de GS-7977.

Intr-un al doilea aspect al primului exemplu de realizare, compoziția conține GS-7977 cristalin. Intr-un exemplu de realizare, compoziția conține GS-7977 cristalin având înregistrate 30 valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: (1) 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 și 22,2; (2) 5,0, 7,3, 9,4 și 18,1; (3) 4,9, 6,9, 9,8, 19,8, 20,6, 24,7 și 26,1; (4) 6,9, 9,8, 19,7, 20,6 și 24,6; (5) 5,0, 6,8, 19,9, 20,6, 20,9 și 24,9; (6) 5,2, 6,6, 7,1, 15,7, 19,1 și 25,0 sau (7) 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține GS-7977 cristalin având valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), 35 înregistrate prin metoda XRPD, la aproximativ: (1) 5,0 și 7,3 sau (2) 6,1 și 12,7. Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția conține GS-7977 cristalin având valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), înregistrate prin metoda XRPD, la aproximativ: (1) 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 și 22,2 sau (2) având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: 30 5,0, 7,3, 9,4 și 18,1. Într-un alt exemplu de realizare preferat, compoziția conține GS-7977 cristalin având valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), înregistrate prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: 5,0 și 7,3. Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de 45 reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1 și 12,7.

Intr-un al treilea aspect al primului exemplu de realizare, excipientul acceptabil farmaceutic conține cel puțin un diluant, un agent de dezintegrare, un agent de alunecare și un lubrifiant.

50 Intr-un exemplu de realizare, diluantul este selectat din grupul conștând din carbonat de calciu, fosfat dicalcic, amidon uscat, sulfat de calciu, celuloză, zaharuri compresibile, zahăr-pudră, dextrați, dextrină, dextroză, fosfat de calciu dibazic dihidrat, palmitostearat de gliceril, ulei vegetal hidrogenat (tip I), inositol, caolin, lactoză, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, maltodextrină, manitol, celuloză microcristalină, polimetacriilați, clorură de potasiu, celuloză-pudră, zahăr praf, amidon pregelatinizat, clorură de sodiu, sorbitol, amidon, zaharoză, sfere de zahăr, talc, fosfat de calciu tribazic și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, diluantul este selectat din grupul conștând din fosfat dicalcic, celuloză, zaharuri 55 compresibile, fosfat de calciu dibazic dihidrat, lactoză, manitol, celuloză microcristalină, amidon, fosfat de calciu tribazic și combinații ale acestora. Într-un alt exemplu de realizare preferat, diluantul este selectat din grupul conștând din manitol, celuloză microcristalină și combinații ale acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare, agentul de dezintegrare este selectat din grupul format din agar, acid alginic, bentonită, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu, carboximetilceluloză, celuloză, o rășină schimbătoare de cationi, celuloză, gume, pulpă de citrice, dioxid de siliciu coloidal, amidon de porumb, croscarmeloză sodică (de exemplu, Ac-Di-Sol®), crosopovidonă, gumă guar, silicat de aluminiu hidratat, o rășină schimbătoare de ioni (de exemplu, poliocrin potasiu), silicat de aluminiu și magneziu, metilceluloză, celuloză microcristalină, gumă de celuloză modificată, amidon de porumb modificat, argilă tip montmorilonit, burete natural, poliacrilin potasiu, amidon de cartof, celuloză pulbere, povidonă, amidon pregelatinizat, alginat de sodiu, bicarbonat de sodiu in amestec cu un agent de acidulare, cum ar fi acid tartric sau acid citric, amidon glicolat de sodiu, amidon, silicați (de exemplu, Veegum® HV) și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, dezintegrantul este selectat din grupul constând din croscarmeloză sodică (de exemplu, Ac-Di-Sol®), crosopovidonă, celuloză microcristalină, amidon de porumb modificat, povidonă, amidon pregelatinizat, amidon glicolat de sodiu și combinații ale acestora. Într-un alt exemplu de realizare preferat, agentul de dezintegrare este croscarmeloza de sodiu (de exemplu, Ac-Di-Sol®).

Intr-un alt exemplu de realizare, agentul de alunecare este selectat din grupul format din dioxid de siliciu coloidal, talc, amidon, derivați de amidon și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, agentul de alunecare conține dioxid de siliciu coloidal.

Intr-un alt exemplu de realizare, lubrifiantul este selectat din grupul constand din stearat de calciu, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, ulei de ricin hidrogenat, ulei vegetal hidrogenat, ulei mineral ușor, stearat de magneziu, ulei mineral, polietilenglicol, benzoat de sodiu, laurilsulfat de sodiu, fumarat stearil de sodiu, acid stearic, talc, stearat de zinc și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, lubrifiantul este selectat din grupul constand din stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilenglicol, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc și combinații ale acestora. Într-un alt exemplu de realizare preferat, lubrifiantul este stearat de magneziu.

Intr-un alt exemplu de realizare, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) de la aproximativ 55% m/m până la aproximativ 65% m/m de diluant; b) de la aproximativ 2,5% m/m până la aproximativ 7,5% m/m de dezintegrant; c) de la aproximativ 0,25% m/m până la aproximativ 0,75% m/m de agent de alunecare și d) de la aproximativ 1,25% m/m până la aproximativ 1,75% m/m de lubrifiant. Într-un exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) aproximativ 60% m/m de diluant; b) aproximativ 5% m/m de dezintegrant; c) aproximativ 0,5% m/m de agent de alunecare; și d) circa 1,5% m/m de lubrifiant. Într-un alt exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) aproximativ 60% m/m de diluant conținând manitol și/sau celuloză microcristalină; b) aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; c) aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și d) circa 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; b) aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; c) aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și d) circa 1,5% m/m de stearat de magneziu.

Intr-un al patrulea aspect al primului exemplu de realizare, compoziția conține suplimentar un agent de acoperire. Într-un exemplu de realizare, agentul de acoperire este format dintr-o compoziție apoasă de acoperire peliculară, în care compoziția apoasă de acoperire peliculară conține un polimer peliculogen, apă și/sau un alcool ca un vehicul, și opțional unul sau mai mulți adjuvanți, cum ar fi cei cunoscuți în domeniul de acoperire peliculară. Într-un alt exemplu de realizare, agentul de acoperire este selectat din grupul constând din hidroxipropilmetilceluloză, hidroxipropilceluloză, metilceluloză, etilceluloză, hidroxietilceluloză, acetat ftalat de celuloză, sulfat de etilceluloză sodat, carboximetilceluloză, polivinilpirolidonă, zeină și un polimer acrilic (de exemplu, acid metacrilic/copolimeri de esteri ai acidului metacrilic, cum ar fi copolimeri de acid metacrilic/ metilmecrilat etc.) și un alcool polivinilic. Într-un alt exemplu de realizare, agentul de acoperire conține un alcool polivinilic.

Intr-un al cincilea aspect al primului exemplu de realizare, compoziția conține de la aproximativ 25% m/m până la aproximativ 35% m/m de GS-7977 cristalin; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un exemplu de realizare, compoziția conține de la circa 30% m/m până la aproximativ 35% m/m de GS-7977 cristalin; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză

sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 30% m/m de GS-7977 cristalin; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un exemplu de realizare, compoziția conține circa 30% m/m de GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 30% m/m de GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1 și 12,7; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 33% m/m de GS-7977 cristalin; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 33% m/m de GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 33% m/m de GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1 și 12,7; aproximativ 30% m/m de manitol și aproximativ 30% m/m de celuloză microcristalină; aproximativ 5% m/m de croscarmeloză sodică; aproximativ 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% m/m de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține suplimentar un agent de acoperire.

Un al doilea exemplu de realizare se referă la o formă medicamentoasă unificată pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C (VHC), compoziția menționată conținând

a) aproximativ 400 mg de GS-7977 și b) un excipient acceptabil farmaceutic.

Într-un prim aspect al celui de-al doilea exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține GS-7977 cristalin. Într-un exemplu de realizare, compoziția conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: (1) 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 și 22,2; (2) 5,0, 7,3, 9,4 și 18,1; (3) 4,9, 6,9, 9,8, 19,8, 20,6, 24,7 și 26,1; (4) 6,9, 9,8, 19,7, 20,6 și 24,6; (5) 5,0, 6,8, 19,9, 20,6, 20,9 și 24,9; (6) 5,2, 6,6, 7,1, 15,7, 19,1 și 25,0 sau (7) 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: (1) 5,0 și 7,3 sau (2) 6,1 și 12,7. Într-un exemplu de realizare preferat, forma medicamentoasă unificată conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: (1) 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 și 22,2 sau (2) înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: 5,0, 7,3, 9,4 și 18,1. Într-un alt exemplu de realizare preferat, forma medicamentoasă unificată conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3. Într-un alt exemplu de realizare preferat, compoziția conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ: 5,0 și 7,3. Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția conține GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1 și 12,7.

Într-un al doilea aspect al celui de-al doilea exemplu de realizare, excipientul acceptabil farmaceutic conține cel puțin un diluant, un agent de dezintegrare, un agent de alunecare și un lubrifiant.

Într-un exemplu de realizare, diluantul este selectat din grupul constând din carbonat de calciu, fosfat dicalcic, amidon uscat, sulfat de calciu, celuloză, zaharuri compresibile, zahăr-pudră, dextrați, dextrină, dextroză, dihidrat de fosfat dibazic de calciu, palmitostearat de gliceril, ulei vegetal hidrogenat (tip I), inositol, caolin, lactoză, carbonat de magneziu, oxid de magneziu,

maltodextrină, manitol, celuloză microcristalină, polimetacriilați, clorură de potasiu, celuloză-pudră, zahăr praf, amidon pregelatinizat, clorură de sodiu, sorbitol, amidon, zaharoză, sfere de zahăr, talc, fosfat de calciu tribazic și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, diluantul este selectat din grupul constând din fosfat dicalcic, celuloză, zaharuri

5 compresibile, fosfat de calciu dibazic dihidrat, lactoză, manitol, celuloză microcristalină, amidon, fosfat de calciu tribazic și combinații ale acestora. Într-un alt exemplu de realizare preferat, diluantul este selectat din grupul constând din manitol, celuloză microcristalină și combinații ale acestora.

10 Într-un alt exemplu de realizare, agentul de dezintegrare este selectat din grupul format din agar, acid alginic, bentonită, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu, carboximetilceluloză, celuloză, o rășină schimbătoare de cationi, celuloză, gume, pulpă de citrice, dioxid de siliciu coloidal, amidon de porumb, croscarmeloză sodică (de exemplu, Ac-Di-Sol®), crospovidonă, gumă guar, silicat de aluminiu hidratat, o rășină schimbătoare de ioni (de exemplu, poliocrin potasiu), silicat de aluminiu și magneziu, metilceluloză, celuloză

15 microcristalină, gumă de celuloză modificată, amidon de porumb modificat, argilă tip montmorilonit, burete natural, poliacrilin potasiu, amidon de cartof, celuloză-pulbere, povidonă, amidon pregelatinizat, alginat de sodiu, bicarbonat de sodiu în amestec cu un agent de acidulare, cum ar fi acidul tartric sau acidul citric, amidon glicolat de sodiu, amidon, silicați (de exemplu, Veegum® HV) și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, agentul de

20 dezintegrare este selectat din grupul constând din croscarmeloză sodică (de exemplu, Ac-Di-Sol), crospovidonă, celuloză microcristalină, amidon de porumb modificat, povidonă, amidon pregelatinizat, amidon glicolat de sodiu și combinații ale acestora. Într-un alt exemplu de realizare preferat, dezintegrantul este croscarmeloză sodică (de exemplu, Ac-Di-Sol).

25 Într-un alt exemplu de realizare, agentul de alunecare este selectat din grupul format din dioxid de siliciu coloidal, talc, amidon, derivați de amidon și combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, agentul de alunecare conține dioxid de siliciu coloidal.

30 Într-un alt exemplu de realizare, lubrifiantul este selectat din grupul constând din stearat de calciu, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, ulei de ricin hidrogenat, ulei vegetal hidrogenat, ulei mineral ușor, stearat de magneziu, ulei mineral, polietilenglicol, benzoat de sodiu, laurilsulfat de sodiu, fumarat stearil de sodiu, acid stearic, talc, stearat de zinc și

35 combinații ale acestora. Într-un exemplu de realizare preferat, lubrifiantul este selectat din grupul constând din stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilenglicol, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc și combinații ale acestora. Într-un alt exemplu de realizare preferat, lubrifiantul este stearat de magneziu.

40 Într-un alt exemplu de realizare, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) de la aproximativ 660 mg până la aproximativ 780 mg de diluant; b) de la aproximativ 30 mg până la aproximativ 90 mg de agent de dezintegrare; c) de la aproximativ 3 mg până la aproximativ 9 mg de agent de alunecare și d) de la aproximativ 15 mg până la aproximativ 21 mg de lubrifiant. Într-un exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține a) de la

45 aproximativ 710 mg până la aproximativ 720 mg de diluant; b) aproximativ 60 mg de dezintegrant; c) aproximativ 6 mg de agent de alunecare și d) circa 18 mg de lubrifiant. Într-un alt exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) aproximativ 716 mg de diluant; b) aproximativ 60 mg de dezintegrant; c) aproximativ 6 mg de agent de alunecare și d) circa 18 mg de lubrifiant. Într-un alt exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține a) de la aproximativ 710 mg până la aproximativ 720 mg de diluant care

50 conține manitol și/sau celuloză microcristalină; b) aproximativ 60 mg de croscarmeloză sodică; c) aproximativ 6 mg de dioxid de siliciu coloidal și d) circa 18 mg de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) aproximativ 716 mg de diluant care conține manitol și/sau celuloză microcristalină; b) aproximativ 60 mg de croscarmeloză sodică; c) aproximativ 6 mg de dioxid de siliciu coloidal și d) circa 18 mg de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare preferat, excipientul acceptabil farmaceutic conține: a) aproximativ 360 mg de manitol și aproximativ 356 mg de celuloză microcristalină; b) aproximativ 60 mg de croscarmeloză sodică; c) aproximativ 6 mg de dioxid de siliciu coloidal și d) circa 18 mg de stearat de magneziu.

55 Într-un al treilea aspect al celui de-al doilea exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține suplimentar un agent de acoperire. Într-un exemplu de realizare, agentul de acoperire conține suplimentar un agent de mascare a gustului. Într-un exemplu de realizare, agentul de acoperire este format dintr-o compoziție apoasă de acoperire peliculară, în care compoziția apoasă de acoperire peliculară conține un polimer pelicologen, apă și/sau un alcool

ca un vehicul, opțional unul sau mai mulți adjuvanți, cum ar fi cei cunoscuți în domeniul de acoperire peliculară. Într-un alt exemplu de realizare, agentul de acoperire este selectat dintre hidroxipropilmetilceluloză, hidroxipropilceluloză, metilceluloză, etilceluloză, hidroxietilceluloză, acetat ftalat de celuloză, sulfat de etilceluloză sodată, carboximetilceluloză, polivinilpirolidonă, zeină și un polimer acrilic (de exemplu, acid metacrilic/ copolimeri de esteri ai acidului metacrilic, cum ar fi copolimeri de acid metacrilic/ metilmetacrilat etc.) și un alcool polivinilic. Într-un alt exemplu de realizare, agentul de acoperire conține un alcool polivinilic. Într-un alt exemplu de realizare, doza unificată conține aproximativ 24 mg până la aproximativ 60 mg de agent de acoperire. Într-un alt exemplu de realizare, doza unificată conține aproximativ 36 mg până la aproximativ 48 mg de agent de acoperire. Într-un alt exemplu de realizare, doza unificată conține aproximativ 36 mg de agent de acoperire. Într-un alt exemplu de realizare, doza unificată conține aproximativ 36 mg de agent de acoperire, care conține suplimentar un agent de mascare a gustului.

Într-un al patrulea aspect al celui de-al doilea exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține aproximativ 400 mg de GS-7977 cristalin; aproximativ 360 mg de manitol și aproximativ 356 mg de celuloză microcristalină; aproximativ 60 mg de croscarmeloză sodică; aproximativ 6 mg de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 18 mg de stearat de magneziu. Într-un exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține aproximativ 400 mg de GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la aproximativ 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3; aproximativ 360 mg de manitol și aproximativ 356 mg de celuloză microcristalină; aproximativ 60 mg de croscarmeloză sodică; aproximativ 6 mg de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 18 mg de stearat de magneziu. Într-un alt exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține aproximativ 400 mg de GS-7977 cristalin având înregistrate valori ale unghiului de reflexie  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ), prin metoda XRPD, la circa 6,1 și 12,7; aproximativ 360 mg de manitol și aproximativ 356 mg de celuloză microcristalină; aproximativ 60 mg de croscarmeloză sodică; aproximativ 6 mg de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 18 mg de stearat de magneziu.

Într-un al cincilea aspect al celui de-al doilea exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține o capsulă sau o tabletă. Într-un exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține o tabletă. Într-un alt exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată conține o tabletă și conține suplimentar un agent de acoperire.

În ceea ce privește agentul de acoperire, polimeri peliculogeni sunt de obicei furnizați fie în soluții apoase sau organice pe bază de solvenți sau dispersii apoase. Cu toate acestea, polimerii pot fi furnizați în formă uscată, singuri sau într-un amestec pulverulent cu alte componente (de exemplu, un plastifiant și/sau colorant), care se prepară într-o soluție sau dispersie de către utilizator prin amestecarea cu un vehicul apos.

Se va aprecia că compoziția apoasă peliculară de acoperire conține suplimentar apă ca un vehicul pentru celelalte componente, pentru a facilita livrarea lor la suprafața forme medicamentoase unificate. Vehiculul poate opțional conține suplimentar unul sau mai mulți solvenți solubili în apă, de exemplu, un alcool și/sau o cetonă. Exemplele de alcool includ, dar nu se limitează la metanol, izopropanol, propanol etc. Un exemplu nelimitativ pentru cetonă este acetona. Specialiștii în domeniu pot selecta componente de vehicul corespunzătoare pentru a asigura buna interacțiune dintre polimerul peliculogen și vehicul pentru a asigura proprietăți peliculogene bune. În general, interacțiunea polimer-vehicul este proiectată pentru a produce extinderea maximă a lanțului polimeric pentru a produce pelicule având cea mai mare adezivitate și astfel proprietăți mecanice. Componentele sunt, de asemenea, selectate pentru a asigura o bună depozitare a polimerului peliculogen pe suprafața forme medicamentoase unificate astfel, încât o peliculă coerentă și aderentă este obținută.

Compozițiile peliculogene apoase adecvate includ pe cele disponibile comercial de la Colorcon, Inc. din West Point, Pa., sub denumirea comercială OPADRY și OPADRY II (exemplele nelimitative includ Opadry II Purple (violet) și Opadry II Yellow (galben)).

O a treia variantă se referă la o metodă de tratare a unui subiect infectat cu virusul hepatitei C care include administrarea la subiect a unei compoziții care conține a) aproximativ 25...35% m/m de GS-7977 și b) un excipient acceptabil farmaceutic.

Într-un prim aspect al celui de-al treilea exemplu de realizare, compoziția conține a) aproximativ 25...35% m/m de GS-7977 și b) un excipient acceptabil farmaceutic este administrat subiectului în combinație cu ribavirina.

Într-un al doilea aspect al celui de-al treilea exemplu de realizare, subiectul este un om.

Un al patrulea exemplu se referă la o metodă de tratare a unui subiect infectat cu virusul hepatitei C, care include administrarea la subiect a unei forme medicamentoase unificate care conține a) aproximativ 400 mg de GS-7977 și b) un excipient acceptabil farmaceutic.

5 Intr-un prim aspect al celui de-al patrulea exemplu de realizare, o formă medicamentoasă unificată care conține a) aproximativ 400 mg de GS-7977 și b) un excipient acceptabil farmaceutic este administrată subiectului în combinație cu ribavirina.

Intr-un al doilea aspect al celui de-al patrulea exemplu de realizare, subiectul este un om.

Prepararea tabletelor.

10 Alegerea anumitor tipuri și cantități de excipienți și tehnica de tabletare utilizată depinde de alte proprietăți ale GS-7977 și excipienți, de exemplu, compresibilitate, fluiditate, mărimea particulelor, compatibilitate și densitate. În acest sens, se face referință la Remington: (The Science și Practice of Pharmacy, 2006, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins); (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994, edited by A. Wade și P.J. Weller, The Pharmaceutical Press, 2nd Edition, London). Un specialist în domeniul formulărilor poate modifica formulările din  
15 instrucțiunile privind cerințele tehnice pentru a furniza numeroase formulări pentru o anumită cale de administrare fără a obține compoziții care conțin GS-7977 instabile sau care compromit activitatea lor terapeutică.

Tabletele pot fi preparate conform metodelor cunoscute în domeniu, inclusiv granulara uscată (de exemplu, compactarea cu role), granulara umedă (de exemplu, granulara prin  
20 fluidizare și granulara prin tăiere) și comprimarea directă, iar tipul de excipienți utilizați va varia în consecință. S-a constatat că granulara uscată este deosebit de potrivită pentru furnizarea tabletelor de înaltă rezistență, cu sfărâmare redusă care conțin concentrații relativ ridicate de GS-7977 cristalin (de exemplu, aproximativ 33%), la o scară adecvată pentru producția comercială. Tabletele granulate uscate adecvate includ granule care conțin GS-7977 și unul sau mai mulți  
25 dintr-un diluant, un dezintegrant, un agent de alunecare și un lubrifiant, în care granulele sunt amestecate cu unul sau mai mulți dintr-un diluant, un dezintegrant, un agent de alunecare și un lubrifiant pentru a forma un amestec de granulare, care este comprimat pentru a forma tablete.

Un al cincilea exemplu de realizare se referă la un procedeu pentru prepararea unei compoziții a tabletei care conține aproximativ 400 mg de GS-7977, procedeul menționat  
30 incluzând amestecarea unei compoziții intragranulare și a unei compoziții extragranulare pentru a obține o compoziție de amestec menționat; comprimarea compoziției amestecate pentru a obține o compoziție a tabletei și opțional acoperirea compoziției tabletei.

Intr-un prim aspect al celui de-al cincilea exemplu de realizare, compoziția intragranulară conține GS-7977, un prim diluant intragranular, opțional un al doilea diluant intragranular, un  
35 dezintegrant intragranular, un agent de alunecare intragranular și un lubrifiant intragranular; compoziția extragranulară conține un prim diluant extragranular, opțional un al doilea diluant extragranular, un dezintegrant extragranular, un agent de alunecare extragranular și un lubrifiant extragranular, în care primul diluant intragranular, al doilea diluant intragranular, primul diluant extragranular și al doilea diluant extragranular sunt aceiași sau diferiți, dezintegrantul intragranular și dezintegrantul extragranular sunt aceiași sau diferiți, agentul de alunecare intragranular și agentul de alunecare extragranular sunt aceiași sau diferiți, lubrifiantul intragranular și lubrifiantul extragranular sunt aceiași sau diferiți.

Intr-un al doilea aspect al celui de-al cincilea exemplu de realizare, compoziția intragranulară conține GS-7977, un prim diluant intragranular, un dezintegrant intragranular, un agent de  
45 alunecare intragranular și un lubrifiant intragranular; compoziția extragranulară conține un prim diluant extragranular, un al doilea diluant extragranular, un dezintegrant extragranular, un agent de alunecare extragranular și un lubrifiant extragranular, în care primul diluant intragranular, primul diluant extragranular și al doilea diluant extragranular sunt aceiași sau diferiți, dezintegrantul intragranular și dezintegrantul extragranular sunt aceiași sau diferiți, agentul de  
50 alunecare intragranular și agentul de alunecare extragranular sunt aceiași sau diferiți și lubrifiantul intragranular și lubrifiantul extragranular sunt aceiași sau diferiți.

Intr-un al treilea aspect al celui de-al cincilea exemplu de realizare, compoziția intragranulară conține GS-7977, un prim diluant intragranular, un al doilea diluant intragranular, un  
55 dezintegrant intragranular, un agent de alunecare intragranular și un lubrifiant intragranular; compoziția extragranulară conține un prim diluant extragranular, un dezintegrant extragranular, un agent de alunecare extragranular și un lubrifiant extragranular, în care primul diluant intragranular, al doilea diluant intragranular și primul diluant extragranular sunt aceiași sau diferiți, dezintegrantul intragranular și dezintegrantul extragranular sunt aceiași sau diferiți,

agentul de alunecare intragranular și agentul de alunecare extragranular sunt aceiași sau diferiți și lubrifiantul intragranular și lubrifiantul extragranular sunt aceiași sau diferiți.

Un al patrulea aspect al celui de-al cincilea exemplu de realizare cuprinde cel puțin una dintre următoarele etape:

5 (1) Cernerea/amestecarea: GS-7977 și excipienții acceptabili farmaceutic sunt cernuți și/sau amestecați în timpul procesului de formulare. Într-un exemplu nelimitativ, în primul rând, GS-7977 și excipienții intragranulari (primul diluant, opțional al doilea diluant, agentul de alunecare, dezintegrantul; cu excepția lubrifiantului intragranular) sunt cernuți printr-o sită cu 20 de ochiuri, adăugați într-un malaxor și amestecați o primă perioadă de timp de amestecare pentru a produce  
10 un amestec inițial. Într-un aspect, prima perioadă de timp de amestecare variază de la aproximativ 5 până la aproximativ 30 min. Separat, un lubrifiant intragranular este trecut printr-o sită cu 20 de ochiuri, amestecat cu o porție din amestecul inițial, adăugat în malaxor și amestecat timp de o a doua perioadă de timp de amestecare. Într-un aspect, a doua perioadă de timp de amestecare este de la aproximativ 1 min la aproximativ 10 min. Într-un alt aspect, a doua  
15 perioadă de timp de amestecare este de la aproximativ 1 min până la aproximativ 5 min. Într-un alt aspect, a doua perioadă de timp de amestecare este de la aproximativ 5 min până la aproximativ 10 min. În al doilea rând, excipienții extragranulari (primul diluant, opțional al doilea diluant, agentul de alunecare, dezintegrantul) (cu excepția lubrifiantului extragranular) sunt cernuți printr-o sită cu 20 de ochiuri și utilizați în amestecul final. Se are în vedere că  
20 perioadele de timp de amestecare pot crește pe măsură ce scara procesului de formulare crește.

(2) Granularea uscată.

(A) Compactarea cu role: GS-7977 și excipienții acceptabili farmaceutic sunt trecuți printr-un compactor cu role pentru compactarea produselor. Produsele compacte sunt apoi măcinate pentru a obține granule. Într-un exemplu nelimitativ, un amestec care conține GS-7977, excipienți  
25 intragranulari și lubrifiant, este trecut printr-un compactor cu role până la atingerea granulării. Exemplul nelimitativ are următorii parametri: viteza granulatorului variază de la aproximativ 50 până la aproximativ 90 rpm, mai precis aproximativ 70 rpm; viteza compactorului variază de la aproximativ 4 până la aproximativ 6 rpm, mai precis circa 5 rpm; și presiunea variază de la aproximativ 65 până la aproximativ 100 bari, mai precis de la aproximativ 75 până la  
30 aproximativ 100 bari.

(B) Măcinarea (prepararea granulelor măcinate/cernute): GS-7977 și excipienții acceptabili farmaceutic sunt măcinați și/sau cernuți. Într-un exemplu nelimitativ, după ce GS-7977 și excipienții intragranulari au trecut prin compactorul cu role, materialul este trecut/forțat printr-o  
35 sită cu 20 de ochiuri utilizând o moară Comill sau Fitz Mill și apoi cernut cu o sită cu 60 de ochiuri. În acest exemplu nelimitativ, materialul care rămâne pe sita cu 60 de ochiuri este considerat a fi o granulă acceptabilă, dar materialul care trece prin sita cu 60 de ochiuri este considerat a fi o granulație fină și este recirculat prin compactorul cu role. Acest proces se repetă până când procentajul granulației fine este sub 20%. Într-un exemplu nelimitativ, viteza morii variază de la aproximativ 50 până la aproximativ 90 rpm, mai precis aproximativ 70 rpm.

40 (3) Amestecarea finală: granulele, conținând GS-7977 și excipienții intragranulari, care au fost măcinați/cernuți, sunt amestecate cu excipienții extragranulari într-o amestecare finală. Într-un exemplu nelimitativ, granulele măcinate/cernute, conținând GS-7977 și excipienți intragranulari, sunt adăugate într-un malaxor (de exemplu, un malaxor cu con dublu, un malaxor cu buncăr sau un malaxor în formă de V) împreună cu excipienții extragranulari (primul diluant și/sau al doilea diluant, agent de alunecare și dezintegrantul) și se amestecă timp de la  
45 aproximativ 10 până la aproximativ 30 minute. Lubrifiantul extragranular este trecut printr-o sită cu 20 de ochiuri și se adaugă la amestec. Amestecul este amestecat timp de aproximativ 5 minute. Se are în vedere că perioadele de timp de amestecare pot crește pe măsură ce scara procesului de formulare crește.

50 (4) Comprimarea. Amestecul final este comprimat în tablete utilizând o presă pentru tablete (de exemplu, Globe Pharma Mini Press).

(5) Opțional, tabletele sunt acoperite cu peliculă cu un agent pelicologen.

Intr-un al cincilea aspect al celui de-al cincilea exemplu de realizare, GS-7977 este amestecat cu excipienți intragranulari conținând celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză de sodiu și dioxid de siliciu coloidal într-un malaxor. Amestecul este măcinat și amestecat cu o porție de  
55 stearat de magneziu, apoi granulat uscat utilizând un compactor cu role și o moară. Granulele rezultate sunt apoi amestecate cu excipienți extragranulari conținând celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică și dioxid de siliciu coloidal. Se adaugă o porție suplimentară de stearat de magneziu și compoziția rezultată se amestecă pentru a se obține un amestec pulverulent care

conține 33,33% m/m de GS-7977. Amestecul pulverulent este comprimat în miezuri de tablete pentru a produce tablete conținând circa 400 mg de GS-7977. Miezurile tabletelor sunt acoperite cu peliculă și tabletele filmate produse sunt apoi ambalate.

5 Exemplele de realizare descrise în prezenta descriere pot fi modificate de o persoană de specialitate, fără devierea de la intenția exprimată folosind materiale și metode descrise în Remington (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994, edited by A. Wade și P.J. Weller, The Pharmaceutical Press, 2nd Edition, London); (The Science and Practice of Pharmacy, 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania). Un specialist poate modifica formulările din instrucțiunile privind cerințele tehnice pentru a furniza  
10 numeroase formulări fără a obține compoziții care conțin GS-7977 instabile sau care compromit activitatea lui terapeutică. Următoarele exemple nelimitative oferă instrucțiuni suplimentare referitoare la aspectele suplimentare ale metodelor și compozițiilor dezvoltate.

Metode de tratament.

15 Un al șaselea exemplu de realizare se referă la o metodă pentru tratarea unui subiect infectat cu virusul hepatitei C, care include administrarea la subiect pentru o perioadă de timp a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină.

Intr-un prim aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, perioada de timp este selectată între aproximativ 2 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 3 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 4 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 5 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 6 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 7 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 8 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 9 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 10 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 11 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni și aproximativ 12 săptămâni. Într-un exemplu de realizare perioada de timp este de 12 săptămâni.  
25 Intr-un alt exemplu de realizare perioada de timp este de 8 săptămâni.

Intr-un al doilea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 600 mg până la aproximativ 800 mg, de la circa 100 mg până la circa 600 mg, de la circa 100 mg până la circa 400 mg, de la circa 100 mg până la circa 200 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, de la circa 400 mg până la circa 600 mg și aproximativ 400 mg. Într-un exemplu de realizare, doza zilnică de GS-7977 este administrată la subiect QD, BID, TID sau QID. Într-un  
35 alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la subiect QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la subiect QD.

Intr-un al treilea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 este administrată subiectului în combinație cu o cantitate eficientă de ribavirină, în care  
40 administrarea este concurentă sau alternativă.

Intr-un al patrulea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 600 mg până la aproximativ 1400 mg și de la circa 800 mg până la circa 1200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg. Într-un alt  
45 exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg în funcție de greutatea corporală a subiectului. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 800 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la subiect QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează  
50 la subiect BID.

Intr-un al cincilea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină. Într-un exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului în combinație cu  
55 o doză zilnică de aproximativ 800 mg de ribavirină. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină.



Intr-un al șaselea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, subiectul este infectat cu genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 VHC, sau orice combinație a acestora. Într-un exemplu de realizare, subiectul este infectat cu genotipul 1, 2 sau 3 VHC, sau orice combinație a acestora.

5 Intr-un al șaptelea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 24 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC de cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 10 48 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Intr-un al optulea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, subiectul este un om.

15 Intr-un al nouălea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină se administrează subiectului conform unei scheme de tratament fără interferon. Într-un exemplu de realizare, schema de tratament fără interferon constă în administrarea la subiect a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină pentru perioada de timp.

Intr-un al zecelea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o compoziție care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

20 Intr-un al unsprezecelea aspect al celui de-al șaselea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o formă medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

25 Un al șaptelea exemplu de realizare se referă la o metodă de tratare a unui subiect infectat cu virusul hepatitei C, metoda menționată incluzând administrarea la subiect pentru o perioadă de timp a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină, suficientă pentru a produce o valoare nedetectabilă a ARN-VHC în subiect la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Intr-un prim aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, perioada de timp este selectată dintre aproximativ 2 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 3 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 4 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 5 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 6 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 7 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 8 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 9 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 10 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 11 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni și aproximativ 12 săptămâni. Într-un exemplu de realizare perioada de timp este de 12 săptămâni. Într-un alt exemplu de realizare perioada de timp este de 8 săptămâni.

40 Intr-un al doilea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 600 mg până la aproximativ 800 mg, de la circa 100 mg până la circa 600 mg, de la circa 100 mg până la circa 400 mg, de la circa 100 mg până la circa 200 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, de la circa 400 mg până la circa 600 mg și aproximativ 400 mg. Într-un 45 exemplu de realizare, doza zilnică de GS-7977 este administrată subiectului QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului QD.

50 Intr-un al treilea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 este administrată la subiect în combinație cu o cantitate eficientă de ribavirină, în care administrarea este concomitentă sau alternativă.

Intr-un al patrulea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 600 mg până la aproximativ 1400 mg și de la circa 800 mg până la circa 1200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg în funcție de greutatea corporală a subiectului. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 800 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la subiect QD,

BID, TID sau QID. Intr-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la subiect BID.

Intr-un al cincilea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină. Într-un exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului în combinație cu o doză zilnică de aproximativ 800 mg de ribavirină. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină.

Intr-un al șaselea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, subiectul este infectat cu genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 VHC, sau orice combinație a acestora. Într-un exemplu de realizare, subiectul este infectat cu genotipul 1, 2, 3 VHC sau orice combinație a acestora.

Intr-un al șaptelea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 24 de săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Intr-un al optulea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, subiectul este un om.

Intr-un al nouălea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină se administrează subiectului conform unei scheme de tratament fără interferon. Într-un exemplu de realizare, schema de tratament fără interferon constă în administrarea la subiect a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină pentru perioada de timp.

Intr-un al zecelea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o compoziție care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

Intr-un al unsprezecelea aspect al celui de-al șaptelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o formă medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

Un al optulea exemplu de realizare se referă la o metodă de tratare a unui om infectat cu virusul hepatitei C, metoda menționată incluzând administrarea la om pentru o perioadă de timp a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină, suficientă pentru a produce o valoare nedetectabilă a ARN-VHC în om la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Intr-un prim aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, perioada de timp este selectată dintre aproximativ 2 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 3 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 4 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 5 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 6 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 7 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 8 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 9 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 10 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 11 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni și aproximativ 12 săptămâni. Într-un exemplu de realizare perioada de timp este de 12 săptămâni. Într-un alt exemplu de realizare perioada de timp este de 8 săptămâni.

Intr-un al doilea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 600 mg până la aproximativ 800 mg, de la circa 100 mg până la circa 600 mg, de la circa 100 mg până la circa 400 mg, de la circa 100 mg până la circa 200 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, de la circa 400 mg până la circa 600 mg și aproximativ 400 mg. Într-un exemplu de realizare, doza zilnică de GS-7977 este administrată la om QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om QD.

Intr-un al treilea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 este administrată la subiect în combinație cu o cantitate eficientă de ribavirină, în care administrarea este concomitentă sau alternativă.

Intr-un al patrulea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 600 mg până la aproximativ 1400 mg și de la circa 800 mg până la circa 1200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg în funcție de greutatea corporală a omului. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 800 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la om QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la om BID.

Intr-un al cincilea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină. Într-un exemplu realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om în combinație cu o doză zilnică de aproximativ 800 mg de ribavirină. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină.

Intr-un al șaselea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, omul este infectat cu genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 VHC, sau orice combinație a acestora. Într-un exemplu de realizare, subiectul este infectat cu genotipul 1, 2 sau 3 VHC, sau orice combinație a acestora.

Intr-un al șaptelea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, omul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 24 de săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, omul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, omul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Intr-un al optulea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină se administrează la om în conformitate cu o schemă de tratament fără interferon. Într-un exemplu de realizare, schema de tratament fără interferon constă în administrarea la subiect a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină pentru perioada de timp.

Intr-un al nouălea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o compoziție care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

Intr-un al zecelea aspect al celui de-al optulea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o formă medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

Un al nouălea exemplu de realizare se referă la o metodă de tratare a unui om infectat cu virusul hepatitei C, metoda menționată incluzând administrarea la om pentru o perioadă de timp a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină, suficientă pentru a produce o cantitate de ARN-VHC in om, care este mai mică de aproximativ 15 UI/mL timp de cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Intr-un prim aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, perioada de timp este selectată dintre aproximativ 2 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 3 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 4 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 5 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 6 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 7 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 8 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 9 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 10 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 11 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni și aproximativ 12 săptămâni. Într-un exemplu de realizare perioada de timp este de aproximativ 12 săptămâni. Într-un alt exemplu de realizare perioada de timp este de aproximativ 8 săptămâni.

Intr-un al doilea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 600 mg până la aproximativ 800 mg, de la circa 100 mg până la circa 600 mg, de la circa 100 mg până la circa 400 mg, de la circa 100 mg până la circa 200 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, de la circa 400 mg până la circa 600 mg și aproximativ 400 mg. Într-un

exemplu de realizare, doza zilnică de GS-7977 este administrată la om QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om QD.

5       Intr-un al treilea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 este administrată la om în combinație cu o cantitate eficientă de ribavirină în care administrarea este concomitentă sau alternativă.

10       Intr-un al patrulea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 600 mg până la aproximativ 1400 mg și de la circa 800 mg până la circa 1200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg în funcție de greutatea corporală a omului. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 800 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la om QD, BID, TID sau QID. Într-un exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la om BID.

20       Intr-un al cincilea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină. Într-un exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om în combinație cu o doză zilnică de aproximativ 800 mg de ribavirină. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om în combinație cu o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină.

25       Intr-un al șaselea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, omul este infectat cu genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 VHC, sau orice combinație a acestora. Într-un exemplu de realizare, omul este infectat cu genotipul 1, 2 sau 3 VHC, sau orice combinație a acestora.

30       Intr-un al șaptelea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, omul are o cantitate de ARN VHC mai mică de aproximativ 15 UI/mL la cel puțin 24 de săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, omul are o cantitate de ARN VHC mai mică de aproximativ 15 UI/mL la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, omul are o cantitate de ARN VHC mai mică de aproximativ 15 UI/mL la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

35       Intr-un al optulea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină se administrează la om în conformitate cu o schemă de tratament fără interferon. Într-un exemplu de realizare, schema de tratament fără interferon constă în administrarea la subiect a unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină pentru perioada de timp.

40       Intr-un al nouălea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o compoziție care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

45       Intr-un al zecelea aspect al celui de-al nouălea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o formă medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

50       Un al zecelea exemplu de realizare se referă la o metodă de tratare a unui om infectat cu virusul hepatitei C, metoda menționată incluzând administrarea la om pentru o perioadă de timp a aproximativ 400 mg de GS-7977 și de la aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină.

55       Intr-un prim aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, perioada de timp este selectată dintre aproximativ 2 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 3 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 4 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 5 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 6 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 7 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 8 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 9 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 10 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni și aproximativ 12 săptămâni. Într-un exemplu de realizare perioada de timp este de 12 săptămâni. Într-un alt exemplu de realizare perioada de timp este de 8 săptămâni.

Intr-un al doilea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om. Într-un exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om QD.

Intr-un al treilea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată la om în combinație cu aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină, în care administrarea este concomitentă sau alternativă.

Intr-un al patrulea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, aproximativ de la 1000 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină se administrează la om zilnic. Într-un exemplu de realizare, o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină se administrează la om QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină se administrează la om BID. Într-un exemplu de realizare, o doză zilnică de 1000 mg sau 1200 mg de ribavirină este administrată subiectului în funcție de greutatea corporală.

Intr-un al cincilea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, aproximativ 800 mg de ribavirină se administrează la om zilnic. Într-un exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 800 mg de ribavirină se administrează la om QD, BID, TD sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 800 mg de ribavirină se administrează la om BID.

Intr-un al șaselea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, omul este infectat cu genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 VHC, sau orice combinație a acestora. Într-un exemplu de realizare, omul este infectat cu genotipul 1, 2 sau 3 VHC, sau orice combinație a acestora.

Intr-un al șaptelea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, omul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, omul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 24 de săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, omul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, omul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

Intr-un al optulea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, aproximativ 400 mg de GS-7977 cuprinde o compoziție care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

Intr-un al nouălea aspect al celui de-al zecelea exemplu de realizare, aproximativ 400 mg de GS-7977 cuprinde o formă medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

Un al unsprezecelea exemplu de realizare se referă la o compoziție utilă pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C la un subiect, compoziția menționată conținând o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină.

Intr-un prim aspect al celui de-al unsprezecelea exemplu de realizare, compoziția nu conține peginterferon.

Intr-un al doilea aspect al celui de-al unsprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 conține de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la circa 200 mg până la circa 800 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 600 mg până la aproximativ 800 mg, de la circa 100 mg până la circa 600 mg, de la aproximativ 100 mg până la aproximativ 400 mg, de la circa 100 mg până la circa 200 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 600 mg și aproximativ 400 mg de GS-7977 administrate la subiect zilnic. Într-un exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 400 mg de GS-7977 administrate la subiect QD.

Intr-un al treilea aspect al celui de-al unsprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină conține de la circa 600 mg până la circa 1400 mg sau de la circa 800 mg până la circa 1200 mg administrată la subiect zilnic. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg administrate la subiect zilnic. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg administrate la subiect zilnic în funcție de greutatea corporală a subiectului. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină de aproximativ 800 mg este administrată subiectului zilnic. Într-un alt exemplu de realizare,

compoziția conține o cantitate eficientă de ribavirină administrată la subiect QD, BID, TID sau QID. Într-un exemplu de realizare, compoziția conține o cantitate eficientă de ribavirină administrată la subiect BID.

5       Intr-un al patrulea aspect al celui de-al unsprezecelea exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 400 mg de GS-7977 administrate la subiect QD și aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină administrate la subiect BID. Într-un exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 400 mg de GS-7977 administrate la subiect QD și aproximativ 800 mg de ribavirină administrate la subiect BID. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția conține aproximativ 400 mg de GS-7977 administrate la subiect QD și aproximativ 100 mg până la aproximativ 1200 mg de ribavirină administrate la subiect BID.

10       Intr-un al cincilea aspect al celui de-al unsprezecelea exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp. Într-un exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 24 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp. Într-un exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp.

15       Intr-un al șaselea aspect al celui de-al unsprezecelea exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere mai puțin de aproximativ 15 UI/mL de ARN-VHC la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp. Într-un exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere mai puțin de aproximativ 15 UI/mL de ARN VHC la cel puțin 24 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp. Într-un alt exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere mai puțin de aproximativ 15 UI/mL de ARN VHC la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp. Într-un exemplu de realizare, compoziția este capabilă să ofere mai puțin de aproximativ 15 UI/mL de ARN VHC la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul unei perioade de timp după tratamentul unui subiect infectat cu virusul hepatitei C pentru perioada de timp.

20       Intr-un al șaptelea aspect al celui de-al unsprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o formă medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție administrată la subiect. Într-un exemplu de realizare, forma medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție este administrată subiectului QD.

25       Un al doisprezecelea exemplu de realizare se referă la utilizarea unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină în tratamentul infecției cu virusul hepatitei C la un subiect care necesită aceasta.

30       Intr-un prim aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, utilizarea cuprinde administrarea unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină la subiect pentru o perioadă de timp selectată dintre aproximativ 2 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 3 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 4 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 5 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 6 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 7 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 8 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 9 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 10 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni, de la aproximativ 11 săptămâni până la aproximativ 12 săptămâni și aproximativ 12 săptămâni. Într-un exemplu de realizare perioada de timp este de 12 săptămâni. Într-un alt exemplu de realizare perioada de timp este de 8 săptămâni.

35       Intr-un al doilea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 100 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 400 mg până la aproximativ 800 mg, de la aproximativ 600 mg până la aproximativ 800 mg, de la circa 100 mg

până la circa 600 mg, de la circa 100 mg până la circa 400 mg, de la circa 100 mg până la circa 200 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 600 mg, de la aproximativ 200 mg până la aproximativ 400 mg, de la circa 400 mg până la circa 600 mg și aproximativ 400 mg. Într-un exemplu de realizare, doza zilnică de GS-7977 este administrată subiectului QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, o doză zilnică de aproximativ 400 mg de GS-7977 este administrată subiectului QD.

5  
10 Într-un al treilea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 este utilizată în combinație cu o cantitate eficientă de ribavirină, în care administrarea GS-7977 și a ribavirinei este concomitentă sau alternativă.

15 Într-un al patrulea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică selectată dintre aproximativ 600 mg până la aproximativ 1400 mg și de la aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg în funcție de greutatea corporală a subiectului. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de ribavirină este o doză zilnică de aproximativ 800 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la subiect QD, BID, TID sau QID. Într-un alt exemplu de realizare, doza zilnică de ribavirină se administrează la subiect BID.

20 Într-un al cincilea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este de aproximativ 400 mg zilnic și cantitatea eficientă de ribavirină este de la aproximativ 800 mg până la aproximativ 1200 mg BID. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este de aproximativ 400 mg QD și cantitatea eficientă de ribavirină este de aproximativ 800 mg BID. Într-un alt exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 este de aproximativ 400 mg QD și cantitatea eficientă de ribavirină este de la aproximativ 1000 mg până la aproximativ 1200 mg BID.

25 Într-un al șaselea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, subiectul este infectat cu genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 VHC, sau orice combinație a acestora. Într-un exemplu de realizare, subiectul este infectat cu genotipul 1, 2 sau 3 VHC, sau orice combinație a acestora.

30 Într-un al șaptelea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARNVHC la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 24 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, subiectul are o valoare nedetectabilă a ARN-VHC la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

35 Într-un al optulea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, subiectul are o valoare a ARN-VHC mai mică de aproximativ 15 UI/mL la cel puțin 12 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, subiectul are o valoare a ARN-VHC mai mică de aproximativ 15 UI/mL la cel puțin 24 de săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un exemplu de realizare, subiectul are o valoare a ARN-VHC mai mică de aproximativ 15 UI/mL la cel puțin 36 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp. Într-un alt exemplu de realizare, subiectul are o valoare a ARN-VHC mai mică de aproximativ 15 UI/mL la cel puțin 48 săptămâni după sfârșitul perioadei de timp.

40 Într-un al nouălea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, subiectul este un om.

45 Într-un al zecelea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, o cantitate eficientă de GS-7977 și o cantitate eficientă de ribavirină sunt utilizate în conformitate cu o schemă de tratament fără interferon. Într-un exemplu de realizare, schema de tratament fără interferon constă în administrarea unei cantități eficiente de GS-7977 și a unei cantități eficiente de ribavirină la subiect pentru o perioadă de timp.

50 Într-un al unsprezecelea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o compoziție care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

55 Într-un al doisprezecelea aspect al celui de-al doisprezecelea exemplu de realizare, cantitatea eficientă de GS-7977 cuprinde o formă medicamentoasă unificată care conține GS-7977 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic astfel cum este descris în prezenta invenție.

# MD 4430 B1 2016.08.31

Conform etichetei aprobate de FDA din 22 august 2011, care este încorporată în prezenta descriere prin referință, doza recomandată a tabletelor COPEGUS® (ribavirină) atunci când sunt utilizate în combinație cu peginterferon depinde de greutatea corporală și genotipul HCV care urmează să fie tratat, după cum se arată în tabelul următor.

Genotipul HCV	Doza PEGASYS® *	Doza COPEGUS®	Durata
Genotipurile 1, 4	180 µg	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 săptămâni 48 săptămâni
Genotipurile 2, 3	180 µg	800 mg	24 săptămâni

Genotipurile 2 și 3 nu au prezentat nici un răspuns crescut la tratament după 24 săptămâni.  
\*A se vedea Prospectul PEGASYS® pentru detalii suplimentare cu privire la dozarea și administrarea PEGASYS®. Eticheta aprobată de FDA pentru PEGASYS® din data de 29 septembrie 2011 este încorporată prin referință.

5

Doza zilnică de COPEGUS® indicată pentru utilizare în asociere cu peginterferon este de 800 mg până la 1200 mg administrate oral în două doze divizate (BID). Doza trebuie individualizată la subiect, în funcție de caracteristicile bolii de bază (de exemplu, genotipul), de răspunsul la tratament și tolerabilitatea schemei. Pe baza celor de mai sus, precum și a exemplurilor descrise mai jos, o cantitate eficientă de ribavirină când este utilizată în combinație cu o cantitate eficientă de GS-7977 este considerată să includă 800 mg și 1000 mg până la 1200 mg, inclusiv doze zilnice de 1000 mg sau 1200 mg în funcție de greutatea corporală.

Pe baza datelor raportate în prezenta descriere, o cantitate eficientă de GS-7977 este de 400 mg QD, care poate fi de asemenea administrată BID, TID sau QID. De asemenea, se consideră că o cantitate eficientă de GS-7977 poate conține 100 mg până la 400 mg și toate valorile întregi între.

Atunci când este administrat ca o combinație, GS-7977 este administrat subiectului în combinație cu ribavirina. Adică, doza GS-7977 se administrează în aceeași perioadă de timp când subiectul primește doze de ribavirină. Administrarea concomitentă sau alternativă este luată în considerație, ceea ce înseamnă că, în timp ce GS-7977 și ribavirina se administrează în aceeași perioadă de timp, ordinea specifică de administrare de bază zilnică poate fi: GS-7977 urmat de ribavirină, GS-7977 și ribavirina împreună sau ribavirina urmată de GS-7977. GS-7977 poate fi administrat oral sub formă de tablete sau capsule, sau orice altă formă medicamentoasă unificată adecvată, în combinație cu administrarea orală (formă de capsule sau tablete) a ribavirinei. Desigur, alte tipuri de administrare a ambelor medicamente, deoarece acestea devin disponibile, sunt contemplate, cum ar fi prin spray nazal, o formă medicamentoasă de administrare bucală sau sublinguală, transdermică, prin supozitoare, prin formă medicamentoasă cu acțiune prelungită etc. Orice formă de administrare va funcționa atâta timp, cât dozele corespunzătoare sunt livrate fără a distruge ingredientul activ și/sau fără a împiedica cantitatea eficientă de GS-7977 și/sau o cantitate eficientă de ribavirină livrate la subiect.

## Exemple

Formularea compozițiilor GS-7977 utilizand procedeul de compactare cu role.

O serie de formulări care conțin forma polimorfă 1 GS-7977 cu diferite compoziții cantitative de excipienți au fost preparate și analizate cu ajutorul procesului de compactare cu role pentru a evalua impactul diverșilor diluanți și dispozitivelor auxiliare de comprimare asupra proprietăților pulverulente de granulare și perioadelor de dizolvare și dezintegrare a tabletelor. De asemenea, au fost examinate detaliat proprietățile de sorbție a umezelii ale tabletelor din cauza sensibilității formei 1 a GS-7977 la umiditate.

Toate formulările au fost comprimate în tablete atât la nivel înalt, cât și redus de duritate. Formularea și performanța tabletelor au fost determinate de perioada de dezintegrare a tabletelor, uniformitatea conținutului și dizolvare, astfel cum este prezentat în tab. 1A.

Formularea compozițiilor pentru tabletele GS-7977 cu forma 1 utilizand un procedeu de compactare cu role:

45

50



Tabelul 1A

Ingredient	Formularea compoziției (% m/m)													
	A		B1		B2		C		G1		G2		H	
Intragranular														
GS-7977	25,0		33,3		33,3		33,3		33,3		33,3		33,3	
Celuloză microcristalină	25,0		33,3		33,3		-		-		-		-	
Manitol	-		-		-		33,3		30,6		33,3		30,6	
Croscarmeloză sodică	-		-		-		-		2,00		3,0		2,00	
Dioxid de siliciu coloidal	0,5		0,25		0,3		0,25		0,25		0,3		0,25	
Stearat de magneziu	-		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5	
Extragranular														
Celuloză microcristalină	49,0		31,9		31,8		-		15,3		21,0		-	
Manitol	-		-		-		31,9		15,3		5,8		-	
Croscarmeloză sodică	-		-		-		-		2,0		2,0		2,00	
Dicalciu fosfat	-		-		-		-		-		-		30,6	
Dioxid de siliciu coloidal	-		0,25		0,25		0,25		0,25		0,3		0,25	
Stearat de magneziu	0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5	
Greutatea totală a tabletei (mg)	400		300		300		300		300		300		300	
Duritatea (kp) înaltă/redușă	8,1	16,3	7,4	17,2	10,2	5,8	NA	5,4	12,1	8,2	5,1	9,9		
Perioada de dezintegrare min:s)	0:17	0:33	0:13	3:16	0:48	45:00		0:14	6:27	1:43	1:23	8:06		
Dizolvarea 45 min (% LS)	98	102	94	91	82	87	NA	101	95	96	60	64		

- 5 Rezultatele din tab. 1A arată că utilizarea celulozei microcristaline ca unicul diluant (formulările A, B1, B2) au produs tablete cu duritate, dezintegrare și dizolvare acceptabilă, chiar și fără încorporarea un dezintegrant. În schimb, încorporarea manitolului ca unicul diluant (formularea C) fără un dezintegrant a avut drept rezultat compresibilitate joasă și un timp de dezintegrare mai îndelungat care a condus la o dizolvare lentă. Atunci când a fost utilizat în combinație cu celuloza microcristalină, manitolul în concentrație de 75% din cantitatea de umplutură totală (formularea G) a produs o tabletă acceptabilă atâta timp cât un dezintegrant a fost adăugat la formulare. Cu toate acestea, la scăderea concentrațiilor de manitol s-a produs o tabletă mai tare și mai robustă. Fosfatul dicalcic utilizat în combinație cu manitol (formularea H) nu a produs o tabletă acceptabilă în ceea ce privește dizolvarea și duritatea. Datele din tab. 1A susțin utilizarea formulărilor care conțin celuloză microcristalină și manitol/celuloză microcristalină, în special, în calitate de diluanți.
- 10 Formulările B2 și G2 din tab. 1A preparate printr-un procedeu de compactare/granulare cu role au fost evaluate suplimentar. Loturile de tablete prototip au fost ambalate câte 30 de tablete într-un flacon și plasate în condiții de stabilitate la 40°C/75%RH, fiecare flacon conținând o sită moleculară (Tri-Sorb®) cu absorbant de umiditate. Datele prezentate în tab. 1B arată o scădere a nivelului de umiditate pe măsura creșterii cantității de manitol (concomitent cu reducerea celulozei microcristaline).

20 Datele de stabilitate pentru tabletele GS-7977 cu forma 1 utilizând un procedeu de compactare cu role.

# MD 4430 B1 2016.08.31

26

Tabelul 1B

Formularia	Condițiile de stabilitate	Timpul (mo.)	Analiza HPLC		Dizolvarea (% dizolvat) <sup>a</sup>				Conținutul de apă(%)
			% SL	% necunoscutdeg la RRT 0,67	15 min	30 min	45 min	60 min	
B2	25°C/60% RH	0	98,5	-	76 (4)	80 (3)	82 (3)	85 (3)	4,3
		3	98,4	-	73 (2)	77 (3)	79 (3)	81 (3)	3,2
		6	96,2	<0,04	76 (2)	80 (2)	82 (2)	85 (2)	3,2
	40°C/75% RH	3	97,0	-	71 (5)	74 (5)	77 (4)	79 (4)	3,3
		6	96,8	0,04	79 (8)	84 (8)	87 (8)	89 (7)	3,5
G2	25°C/60% RH	0	99,9	-	84 (6)	93 (3)	96 (3)	98 (3)	1,7
		3	98,3	<0,04	72 (8)	92 (2)	96 (2)	97 (3)	1,4
		6	97,9	<0,04	82 (4)	93 (2)	95 (3)	97 (2)	1,3
	40°C/75% RH	3	98,0	<0,04	77 (4)	84 (4)	88 (3)	89 (3)	1,5
		6	99,0	<0,04	80 (5)	90 (5)	93 (4)	94 (4)	1,2
	40°C/75% RH (fără absorbant)	3	97,9	0,08	79 (4)	91 (3)	96 (2)	97 (2)	1,9
		6	97,8	0,18	72 (8)	85 (2)	91 (2)	93 (3)	1,9

<sup>a</sup>Metoda de dizolvare: aparatul USP II (palette) cu 900 mL, pH 6,8 (50 mM fosfat de sodiu), 0,5% SLS, 75 rpm, 37°C

Tablete GS-7977 de 400 mg.

- 5 Formulările (tab. A și B) care conțin GS-7977 forma polimorfă 1 au fost preparate prin granulare uscată. Formulările au conținut GS-7977 (forma polimorfă 1) (33,33%), manitol (30,00%), celuloză microcristalină (29,67%), croscarmeloză sodică (5,00%), dioxid de siliciu coloidal (0,50%) și stearat de magneziu (1,50%), astfel cum este descris în tab. 2.

Compoziții ale tabletelor GS-7977, forma polimorfă 1 de 400 mg

10

Tabelul 2

	% m/m al tabletei de 400 mg	
	Tableta A	Tableta B
<b>Componente intragranulare</b>		
GS-7977 (forma 1)	33,33	33,33
Manitol	30,0	30,0
Croscarmeloză sodică	3,0	3,0
Lac de <a href="#">aluminu</a> FD&C roșu nr. 40	--	0,27
Lac de <a href="#">aluminu</a> FD&C albastru nr. 2	--	0,10
Dioxid de siliciu coloidal	0,25	0,25
Stearat de magneziu	0,50	0,5
<b>Componente extragranulare</b>		
Celuloză microcristalină	29,67	29,12
Croscarmeloză sodică	2,00	2,00
Lac de <a href="#">aluminu</a> FD&C roșu nr. 40	--	0,13
Lac de <a href="#">aluminu</a> FD&C albastru nr. 2	--	0,05
Dioxid de siliciu coloidal	0,25	0,25

Stearat de magneziu	1,00	1,00
Total	100,00	100,00
Agent de acoperire	3,00	--

Tabletele care conțin aproximativ 400 mg de GS-7977 (forma 1) per tabletă și un înveliș pelicular purpuriu Opadry II (tableta A din tab. 2) au fost preparate după cum urmează.

5 (1) O compoziție care conține GS-7977 (forma 1) și excipienți intragranulari (manitol, croscarmeloză sodică și dioxid de siliciu coloidal) a fost cernută printr-o sită cu 20 de ochiuri, s-a adăugat într-un malaxor (malaxor în formă de V) și s-a amestecat timp de aproximativ 10...15 min pentru a obține un amestec inițial. Separat, stearatul de magneziu intragranular s-a trecut printr-o sită cu 20 de ochiuri și s-a amestecat cu o parte din amestecul inițial, s-a adăugat în malaxor și s-a amestecat timp de aproximativ 5 min pentru a obține un amestec intragranular.

10 (2) Separat, excipienții extragranulari - celuloza microcristalină, croscarmeloză sodică și dioxidul de siliciu coloidal, s-au cernut printr-o sită cu 20 de ochiuri pentru utilizarea în amestecul final (etapa (4) de mai jos).

(3) Amestecul intragranular conținând GS-7977, manitol, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu a fost trecut printr-un compactor cu role echipat cu o sită de măcinat cu 20 de ochiuri (0,84 mm) pe granulator și ambele site cu 20 și 60 de ochiuri (0,25 mm) pe separator până la atingerea granulării. Parametrii compactorului cu role au fost: viteza granulatorului variază de la aproximativ 50 până la aproximativ 90 rpm, mai precis aproximativ 70 rpm, viteza compactorului variază de la aproximativ 4 până la aproximativ 6 rpm, mai precis aproximativ 5 rpm și presiunea variază de la aproximativ 65 până la aproximativ 100 bar, mai precis de la aproximativ 75 până la aproximativ 100 bar. Au fost produse panglici cu ajutorul rolor plate direct striate. La trecerea prin compactorul cu role, materialul a fost trecut/forțat printr-o sită cu 20 de ochiuri și apoi cernut cu o sită cu 60 de ochiuri. Granulele au fost sortate în trei categorii (grosiere, acceptabile și fine) folosind partea separatoare a granulatorului uscat. Granulele „grosiere” reținute pe sita cu 20 de ochiuri (0,84 mm) pe separator au fost trecute printr-o sită rotundă Comil cu 0,055 țoli (1,4 mm). Granulele rămase pe sita cu 60 de ochiuri au fost considerate a fi granule „acceptabile”. Granulele măcinate/cernute au fost trecute la etapa de amestecare finală. Materialul care a trecut prin sita cu 60 de ochiuri a fost considerat „fin” și a fost recirculat prin compactorul cu role. Acest proces a fost repetat până când a rămas o cantitate minimă (de exemplu, mai puțin de 20%) de granule fine.

30 (4) Granulele măcinate/cernute de la etapa (3) și excipienții extragranulari cernuți (celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică și dioxid de siliciu) de la etapa (2) s-au adăugat într-un malaxor (malaxor în formă de V) și s-au amestecat timp de aproximativ 15 min. Separat, stearat de magneziu s-a trecut printr-o sită cu 20 de ochiuri. Stearatul de magneziu s-a adăugat în malaxor și s-a amestecat timp de aproximativ 5 min pentru a obține un amestec de pulbere final conținând 33,33% m/m de GS-7977. Probe de uniformitate a amestecului au fost luate înainte de scoaterea amestecului din malaxor.

35 (5) Amestecul final a fost comprimat în tablete utilizând o presă pentru tablete (de exemplu, Glob Pharma Mini Press) pentru a obține 1200 mg de tablete neacoperite conținând circa 400 mg de GS-7977. După cum este necesar, o suspensie apoasă de 15% m/m de acoperire peliculară care conține alcool polivinilic (Opadry II violet) a fost preparată și aplicată pentru a obține un adaos la greutate predeterminat de 3% (interval: 2...4%). Suspensia de acoperire a fost pulverizată la 300 g/min/4 pulverizatoare (interval: 200...400 g/min/4 pulverizatoare) la o viteză a cuvei predeterminată de 5 rpm (interval: 4...8 rpm) și o temperatură de evacuare de  $46 \pm 5^{\circ}\text{C}$ .  
45 Tabletele GS-7977 au fost ambalate câte 30 tablete și 1 gram de absorbant de umiditate într-un flacon.

Tabletele neacoperite conținând 400 mg de GS-7977 (forma 1) au fost preparate într-un mod similar utilizând lac albastru și roșu în amestec (tableta B din tab. 2).

50 O altă formulare (tableta C) a fost preparată conținând GS-7977 forma polimorfă 6 (33,33%), manitol (30,00%), celuloză microcristalină (29,67%), croscarmeloză sodică (5,00%), dioxid de siliciu coloidal (0,50%) și stearat de magneziu (1,50%), astfel cum este descris în tab. 3. Deși un grad de umiditate scăzut al celulozei microcristaline (PH 112) a fost utilizat în forma 1 a formulării pentru a îmbunătăți stabilitatea formei 1 GS-7977, gradul celulozei microcristaline a fost schimbat la PH 102 pentru formularea tabletei C datorită naturii nehidroscopice a formei 6. În plus, încorporarea unei proporții mai mari a excipienților în compoziția intragranulară a scăzut potențialul de segregare a pulberii și variabilitatea în amestec și a îmbunătățit uniformitatea conținutului tabletei pentru formularea tabletei C.

Compoziția tabletelor GS-7977, forma polimorfă 6 de 400 mg

Tabelul 3

	Tableta C	
	% m/m	tabletă/ mg
<b>Componente intragranulare</b>		
GS-7977 (Forma 6)	33,33	400,0
Manitol	30,00	360,0
Celuloză microcristalină	24,67	296,0
Croscarmeloză sodică	2,50	30,0
Dioxid de siliciu coloidal	0,45	5,4
Stearat de magneziu	0,75	9,0
<b>Componente extragranulare</b>		
Celuloză microcristalină	5,00	60,0
Croscarmeloză sodică	2,50	30,0
Dioxid de siliciu coloidal	0,05	0,6
Stearat de magneziu	0,75	9,0
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>1200</b>
Agent de acoperire	3,0	36,0

- 5 Formularea tabletei C a fost preparată prin amestecarea componentelor intragranulare enumerate în Tabelul 3, altele decât stearat de magneziu (adică, GS-7977, celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică și dioxid de siliciu coloidal) într-un malaxor. Amestecul a fost măcinat, amestecat cu stearat de magneziu intragranular și granulat uscat utilizând un tren și o moară de compactare cu role. Panglicile obținute au fost măcinate printr-o
- 10 sită de măcinare și apoi amestecate cu excipienții extragranulari (celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu) pentru a se obține un amestec pulverulent care conține 33,33% m/m de GS-7977. Amestecul pulverulent a fost comprimat la o masă predeterminată a tabletei de 1200 mg, fiecare tabletă conținând circa 400 mg de GS-7977. O suspensie apoasă pentru procesul de acoperire cu peliculă a fost preparată și
- 15 aplicată pentru a obține un adaos la greutate predeterminat de 3%.

Conținutul umidității a fost testat pentru tabletele A-C, iar stabilitatea tabletei (30 tablete/flacon cu 1 g de absorbant de umiditate Tri-sorb® într-un flacon din PEID 60 cc) a fost testată pentru tabletele B și C, ale cărei rezultate sunt prezentate în tab. 4.

- 20 Datele privind umiditatea și stabilitatea pentru tabletele GS-7977 de 400 mg

Tabelul 4

	Tableta A			Tableta B			Tableta C
	Umiditatea (% m/m)	Analiza HPLC		Umiditatea (% m/m)	Analiza HPLC		Analiza HPLC
		% GS-7977	% impurități		% GS-7977	% impurități	
Inițial	1,8	100	0,05	1,5	99,5	0,05	101,7
<b>40°C/75%RH</b>							
1 lună	1,4	102,4	0,04	1,5	101,7	0,05	101,1
2 luni	1,5	101,5	0,04	1,7	101,1	0,04	100,9

Rezultatele din tab. 4 arată că exemplele compozițiilor de tablete exemplare descrise aici prezintă stabilitate atât la umiditate, cât și la dezintegrare.

- 25 Profilul de dizolvare (75 RPM, Aparat II (Paddle), tampon fosfat pH 6,8 900 mL) a tabletelor, având formularea tabletei B, a fost testat inițial și după depozitarea la 40°C și umiditatea relativă de 75%. Rezultatele sunt prezentate în tab. 5.

Datele privind dizolvarea pentru compoziția tabletei B GS-7977, (forma 1) de 400 mg

Tabelul 5

	Dizolvarea medie ( $\pm$ DSR <sup>a</sup> )			
	15 min	30 min	45 min	60 min
Inițial	97 $\pm$ 1	102 $\pm$ 2	103 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1
40°C/75% RH				
1 lună	87 $\pm$ 3	99 $\pm$ 2	101 $\pm$ 2	100 $\pm$ 3
2 luni	96 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1	102 $\pm$ 1

<sup>a</sup>DSR = Deviația standard relativă

Sinerгия antivirală *in vitro* pentru combinația de GS-977 și ribavirină.

5 Efectul antiviral al GS-7977 în combinație cu ribavirina a fost evaluat utilizând repliconul genotipului 1aVHC (Robinson et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2010, nr. 54 (8), p. 3099-3106). Celulele au fost cultivate în mediul de cultură celulară conținând Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) cu Gibco® GlutaMAX suplimentat cu 10% HyClone FBS, 100 unități/mL penicilină, 100  $\mu$ g/mL streptomycină și 0,1 mM aminoacizi non-esențiali. Celulele repliconului au fost menținute în 0,5 mg/mL de Geneticin®. Celulele au fost reînsămânțate la  
10 fiecare 3...4 zile înainte de a atinge confluența. Toți compușii au fost furnizați în 100% DMSO și diluții seriale de compuși au fost efectuate în 100% DMSO. La fiecare godeu al unei plăci cu 384 de godeuri s-au adăugat 90  $\mu$ L de mediu de cultură celulară (fără Geneticin®) care conține 2000 de celule replicon VHC suspendate și 0,4  $\mu$ L de soluție de compus. Concentrația DMSO a godeurilor analitice finale a fost de 0,44%. Plăcile au fost incubate timp de 3 zile la 37°C cu 5%  
15 CO<sub>2</sub> și umiditatea de 85%.

Pentru analiza CC<sub>50</sub>, mediile din placa cu 384 de godeuri au fost aspirate și godeurile au fost spălate de patru ori cu 100  $\mu$ L 1 x PBS fiecare. Un volum de 50  $\mu$ L de o soluție conținând 400 nM calceină AM în 1 X PBS s-a adăugat la fiecare godeu și placa a fost incubată timp de 30 min la temperatura camerei înainte de măsurarea semnalului de fluorescență (excitație 490 nm, emisie 520 nm).  
20

Analizele EC<sub>50</sub> s-au efectuat în aceleași godeuri ca și analizele CC<sub>50</sub>. Soluția calceină-PBS a fost aspirată și un volum de 20  $\mu$ L de soluție tampon de luciferază Dual-Glo® s-a adăugat în fiecare godeu. Placa s-a incubat timp de 10 min la temperatura camerei și un volum de 20  $\mu$ L de o soluție care conține un amestec de 1:100 substrat Dual-Glo® Stop & Glo® și tampon Dual-Glo® Stop & Glo® s-a adăugat la fiecare godeu. Placa a fost incubată la temperatura camerei timp de 10 min înainte de măsurarea semnalului de luminescență.  
25

Datele experimentale ale studiului combinat au fost analizate pentru sinergia a doi compuși folosind programul MacSynergy II elaborat de Prichard și Shipman (Prichard et al., MacSynergy™ II, Version 1.0, University of Michigan, Ann Arbor, 1993. Definițiile sinergiei a doi compuși sunt prezentate în tab. 6.  
30

Definițiile sinergiei a doi compuși

Tabelul 6

Volumul sinergiei/antagonismului (nM2%)	Interacțiunea
>100	Sinerгия puternică
>50 și $\leq$ 100	Sinerгия moderată
> 25 și $\leq$ 50	Sinerгия minoră
$\leq$ 25 și > -25	Aditivă
$\leq$ -25 și > -50	Antagonism minor
$\leq$ -50 și > -100	Antagonism moderat
$\leq$ -100	Antagonism puternic

GS-7977 în combinație cu ribavirina a demonstrat un volum de sinergie de 35,3  $\pm$  3,2 nM<sup>2</sup>% indicând o interacțiune sinergică. Un studiu al citotoxicității, analizând efectul combinat al GS-7977 și ribavirinei, a arătat viabilitate celulară mai mare de 85% la cele mai mari concentrații de medicamente combinate (320 nM GS-7977, 1600 nM ribavirină, 14,0  $\pm$  4,4% inhibiție asupra creșterii celulelor) (Hebner et al. 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 1875, Nov. 12, 2012). Aceste constatări susțin potențialul GS-7977 administrat în combinație cu ribavirina pentru a atinge supresia virală sporită comparativ cu monoterapia cu GS-7977 sau ribavirină.  
40

Sensibilitatea *in vitro* a mutațiilor S282T la GS-7977, ribavirină și combinația de GS-7977 și ribavirină.

Studiile *in vitro* au arătat că S282T este mutația primară selectată prin GS-7977 în celulele replicon ale genotipului 1a, 1b și 2a VHC (Lam et al. J. Virology, 2011, nr. 85(23), p. 12334-12342); (Lam et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2012, nr. 56(6), p. 3359-3368). Mutații S282T în NS5B au fost create prin mutageneza site-specifică în repliconii subgenomici 1a-H77, 1b con-1 și 2a JFH1. Repliconi himerici pe baza 1b con-1 conținând 2b, 3a, 4a, 5a sau 6a NS5B au fost, de asemenea, elaborați pentru a găzdui mutația S282T (Wong et al. Virology, 2012, nr. 429, p. 57-62). Capacitățile de replicare și sensibilitățile la medicamente ale S282T la GS-7977 și ribavirină au fost determinate în analizele repliconilor tranzitorii. Sensibilitățile S282T și NS5B de tip sălbatic (TS) la GS-7977 și ribavirină au fost studiate în continuare prin pasajul amestecului de 50% S282T și 50% TS în GT2a în prezența GS-7977 și ribavirinei individual și în combinație. Procentajele relative de mutant și TS au fost evaluate prin secvențiere adâncă.

Introducerea mutației NS5B S282T în repliconii 1b, 1a, 2a, 2b, 3a, 4a și 5a VHC a dus la reducerea sensibilității la GS-7977 pentru toate cele șapte genotipuri, producând o creștere de 2 până la 16 ori a valorilor EC<sub>50</sub> față de tipul sălbatic din genotipurile corespunzătoare. Surprinzător, repliconii S282T au fost de 3 până la 10 de ori mai sensibili la tratamentul cu ribavirină decât tipul lor sălbatic corespunzător pentru aceste șapte genotipuri. Valorile EC<sub>50</sub> nu au fost calculate pentru mutații S282T în genotipul 6a din cauza raporturilor semnal-zgomot scăzute; mutantul în genotipul 6a nu s-a replicat suficient pentru a obține date de sensibilitate la medicamente. Rezultatele acestor studii sunt prezentate în tab. 7, de mai jos, și în fig. 2.

Activitatea antivirală a GS-7977 și ribavirinei împotriva mutațiilor S282T în repliconii genotipurilor 1...6

Tabelul 7

Genotipul	GS-7977			Ribavirina		
	EC <sub>50</sub> nM <sup>a</sup>		Modificarea conformației <sup>b</sup>	EC <sub>50</sub> nM <sup>a</sup>		Modificarea conformației <sup>b</sup>
	TS	S282T		TS	S282T	
1b	21,5	189,2	8,8	6,6	1,6	0,2
1a	25,1	253,1	10,1	21,0	5,0	0,2
2a	146,8	346,1	2,4	8,3	0,6	0,1
2b <sup>c</sup>	13,3	215,6	16,2	2,6	0,6	0,2
3a <sup>c</sup>	33,9	117,1	3,5	6,7	1,0	0,2
4a <sup>c</sup>	35,8	217,5	6,1	6,2	0,6	0,1
5a <sup>c</sup>	9,91	142,2	14,35	1,9	0,6	0,3
6a <sup>c</sup>	39,8	n/a <sup>d</sup>	-	5,3	n/a <sup>d</sup>	-

<sup>a</sup> EC<sub>50</sub> indică media a 2 sau mai multe experimente independente.

<sup>b</sup> Modificarea conformației de la tipul sălbatic corespunzător.

<sup>c</sup> Acești repliconi himerici transportă NS5B de la genotipurile 2b, 3a, 4a; cu toate acestea, secvența NS5A în toți acești repliconi himerici este derivată din genotipul 1b.

<sup>d</sup> EC<sub>50</sub> nu a fost determinată din cauza raportului semnal-zgomot scăzut.

25

Un studiu al pasajului de lungă durată în repliconii 2a GT a arătat că GS-7977 singur a prezentat o mai mare inhibare a TS decât S282T, obținându-se într-o populație care a fost de 92% S282T mutant peste cincisprezece zile. Ribavirina singură a suprimat S282T mai mult decât TS, obținându-se populație care a fost de 96% TS după cincisprezece zile. Combinația de GS-7977 și ribavirină, de asemenea, a inhibat preferențial S282T peste TS, obținându-se populație care a fost de 91% TS după treizeci de zile de tratament. Rezultatele studiului pasajului sunt prezentate în fig. 3. A se vedea, de asemenea (Han et al., 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 1078, Nov. 11. 2012).

30

Astfel, în timp ce repliconul S282T s-a dovedit a conferi o sensibilitate scăzută la GS-7977 *in vitro*, repliconul mutant a demonstrat o sensibilitate crescută la ribavirină comparativ cu tipul sălbatic, sugerând că tratamentul HCC cu combinația de GS-7977 și ribavirină poate rezulta în izbucniri virale reduse și incidența rezistenței, comparativ cu monoterapia cu GS-7977.

5 Hipersensibilitatea mutațiilor S282T la ribavirină poate oferi un avantaj suplimentar pentru tratamentul combinat incluzând GS-7977 și ribavirină, în ceea ce privește prevenirea sau întârzierea emergenței mutațiilor S282T.

Cuantificarea ARN VHC în studii clinice umane.

10 Analiza cantitativă a ARN VHC pentru studiile clinice a fost realizată utilizând testul Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® HCV TaqMan® utilizând un sistem standardizat, automat de extracție a ARN și controale și calibratoare standardizate. LDD stabilită a analizei a fost de 15 UI/mL (definit printr-o rată de succes de 95% cu Standardele OMS). Nivelul ARN VHC a fost măsurat utilizând probe de ser.

15 Sursa US 2010/0226885 (A1) 2010-09-09 dezvăluie, de asemenea, o metodă de măsurare dacă un pacient a atins o stare negativă a VHC folosind RT-PCR pentru a măsura nivelul ARN VHC.

Scheme de tratament – Studiile clinice P7977-0221 și PROTON.

20 Un studiu pe 3 grupe de faza 2a, controlat cu placebo (P7977-0221) a evaluat tratamentul cu GS-7977 (100 mg, 200 mg sau 400 mg QD) în combinație cu peginterferon și ribavirină a subiecților netratați anterior cu VHC GT1 timp de 4 săptămâni, urmate de până la 44 săptămâni suplimentare de tratament cu SOC cu peginterferon și ribavirină. RVR crescut (88...94%) a fost observat pentru toate cele trei grupuri de tratament GS-7977. După întreruperea GS-7977, durabilitatea răspunsului antiviral (RVS-12 și SVR-24) a fost mai mare în grupul de tratament cu 400 mg (86,7% și 80,0%, respectiv). Ratele de SVR-12 și SVR-24 au fost de 72,2% și 83,3%,

25 respectiv, pentru pacienții care au primit o schemă de tratament de 200 mg GS-7977, iar majoritatea pacienților tratați cu GS-7977 care nu au reușit să atingă RVS au primit o doză QD de 100 mg de GS-7977.

30 Studiul PROTON de faza 2b a evaluat tratamentul cu o combinație de GS-7977, peginterferon și ribavirină în doze zilnice de 200 mg și 400 mg de GS-7977 timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă suplimentară de până la 36 săptămâni de tratament cu SOC cu peginterferon și ribavirină. Un număr mai mare de subiecți au prezentat semne de infecție virală după întreruperea nivelului de dozare de 200 mg de GS-7977, dar continuând să primească

35 tratament cu peginterferon/ribavirină, comparativ cu cei, care nu au prezentat semne de infecție virală virale după întreruperea nivelului de dozare de 400 mg de GS-7977, dar continuând tratamentul cu peginterferon/ribavirină.

Studiile anterioare indică eficacitate sporită pentru un nivel al dozei zilnice de 400 mg de GS-7977, comparativ cu un nivel al dozei zilnice de 200 mg.

Scheme de tratament – Studiul clinic ELECTRON.

40 Studiul clinic ELECTRON de faza 2a în curs de desfășurare a evaluat doza zilnică de 400 mg de GS-7977 timp de 8 sau 12 săptămâni în combinație cu sau fără ribavirină și/sau peginterferon la subiecții cu infecție cronică VHC GT1, GT2 sau GT3. Datele preliminare demonstrează 100% RVS-12 pentru pacienții netratați anterior cu VHC GT2 sau GT3 tratați cu o combinație de GS-7977 și ribavirină, indiferent de prezența peginterferonului, precum și 84% RV-12 pentru

45 pacienții netratați anterior cu VHC GT1 care primesc tratament combinat cu GS-7977 și ribavirină. În comparație, doar 60% dintre pacienții netratați anterior cu VHC GT2/GT3 care au primit monoterapie GS-7977 au atins RVS-12.

50 Partea 1 a studiului ELECTRON a evaluat schemele de 12 săptămâni de 400 mg QD de GS-7977 în combinație cu ribavirina (RBV) (1000/1200 mg per greutate BID) și, în brațe separate, cu durate abreviate ale peginterferonului pentru 4, 8 sau 12 săptămâni la pacienții netratați anterior cu VHC GT2 sau GT3:

Grupul 1: GS-7977 (400 mg QD) cu RBV (1000/1200 mg BID) timp de 12 săptămâni (fără peginterferon) (netratat anterior cu GT2/GT3);

55 Grupurile 2, 3, 4: GS-7977 (400 mg QD) cu RBV (1000/1200 mg BID) timp de 12 săptămâni și PEG (180 μg pe săptămână) numai 1...4 săptămâni /PEG (180 μg pe săptămână) numai 1...8 săptămâni /PEG (180 μg pe săptămână) 1...12 săptămâni (netratate anterior cu GT2/GT3).

În partea 2 a studiului ELECTRON, 30 de pacienți suplimentari au fost înrolați în scheme de explorare de monoterapie cu GS-7977 și durate abreviate de terapie totală cu combinația de GS-7977, RBV și PEG:

- Grupul 5: monoterapie cu GS-7977 (400 mg QD) timp de 12 săptămâni (netratat anterior cu GT2/GT3);
- Grupul 6: GS-7977 (400 mg QD) cu PEG (180 µg pe săptămână) și RBV (1000/1200 mg BID) timp de 8 săptămâni (netratat anterior cu GT2/GT3);
- 5 Grupul 7: GS-7977 (400 mg QD) cu RBV (1000/1200 mg BID) timp de 12 săptămâni (respondenți nuli cu GT1).  
În partea 3 a studiului ELECTRON, două scheme suplimentare fără peginterferon au fost studiate la pacienții netratați anterior cu VHC GT1 și pacienții cu VHC GT2 sau VHC GT3 care au testat tratamentul:
- 10 Grupul 8: GS-7977 (400 mg QD) cu RBV (1000/1200 mg BID) timp de 12 săptămâni (netratat anterior cu GT1);  
Grupul 9: GS-7977 (400 mg QD) cu RBV (1000/1200 mg BID) timp de 12 săptămâni (cu GT2/GT3 care a testat tratamentul).  
În partea a 4 a studiului ELECTRON, două scheme suplimentare fără peginterferon s-au adăugat:
- 15 Grupul 10: GS-7977 (400 mg QD) cu RBV (1000/1200 mg BID) timp de 8 săptămâni (netratat anterior cu GT2/GT3);  
Grupul 11: GS-7977 (400 mg QD) cu RBV (800 mg BID) timp de 12 săptămâni (netratat anterior cu GT2/GT3).
- 20 Respondenții nuli au fost definiți ca pacienți cu  $< 2 \log_{10}$  UI/mL scădere față de valoarea inițială a ARN VHC după cel puțin 12 săptămâni de tratament cu peginterferon și ribavirină.  
Pacienții care au testat tratamentul au fost definiți ca cei care au avut oricare dintre următoarele răspunsuri după cel puțin 12 săptămâni de tratament cu peginterferon și ribavirină:
- 25 (1)  $< 2 \log_{10}$  UI/mL scădere față de valoarea inițială a ARN VHC, (2)  $\geq \log_{10}$  UI/mL reducere a ARN VHC, dar ARN VHC  $>$  limită de cuantificare („LDC”) la sfârșitul tratamentului și (3) ARN VHC  $<$  LDC la sfârșitul tratamentului, dar ARN VHC  $>$  LDC ulterioară (recădere).  
Rezultatele preliminare ale studiului ELECTRON sunt prezentate mai jos.  
Populația de pacienți și datele demografice pentru grupurile 1...9 ELECTRON sunt rezumate în tab. 8A și 8B de mai jos.
- 30 Datele demografice ale pacienților din studiul ELECTRON (grupurile 1...5)

Tabelul 8A

	GS-7977 RBV fără PEG	GS-7977 RBV 4 săpt. PEG	GS-7977 RBV 8 săpt. PEG	GS-7977 RBV 12 săpt. PEG	GS-7977 fără RBV fără PEG
	Netratați anterior cu GT2/GT3				
	(grupul 1)	(grupurile 2, 3, 4)		(grupul 5)	
Număr (N)	10	9	10	11	10
Sex masculin (n, %)	8 (80)	5 (56)	5 (50)	9 (82)	4 (40)
Rasă (Caucasiană, %)	7 (70)	4 (44)	8 (80)	8 (73)	7 (70)
Vârstă (medie, interval)	47 (35-53)	47 (29-66)	49 (29-66)	46 (22-57)	43 (22-57)
IMC (mediu, interval) (kg/m <sup>2</sup> )	28 (23,7-35,7)	26 (21,3-32,2)	25 (18,1-32,5)	24 (20,8-28,4)	26 (18,2-39,4)
RNA VHC (mediu, DS) (log <sub>10</sub> IU/mL)	6,7 (0,42)	6,6 (0,52)	6,4 (0,57)	6,3 (0,76)	5,7 (0,89)
RNA VHC (median, interval)	6,7 (6,6-7,3)	6,6 (5,8-7,3)	6,4 (5,1-7,0)	6,4 (5,2-7,1)	5,7 (4,6-7,3)
VHC GT-2:GT-3	4:6	3:6	4:6	4:7	3:7
IL28B CC/CT/TT	5/4/1	4/4/1	4/4/2	4/5/2	2/6/2
IL28B CC (n, %)	5 (50)	4 (44)	4 (40)	4 (36)	2 (20)



Datele demografice ale pacienților din studiul ELECTRON (Grupurile 6...9)

Tabelul 8B

	GS-7977 RBV PEG 8 săpt.	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt.	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt.	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt.
	GT2/GT3 Netratați anterior	GT1 Nul	GT1 Netratați anterior	GT2/GT3 Care au testat tratamentul
	(grupul 6)	(grupul 7)	(grupul 8)	(grupul 9)
Număr (N)	10	10	25	25
Sex masculin (n, %)	50	70	60	76
Rasă (Caucasiană, %)	70	90	80	68
IMC (mediu, interval)	24,8 (21-34,9)	28,1 (19,5-35,7)	25,6 (19,3-37,6)	26,8 (19,2-40,0)
RNA VHC (mediu, DS) (log <sub>10</sub> IU/mL)	6,1 (4,3-7,3)	6,8 (5,6-7,5)	6,1 (4,4-7,2)	6,5 (4,8-7,7)
GT 1a (%)	n/a	90	88	n/a
GT 3 (%)	100	n/a	n/a	76
IL28B CC/CT/TT	3/6/1	2/5/3	11/12/2	11/12/2
IL28B CC (n, %)	3 (30)	2 (20)	11 (44)	11 (44)

- 5 Un rezumat al rezultatelor studiului pentru grupurile 1...5 de pacienți cu VHC GT2/GT3 netratați anterior legate de procentajul pacienților care au o valoare a ARN-VHC sub limita de detecție (LDD) este prezentat în tab. 9.

Rezultatele studiului ELECTRON pentru pacienții din grupurile 1...5

Tabelul 9

Timpul (săpt.)	GS-7977 RBV fără PEG (grupul 1)		GS-7977 RBV 4 săpt. PEG (grupurile 2, 3, 4)				GS-7977 RBV 8 săpt. PEG <sup>a</sup> (grupul 5)		GS-7977 RBV 12 săpt. PEG <sup>a</sup> (grupul 5)	
	n/N	% <LDD	n/N	% <LDD	n/N	% <LDD	n/N	% <LDD	n/N	% <LDD
	0	0/10	0	0/9	0	0/10	0	0/11	0	10/0
4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
RVS-4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
RVS-8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
RVS-12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
RVS-24	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60

10

- Din tab. 9 se poate observa că toți pacienții netratați anterior cu GT2 VHC și GT3 tratați cu GS-7977 și RBV timp de 12 săptămâni (grupurile 1...4) nu au avut nici o valoare detectabilă a ARN-VHC în timpul întregii perioade de tratament (cu sau fără PEG). Toți acești pacienți tratați cu o combinație de GS-7977 și RBV (cu sau fără PEG) nu au avut nici o valoare detectabilă a ARN-VHC la 12 săptămâni și la 24 săptămâni după încetarea tratamentului.

15

Tab. 9 arată de asemenea că toți pacienții cu VHC GT2/GT3 netratați anterior care au primit 12 săptămâni de monoterapie cu GS-7977 (400 mg QD) (grupul 5) nu au avut nici o valoare

detectabilă a ARN-VHC în timpul întregii perioade de tratament. Cu toate acestea, doar 60% dintre pacienții care au primit monoterapie cu GS-7977 au atins RVS-12 și RVS-24.

5 Comparand grupul 1 (GS-7977 + RBV) cu Grupul 5 (monoterapie cu GS-7977), combinația de GS-7977 și ribavirină pare să furnizeze o creștere sinergică a ratelor de RVS-4, RVS-8, RVS-12 și RVS-24, deoarece ribavirina a fost raportată de a avea puțin sau niciun efect asupra nivelului de ARN VHC.

10 Tab. 10 prezintă valorile medii ale ARN VHC ( $\log_{10}$  UI/mL) pentru pacienții cu VHC GT2/GT3 netratați anterior (N = 10) pentru timpul de tratament (12 săptămâni) de până la 12 săptămâni după tratament (S24) comparativ cu pacienții care au primit o combinație de 400 mg QD de GS-7977 și 1000/1200 mg BID (în funcție de greutate) de RBV (grupul 1). Tab. 10 prezintă, de asemenea, valorile medii ale ARN VHC ( $\log_{10}$  UI/mL) pentru pacienții cu VHC GT2/GT3 netratați anterior (N = 10) pentru timpul de tratament (12 săptămâni) comparativ cu pacienții care au primit o schemă de 12 săptămâni de 400 mg QD de GS-7977 singur (grupul 5). Termenii „Z1 (6 ore)” și „Z1(12 ore)” se referă la măsurătorile înregistrate efectuate la 6 ore și 15 12 ore, respectiv, în prima zi după prima dozare. Datele prezentate în tab. 10 sunt, de asemenea, ilustrate în fig. 1.

Valorile ARN VHC ( $\log_{10}$ UI/mL) pentru grupurile 1 și 5 din studiul ELECTRON

Tabelul 10

Timpul	ARN VHC ( $\log_{10}$ UI/mL)	
	GS-7977 RBV (grupul 1)	GS-7977 fără RBV (grupul 5)
T=0 <sup>a</sup>	6,79	6,08
Z1	6,67	5,74
Z1 (6 ore) <sup>b</sup>	6,65	5,63
Z1 (12 ore) <sup>c</sup>	5,86	4,98
Z2	4,50	3,75
Z3	3,41	2,62
S1	2,16	1,56
S2	1,36	1,22
S3	1,18	1,15
S4	1,15	1,15
S5	1,15	1,15
S6	1,15	1,15
S7	1,15	1,15
S8	1,15	1,15
S9	1,15	1,15
S10	1,15	1,15
S11	1,15	1,15
S12	1,15	1,15
S14	1,15	1,66
S16	1,15	2,95
S20	1,15	3,12
S24	1,15	3,17

<sup>a</sup> Valorile screening-ului inițial pentru pacienți.  
<sup>b</sup> Rezultatele zilei 1 la 6 ore după dozare.  
<sup>c</sup> Rezultatele zilei 1 la 12 ore după dozare.

20

25 Datele din tab. 10 și fig. 1 arată clar că tratamentul pacienților netratați anterior cu VHC GT2/GT3 cu o combinație de GS-7977 și RBV (în cantitățile menționate mai sus) rezultă în nivele medii de ARN-VHC sub limita de detecție în timpul săptămânilor 4...12 ale perioadei de tratament, precum și RVS-12. Aceste date, de asemenea, arată că valoarea medie a ARN VHC este sub limita de detecție în timpul săptămânilor 3...12 ale perioadei de tratament pentru pacienții care au primit monoterapie cu GS-7977. Cu toate acestea, tab. 10 și fig.1 ilustrează, de asemenea, că pacienții care au primit o combinație de GS-7977 și ribavirină timp de 12 săptămâni (grupul 1) au menținut nivele medii de ARN VHC mai scăzute timp de 12 săptămâni

de la încetarea tratamentului, comparativ cu pacienții care au primit monoterapie cu GS -7977 (grupul 5).

Aceste rezultate demonstrează că o combinație de GS-7977 și ribavirină este avantajoasă prin faptul că pacienții pot fi tratați pentru VHC fără a primi tratament cu peginterferon și pentru a atinge o rată înaltă de RVS-12.

5

Un rezumat al rezultatelor preliminare deplin raportate ale studiului ELECTRON pentru toate cele nouă grupe de pacienți legate de procentajul pacienților care au o valoare a ARN-VHC sub limita de detecție (LDD) este prezentat în tab. 11.

Rezultatele studiului ELECTRON pentru pacienții din grupurile 1...9

10

Tabelul 11

Timpul (săpt.)	Pacienți netratați anterior cu genotipul 2/3				Respondenții nuli cu genotipul 1	Genotipul 1	Pacienți cu genotipul 2/3, care au testat tratamentul
	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 1) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 12 săpt. (grupurile 2, 3, 4) (N = 30) n (%)	GS-7977 fără RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 5) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 8 săpt. (grupul 6) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 7) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 8) (N = 25) n (%)	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 9) (N = 25) n (%)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	2 (20)	8 (27)	5 (50)	6 (60)	1 (10)	8 (32)	8 (32)
2	8 (80)	23 (77)	8 (80)	10 (100)	7 (70)	17 (68)	21 (84)
3	9 (90)	25 (83)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	22 (88)	25 (100)
4	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
8	10 (100)	30 (100)	10 (100)	N/A	10 (100)	25 (100)	25 (100)
12	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
RVS-4	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	22 (88)	19 (76)
RVS-12	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	21 (84)	17 (68)

Datele din tab. 11 demonstrează o rată de RVS-12 de 100% pentru pacienții netratați anterior cu VHC GT2/GT3 (grupurile 1...4, 6) atunci când sunt tratați cu o combinație de GS-7977 (400 mg QD) și RBV, indiferent de prezența peginterferonului. Datele din tab. 11 demonstrează, de asemenea, o rată de RVS-12 de 84% pentru pacienții cu VHC GT1 (grupul 8) tratați cu o combinație de GS-7977 și RBV în absența peginterferonului. Spre deosebire, monoterapia cu GS-7977 (grupul 5) pentru pacienții netratați anterior cu GT2/GT3 a produs o rată de RVS-12 de 60%.

15

Toți pacienții înrolați în grupul 10 (8 săptămâni de terapie combinată GS-7977 + ribavirină la subiecții netratați anterior cu GT2/GT3 VHC) au atins răspuns virusologic rapid și nu au existat întreruperi sau progrese cu privire la tratament.

20

Tratarea unui subiect infectat cu HCV prin administrarea unei cantități eficiente de GS-7977, fie singur sau în combinație cu o cantitate eficientă de RBV, înseamnă că efectele secundare asociate în mod normal cu peginterferon pot fi evitate. Tab. 12 prezintă reacțiile adverse raportate la cel puțin 15% dintre subiecții din oricare grup de tratament pentru grupurile 1...9, provenite din studiul ELECTRON.

25

Reacțiile adverse raportate la cel puțin 15% dintre subiecții din oricare grup de tratament pentru grupurile 1...9, provenite din studiul ELECTRON

Tabelul 12

Reacții adverse	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. N = 70 (grupurile 1, 7, 8, 9)	GS-7977 PEG RBV 12 săpt. N = 30 (grupurile 2, 3, 4)	GS-7977 fără RBV fără PEG 12 săpt. N = 10 (grupul 5)	GS-7977 RBV PEG 8 săpt. N = 10 (grupul 6)
≥1 AE: n (%)	69 (99)	30 (100)	10 (100)	10 (100)

# MD 4430 B1 2016.08.31

36

Tulburări ale sistemului sangvin și limfatic	10 (14)	10 (33)	0	3 (30)
Anemie	3 (4)	5 (17)	0	3 (30)
Tulburări gastrointestinale	32 (46)	17 (57)	8 (80)	7 (70)
Greață	18 (26)	9 (30)	3 (30)	2 (20)
Diaree	10 (14)	4 (13)	0	3 (30)
Durere abdominală	1 (1)	1 (3)	0	2 (20)
Flatulență	1 (1)	0	0	2 (20)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	43 (61)	22 (73)	8 (80)	10 (100)
Oboseală	27 (39)	11 (37)	3 (30)	7 (70)
Iritabilitate	8 (11)	5 (17)	1 (10)	2 (20)
Pirexie	1 (1)	4 (13)	0	5 (50)
Durere	1 (1)	2 (7)	0	2 (20)
Frisoane	0	2 (7)	0	2 (20)
Eritem la locul de injectare	0	1 (3)	0	2 (20)
Durere axilară	0	0	2 (20)	0
Infecții și infestări	33 (47)	12 (40)	5 (50)	6 (60)
Infecție a căilor respiratorii superioare	11 (16)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
Tulburări metabolice și de nutriție	5 (7)	11 (37)	0	50 (50)
Scăderea apetitului	4 (6)	5 (17)	0	50 (50)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	23 (33)	19 (63)	2 (20)	7 (70)
Mialgie	10 (14)	9 (30)	1 (10)	4 (40)
Durere de spate	3 (4)	4 (13)	1 (10)	2 (20)
Artralgie	4 (6)	5 (17)	0	1 (10)
Tulburări ale sistemului nervos	40 (57)	26 (87)	9 (90)	7 (70)
Cefalee	28 (40)	24 (80)	8 (80)	6 (60)
Amețeală	7 (10)	9 (30)	2 (20)	1 (10)
Amețeală posturală	0	0	0	2 (20)
Tulburări psihice	26 (37)	23 (77)	6 (60)	5 (50)
Insomnie	15 (21)	16 (53)	6 (60)	1 (10)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	18 (26)	15 (50)	3 (30)	5 (50)
Durere bucofaringiană	5 (7)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
Dispnee	2 (3)	5 (17)	0	1 (10)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	31 (44)	25 (83)	3 (30)	8 (80)
Erupție cutanată	16 (23)	9 (30)	1 (10)	5 (50)

Prurit	4 (6)	8 (27)	0	2 (20)
Piele uscată	7 (10)	5 (17)	0	2 (20)
Alopecie	0	5 (17)	0	1 (10)

5 Datele din tab. 12 arată că rate de incidență mai mici (%) s-au raportat pentru o serie de tipuri de reacții adverse pentru schemele de tratament care implică o combinație de GS-7977 și ribavirină (grupurile 1, 7, 8, 9), comparativ cu schemele de tratament care includ, de asemenea, peginterferon (grupurile 2, 3, 4). De exemplu, rate reduse ale următoarelor reacții adverse au fost raportate pentru schemele de tratament fără interferon care combină GS-7977 și ribavirina: tulburări hematologice și limfatice (inclusiv anemie); durere și frisoane; tulburări metabolice și de nutriție (inclusiv scăderea apetitului alimentar); tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (inclusiv mialgie, durere de spate și artralgie); tulburări ale sistemului nervos (inclusiv dureri de cap și amețeli); tulburări psihice (inclusiv insomnie); tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (inclusiv dispnee) și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (inclusiv prurit, piele uscată și alopecie).

10 Datele din tab. 13 relevă frecvențe reduse ale anomaliilor hematologice de gradul 3 și gradul 4 pentru grupurile 1,5, 7, 8 și 9 fără interferon, comparativ cu grupurile 2, 3, 4 și 6 care au primit scheme de tratament care includ peginterferon.

15 Anomaliile hematologice de gradul 3/4 raportate pentru Grupurile 1-9 din studiul ELECTRON

Tabelul 13

Devieri de laborator	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 1) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 12 săpt. (grupurile 2, 3, 4) (N = 30) n (%)	GS-7977 fără RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 5) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 8 săpt. (grupul 6) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 7) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 8) (N = 25) n (%)	GS-7977 RBV fără PEG 12 săpt. (grupul 9) (N = 25) n (%)
<b>Alaninaminotransferaza</b>							
Gradul 3	0	1 (3)	0	0	0	1 (4)	0
<b>Hemoglobina</b>							
Gradul 3	0	1 (3)	0	1 (10)	1 (10)	0	0
<b>Limfocitele</b>							
Gradul 3	0	3 (10)	0	0	0	0	0
Gradul 4	0	0	1 (10)	0	0	1 (4)	0
<b>Neutropenia</b>							
Gradul 3	0	5 (17)	0	2 (20)	0	0	0
Gradul 4	0	5 (17)	0	0	0	0	0
<b>Leucocitele</b>							
Gradul 3	0	6 (20)	0	0	0	0	0
<b>RIN</b>							
Gradul 3	1 (10)	0	0	0	1 (10)	0	0

20 Rezultatele suplimentare, care nu sunt prezentate aici, arată o normalizare rapidă a valorilor ALT la toți pacienții din grupurile 1...5 ELECTRON în timpul perioadei de tratament (12 săptămâni) și, în măsura datelor disponibile, pentru perioadele după sfârșitul perioadei de tratament.

Rezistența GS-7977 în studii clinice umane.

25 Până în prezent, nici o afectare virală nu a fost observată în timpul tratamentului cu GS-7977, sugerând o barieră ridicată a rezistenței. În cadrul studiilor clinice umane P7977-0221, PROTON, ELECTRON (grupurile 1...9) și ATOMIC de faza 2 ale schemelor de tratament care implică GS-7977, singur sau în combinație cu ribavirină și/sau peginterferon, 53 din 621 pacienți au prezentat recidivă de infecție virală după încetarea tratamentului cu GS-7977. Secvențierea probelor recidivă de infecție virală prelevate de la grupul de populație selectat au arătat că S282T a fost detectată numai la unul dintre cei 53 de pacienți, care a prezentat GT2b și recidivă de infecție virală la 4 săptămâni după terminarea a 12 săptămâni de monoterapie cu GS-7977.

Secvențierea profundă a relevat 99% S282T la acest pacient cu GT2b la recidivare. Analiza fenotipică clonală și a populației a demonstrat că proba conținând GT2b S282T a fost de 8...13 ori mai puțin sensibilă la GS-7977, comparativ cu virusul inițial corespunzător. Pentru ceilalți 52 de pacienți care au prezentat recădere, secvențierea profundă la momentul inițial și la recădere nu a arătat S282T și nici o mutație NS5B specifică la alte reziduuri nu a fost identificată prin secvențierea profundă sau a populației ca fiind asociată cu rezistența GS-7977. A se vedea, de asemenea, (Svarovskaia et al. 63<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 753, Nov. 11. 2012).

5 Cele de mai sus ilustrează că GS-7977 are o barieră de mare rezistență. În special, mutația S282T nu a fost observată la orice pacient care a primit o schemă de tratament care combină GS-7977 și ribavirină.

10 Concordanța RVS-4 cu RVS-12 și RVS-24 pentru scheme de tratament care combină GS-7977 cu ribavirină și, opțional, peginterferon.

15 Florian ș.a. au raportat că RVS-12 și RVS-24 au fost concordante într-o bază de date mare a populației a studiilor clinice HVC, inclusiv studii care implică un tratament combinat cu peginterferon/ribavirină și scheme de tratament care combină peginterferon, ribavirină și telaprevir sau boceprevir, cu RVS-12 având o valoare predictivă pozitivă de 98% pentru RVS-24 (Florian et al. AASLD 2011, Abstract LB-28; Martinot-Peignoux et al. Hepatology. 2010, nr. 51(4), p. 1122-1126).

20 Datele VHC de la pacienții netratați anterior cu GT1, GT2 și GT3 din studiile PROTON, ELECTRON și ATOMIC de faza 2 care au primit cel puțin 12 săptămâni de tratament cu GS-7977, fie singur sau în combinație cu ribavirină și, opțional, peginterferon, au fost evaluate. Doar pacienții tratați timp de cel puțin 12 săptămâni cu 400 mg de GS-7977, care au avut date ale RVS-4 și RVS-12 sau RVS-4 și RVS-24 au fost incluși în analiză (259 din 596 de pacienți).

25 Analiza a constatat 99...100% concordanță între RVS-4 și ambele RVS-12 și RVS-24 în toate schemele pentru pacienții care au obținut RVS-4 și pentru care datele în săptămâna 12 posttratament au fost disponibile. Aceste rezultate arată că RVS-4 este foarte concordant cu RVS-12 și RVS-24 pentru pacienții cu VHC GT1, GT2 și GT3 tratați cu 400 mg de GS-7977 și ribavirină și opțional, cu peginterferon (Lawitz et al. GS-7977 Phase 2 Trials: Concordance of SVR4 with SVR12 and SVR24 in HCV Genotypes 1-3, EASL, April 18-22, 2012).

30 Cele de mai sus sugerează că datele RVS prezentate în descriere pot avea valoare predictivă pentru ratele de RVS pe termen lung, inclusiv RVS-24, RVS-36 și RVS-48.

35 Compozițiile și formele medicamentoase unificate conținând GS-7977 descrise în prezenta invenție oferă o bună stabilitate la umiditate și degradare, precum și profiluri de dizolvare și dezintegrare dorite. Ele pot fi utilizate pentru tratamentul infecției cu VHC, opțional, în combinație cu ribavirina, peginterferon sau orice alt agent antiviral.

40 În plus, datele de mai sus ilustrează faptul că GS-7977 administrat în combinație cu ribavirina (cu sau fără peginterferon) a provocat o scădere rapidă a ARN VHC și sfârșitul răspunsului la tratament (SRLT) la pacienții cu VHC GT1, GT2 și GT3. Progresul viral nu a fost observat în timpul tratamentului cu GS-7977, inclusiv atunci când a fost combinat cu ribavirină și, opțional, peginterferon. RVS-12 a fost de 100% pentru pacienții netratați anterior cu VHC GT2 și GT3 care au primit o combinație de GS-7977 și ribavirină timp de 12 săptămâni și de 84% pentru pacienții netratați anterior cu VHC GT1 care au primit o combinație de GS-7977 și ribavirină timp de 12 săptămâni, comparativ cu 60% RVS-12 pentru pacienții netratați anterior cu VHC GT2 și GT3 care au primit numai GS-7977. Având în vedere că ribavirina, singură, s-a dovedit a avea puțin sau niciun efect asupra nivelelor de ARN VHC în studiile clinice umane, datele *in vitro* și clinice de mai sus demonstrează că combinația de GS-7977 și ribavirină produce o reducere a sinergiei în nivelele de ARN VHC.

45 În plus, din studiul ELECTRON cei care au primit tratament cu GS-7977 în combinație cu ribavirina, comparativ cu tratamentul, care au primit, de asemenea, peginterferon, au raportat incidente reduse de efecte secundare, ceea ce sugerează că tratamentul fără interferon cu o combinație de GS-7977 și ribavirină poate oferi avantaje mai mari decât schemele de tratament care implică peginterferon.

50 Mai mult decât atât, rezultatele *in vitro*, care arată că repliconii VHC cu mutația S282T, care prezintă sensibilitate redusă la GS-7977 și cu sensibilitate crescută la ribavirină, sugerează că o combinație de GS-7977 și ribavirină poate oferi o schemă de tratament conducând la rate reduse ale rezistenței comparativ cu monoterapia cu GS-7977. Până în prezent, mutația S282T nu a fost observată la un pacient care a primit terapie combinată cu GS-7977 și ribavirină, în comparație cu observarea mutației la un pacient care a primit monoterapie cu GS-7977.

Capacitatea de a furniza o terapie eficientă fără peginterferon conform metodelor descrise în cele revendicate are potențialul de a îmbunătăți în mod semnificativ opțiunile terapeutice pentru persoanele cu infecția VHC.

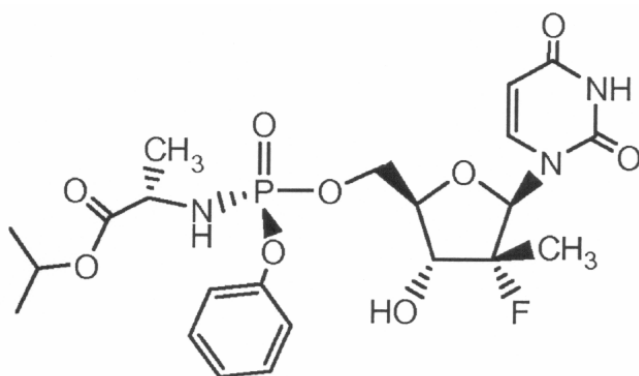
- 5 Descrierea de mai sus a prezentei invenții asigură ilustrare și descriere, dar nu intenționează să fie exhaustivă sau să limiteze invenția la cea dezvăluită. Modificări și variații sunt posibile în lumina învățăturilor de mai sus sau pot fi achiziționate de la aplicarea invenției în practică.

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. Missiha S.B. et al. Gastroenterology. 2008, nr. 134, p. 1699-1714
2. Naggie S.et.al. Hepatitis C virus directly acting antivirals: current developments with NS3/4A HCV serine protease inhibitors. J.Antimicrob. Chemother. 2010, nr. 65, p. 2063-2069
3. Manns M.P. et al. Liver Int'l. 2012, p. 27-31
4. Jacobson I.M. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. New Engl.J. Med. 2011, nr. 364, p. 2405-2416

**(57) Revendicări:**

1. Compoziție farmaceutică care conține:  
a) circa 25% până la circa 35% m/m a formei cristaline cu structura



(GS-7977); și

- b) cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, unde valorile unghiului de reflexie  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) ale formei cristaline GS-7977 determinate prin metoda XRPD sunt aproximativ: 6,1 și 12,7.
2. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** unde valorile unghiului de reflexie  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) ale formei cristaline GS-7977 determinate prin metoda XRPD sunt aproximativ: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3.
3. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic conține cel puțin un diluant, un agent de dezintegrare, un agent de alunecare și un lubrifiant.
4. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic conține un diluant selectat din grupul constând din fosfat dicalcic, celuloză, zaharuri compresibile, fosfat de calciu dibazic dihidrat, lactoză, manitol, celuloză microcristalină, amidon, fosfat de calciu tribazic și combinații ale acestora.

5. Compoziție, conform revendicării 4, **caracterizată prin aceea că** diluantul este selectat din grupul ce conține manitol, celuloză microcristalină și combinații ale acestora.

6. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic conține un dezintegrant selectat din grupul ce conține croscarmeloză sodică, crospovidonă, celuloză microcristalină, amidon de porumb modificat, povidonă, amidon pregelatinizat, amidon glicolat sodat și combinații ale acestora.

7. Compoziție, conform revendicării 6, **caracterizată prin aceea că** dezintegrantul este croscarmeloză sodică.

8. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic conține un agent de alunecare selectat din grupul ce conține dioxid de siliciu coloidal, talc, amidon, derivați ai amidonului și combinații ale acestora.

9. Compoziție, conform revendicării 8, **caracterizată prin aceea că** agentul de alunecare este dioxidul de siliciu coloidal.

10. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic conține un lubrifiant selectat din grupul ce conține stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilenglicol, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc și combinații ale acestora.

11. Compoziție, conform revendicării 10, **caracterizată prin aceea că** lubrifiantul este stearatul de magneziu.

12. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** conține suplimentar un agent de acoperire.

13. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic cuprinde:

- circa 55% m/m până la circa 65% m/m de un diluant;
- circa 2,5% m/m până la circa 7,5% m/m de un dezintegrant;
- circa 0,25% m/m până la circa 0,75% m/m de un agent de alunecare; și
- circa 1,25% m/m până la circa 1,75% m/m de un lubrifiant.

14. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic cuprinde:

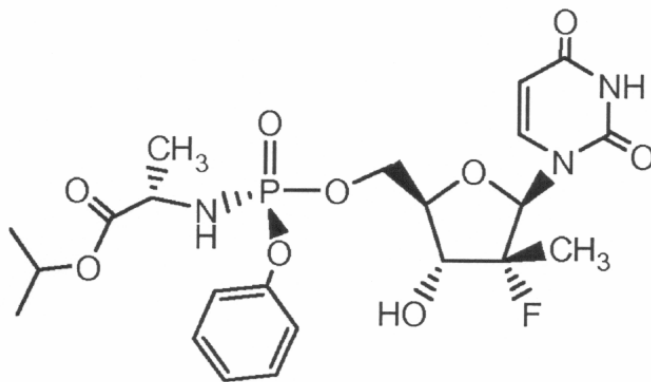
- circa 30% m/m de manitol și circa 30% m/m de celuloză microcristalină;
- circa 5% m/m de croscarmeloză sodică;
- circa 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal; și
- circa 1,5% m/m de stearat de magneziu.

15. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** compoziția conține:

- circa 33% m/m de formă cristalină GS-7977;
- circa 30% m/m de manitol și circa 30% m/m de celuloză microcristalină;
- circa 5% m/m de croscarmeloză sodică;
- circa 0,5% m/m de dioxid de siliciu coloidal; și
- circa 1,5% m/m de stearat de magneziu.

16. Doză unică de compoziție care conține:

- circa 400 mg de formă cristalină având structura



(GS-7977); și

b) cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, unde valorile unghiului de reflexie  $2\theta$  (°) ale formei cristaline GS-7977 determinate prin metoda XRPD sunt aproximativ: 6,1 și 12,7.



17. Doză unică, conform revendicării 16, **caracterizată prin aceea că** valorile unghiului de reflexie  $2\Theta$  ( $^{\circ}$ ) ale formei cristaline GS-7977 determinate prin metoda XRPD sunt aproximativ: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 și 23,3.

18. Doză unică, conform revendicării 16, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic include cel puțin un diluant, un dezintegrant, un agent de alunecare și un lubrifiant.

19. Doză unică, conform revendicării 18, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic include un diluant selectat din grupul ce conține fosfat dicalciu, celuloză, zaharuri compresibile, fosfat de calciu dibazic dihidrat, lactoză, manitol, celuloză microcristalină, amidon, fosfat de calciu tribazic și combinații ale acestora.

20. Doză unică, conform revendicării 19, **caracterizată prin aceea că** diluantul este selectat din grupul ce conține manitol, celuloză microcristalină și combinații ale acestora.

21. Doză unică, conform revendicării 18, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic include un dezintegrant selectat din grupul ce conține croscarmeloză sodică, crospovidonă, celuloză microcristalină, amidon de porumb modificat, povidonă, amidon pregelatinizat, amidon glicolat sodat și combinații ale acestora.

22. Doză unică, conform revendicării 21, **caracterizată prin aceea că** dezintegrantul este croscarmeloza sodică.

23. Doză unică, conform revendicării 18, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic include un agent de alunecare selectat din grupul ce conține dioxid de siliciu coloidal, talc, amidon, derivați ai amidonului și combinații ale acestora.

24. Doză unică, conform revendicării 23, **caracterizată prin aceea că** agentul de alunecare este dioxidul de siliciu coloidal.

25. Doză unică, conform revendicării 18, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic include un lubrifiant selectat din grupul ce conține stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilenglicol, stearil fumarat de sodiu, acid stearic, talc și combinații ale acestora.

26. Doză unică, conform revendicării 25, **caracterizată prin aceea că** lubrifiantul este stearatul de magneziu.

27. Doză unică, conform revendicării 16, **caracterizată prin aceea că** conține suplimentar un agent de acoperire.

28. Doză unică, conform revendicării 16, **caracterizată prin aceea că** cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic cuprinde:

- a) circa 660 mg până la circa 780 mg de un diluant;
- b) circa 30 mg până la circa 90 mg de un dezintegrant;
- c) circa 3 mg până la circa 9 mg de un agent de alunecare; și
- d) circa 15 mg până la circa 21 mg de un lubrifiant.

29. Doză unică, conform revendicării 16, **caracterizată prin aceea că** doza unică conține:

- a) circa 400 mg de formă cristalină GS-7977;
- b) circa 360 mg de manitol și circa 356 mg de celuloză microcristalină;
- c) circa 60 mg de croscarmeloză sodică;
- d) circa 6 mg de dioxid de siliciu coloidal; și
- e) aproximativ 18 mg de stearat de magneziu.

30. Doză unică, conform revendicării 16, **caracterizată prin aceea că** doza unică se conține într-o capsulă sau o tabletă.

31. Procedeu de preparare a compoziției pentru tabletă, care conține doza unică de compoziție conform revendicării 16, care include: amestecarea unei compoziții intragranulare și a unei compoziții extragranulare pentru a obține o compoziție amestecată; comprimarea compoziției amestecate pentru a obține compoziția tabletei și opțional acoperirea compoziției tabletei; **caracterizat prin aceea că** compoziția intragranulară conține forma cristalină GS-7977, un prim diluant intragranular, opțional un al doilea diluant intragranular, un dezintegrant intragranular, un agent de alunecare intragranular și un lubrifiant intragranular; compoziția extragranulară conține un prim diluant extragranular, opțional un al doilea diluant extragranular, un agent de alunecare extragranular, un dezintegrant extragranular și un lubrifiant extragranular.

32. Compoziție pentru o tabletă, care conține circa 400 mg de formă cristalină GS-7977, preparată prin procedeul conform revendicării 31.

33. Metodă de tratament al unui om infectat cu virusul hepatitei C care include administrarea la om a compoziției conform revendicării 1.

34. Metodă, conform revendicării 33, **caracterizată prin aceea** că compoziția este administrată la om în combinație cu ribavirină.

35. Metodă de tratament al unui om infectat cu virusul hepatitei C care include administrarea dozei unice conform revendicării 16.

36. Metodă, conform revendicării 35, **caracterizată prin aceea** că doza unică este administrată la om în combinație cu ribavirină.

37. Metodă, conform revendicării 36, **caracterizată prin aceea că** doza unică este administrată la om în combinație cu ribavirină, ca parte a unei scheme de tratament fără interferon.

**Șef Direcție Brevete:**

GUȘAN Ala

**Examinator:**

GROSU Petru

**Redactor:**

LOZOVANU Maria

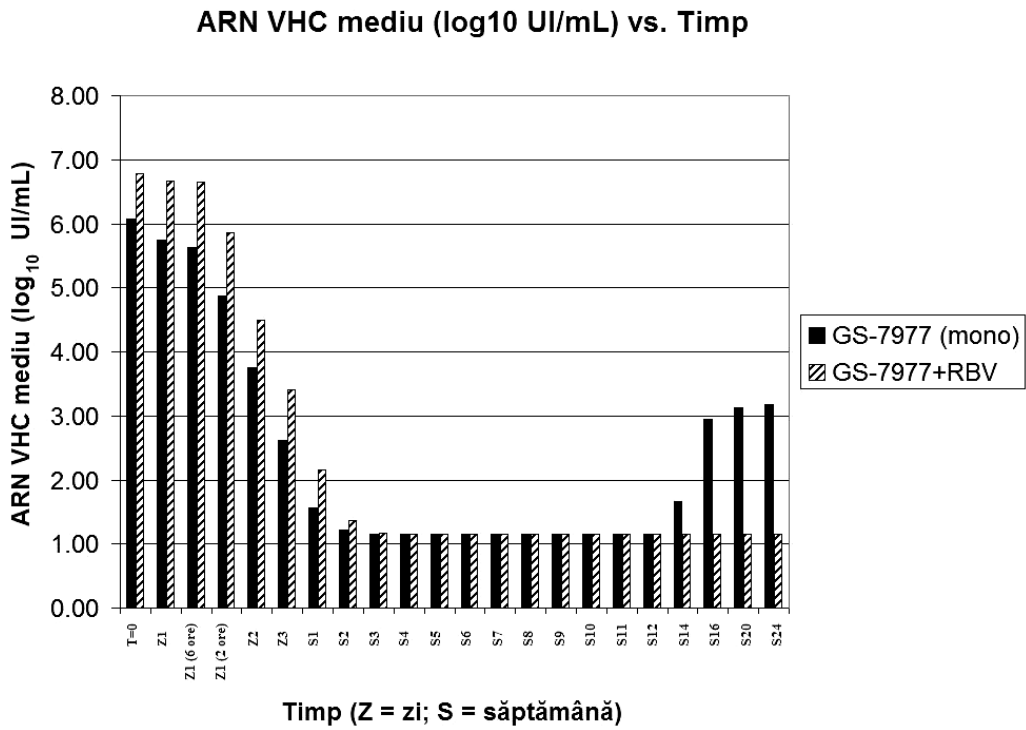


Fig. 1

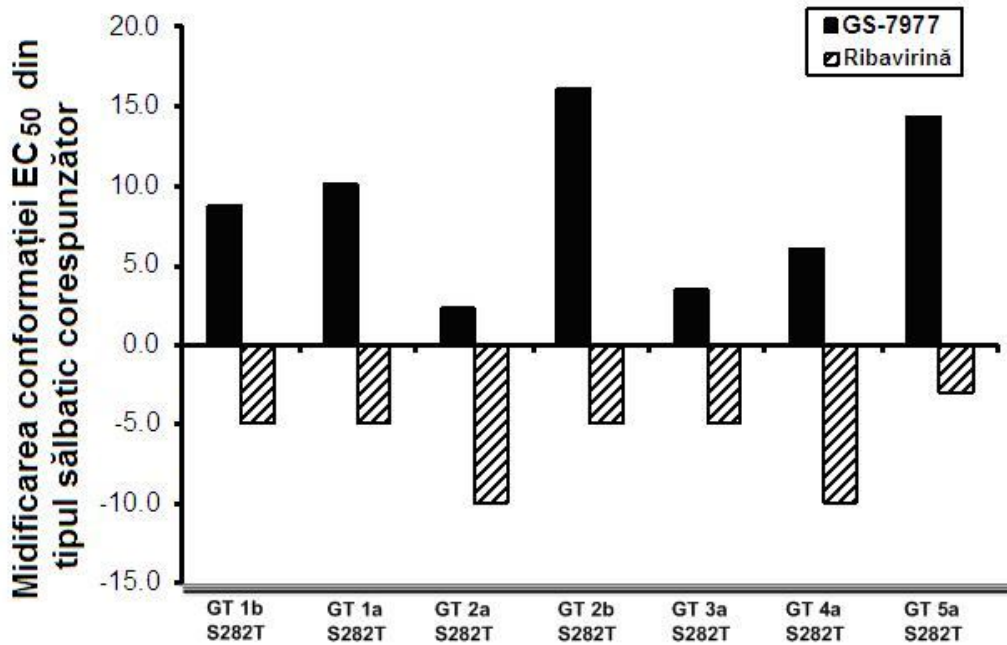


Fig. 2

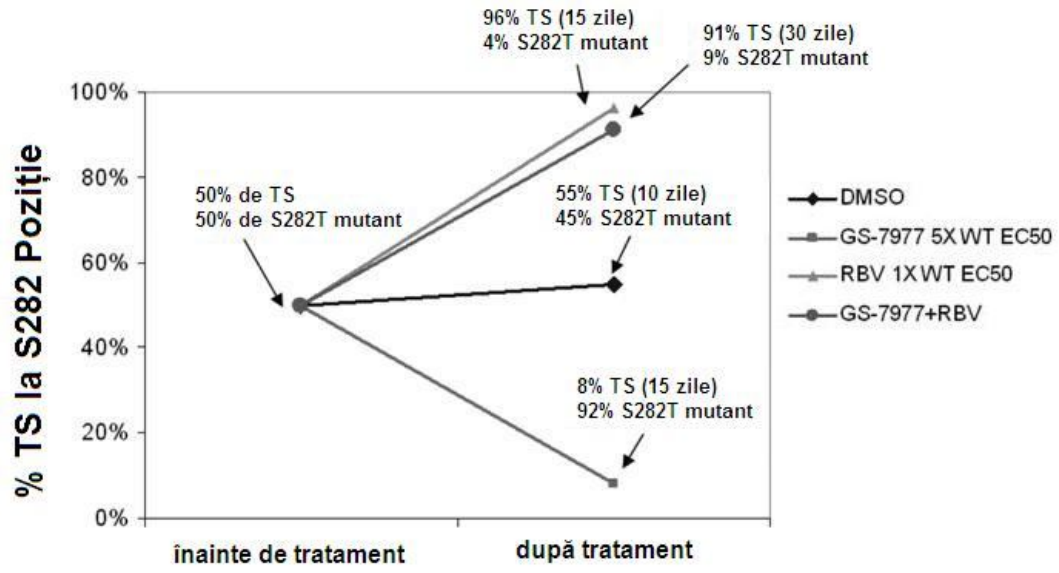


Fig. 3