

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290814 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.30(51) Int. Cl. A61K 31/70 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/173 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.09.11

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 62/898,679

(72) Изобретатель:

(32) 2019.09.11

Чаттерджи Арнаб Кумар, Гупта

(33) US

Анил Кумар, Элиасен Андерс Микал,

(86) PCT/US2020/050511

Джозеф Шон Барри (US)

(87) WO 2021/050956 2021.03.18

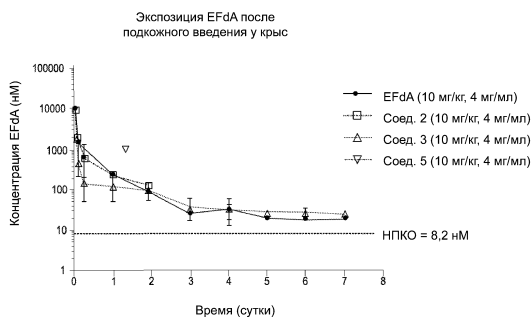
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Фелицына С.Б. (RU)

ДЗЕ СКРИППС РИСЕРЧ
ИНСТИТЮТ (US)

(57) Сложные диэфиры 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозина и их водные суспензии для парентерального применения обеспечивают пролонгированную супрессию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) in vivo.



A1

202290814

202290814

A1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

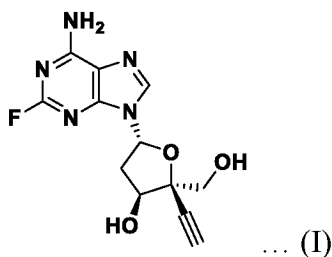
В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США с порядковым номером 62/898 679, поданной 11 сентября 2019 г., которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к противовирусным соединениям и композициям, которые могут быть использованы для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Предпосылки создания изобретения

4'-Этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин (EFdA) (МК-8591), представленный формулой I:



представляет собой нуклеозидный аналог, эффективный в качестве нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (Current Opinion in HIV and AIDS 2018, 13, 294-299) и полезный в качестве антиретровирусного средства при лечении и доконтактной профилактике инфекции ВИЧ-1. EFdA метаболизируется в клетках до активного трифосфатного анаболита (EFdA-TP), который ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ.

Однако EFdA обладает относительно высокой растворимостью в воде и относительно короткой динамикой концентрации в плазме. В результате EFdA может обеспечить лишь ограниченную продолжительность вирусной супрессии при введении пациенту для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или для доконтактной профилактики. Соответственно, существует потребность в препаратах, которые могут увеличить продолжительность вирусной супрессии после введения. Соединения и фармацевтические препараты по настоящему изобретению удовлетворяют эту потребность.

Изложение сущности изобретения

Противовирусные соединения по настоящему изобретению представляют собой сложные эфиры EFdA и имеют ограниченную растворимость в воде. В то время как

EFdA имеет растворимость в воде 0,877 мг/мл при физиологическом pH, описанные здесь сложные диэфиры EFdA имеют растворимость в воде менее 0,03 мг/мл при физиологическом pH, предпочтительно менее 0,002 мг/мл. Эти сложные диэфиры EFdA являются кристаллическими, их можно использовать для обеспечения продолжительной супрессии ВИЧ, и их можно вводить парентерально в виде суспензии в фармацевтически приемлемом носителе. Предпочтительная профилактическая доза для субъекта-человека находится в диапазоне от примерно 80 мг до примерно 800 мг сложного диэфира EFdA, вводимого парентерально с интервалами примерно в шесть месяцев в объеме дозы от примерно 0,5 до примерно 4 мл на дозу. Предпочтительная терапевтическая доза для пациента-человека находится в диапазоне от примерно 80 мг до примерно 800 мг сложного диэфира EFdA, вводимого парентерально с интервалами примерно три месяца в объеме дозы от примерно 0,5 до примерно 4 мл на дозу.

Парентеральные составы, содержащие противовирусное соединение по настоящему изобретению, могут быть сухими составами, содержащими противовирусное соединение вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, или стабильными суспензиями противовирусного соединения в водной или масляной среде.

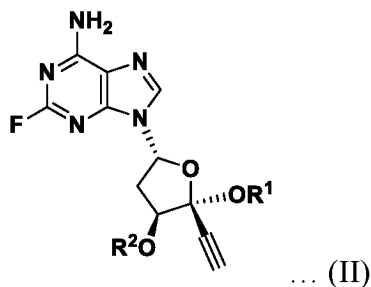
Краткое описание чертежей

На чертежах:

- фиг. 1 показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XPRD) EFdA;
- фиг. 2 показывает данные, полученные с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) EFdA;
- фиг. 3 показывает данные ДСК и ТГА для соединения 2;
- фиг. 4 показывает данные XPRD для соединения 3;
- фиг. 5 показывает данные ДСК для соединения 3;
- фиг. 6 показывает данные ТГА для соединения 3;
- фиг. 7 показывает данные XPRD для соединения 5;
- фиг. 8 показывает данные ДСК для соединения 5;
- фиг. 9 показывает данные ТГА для соединения 5;
- фиг. 10 показывает в графическом виде данные, представленные в таблице 2;
- фиг. 11 показывает в графическом виде данные, представленные в таблице 3;
- фиг. 12 показывает в графическом виде данные, представленные в таблице 4;
- фиг. 13 показывает в графическом виде данные из примера 10;
- фиг. 14 показывает данные XPRD для соединения 2;
- фиг. 15 показывает данные XPRD для соединения 6.

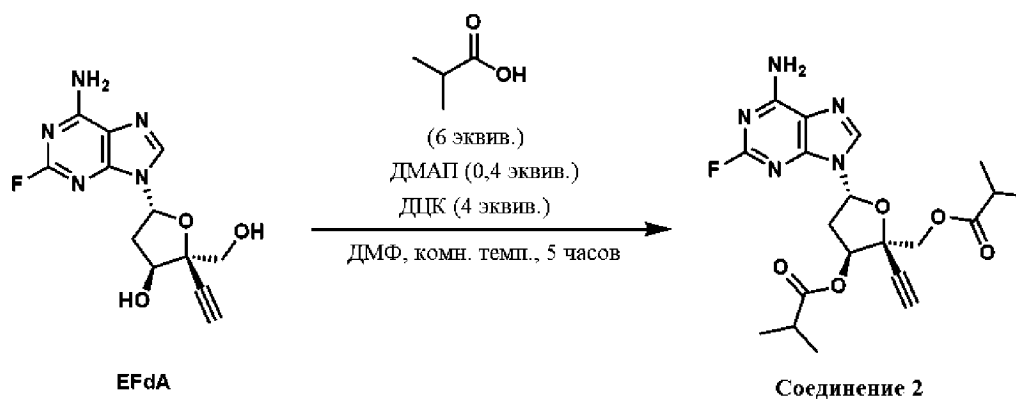
Описание предпочтительных вариантов осуществления

Длительная супрессия вирусов *in vivo* достигается с помощью сложных диэфиров, представленных формулой (II):



где R¹ и R² независимо представляют собой -C(=O)R³, а R³ представляет собой представителя из группы, состоящей из изопропила, 3-пентила, циклопентила и фенилметила. Вышеупомянутые сложные диэфиры получают реакцией EFdA с необходимой кислотой или ангидридом кислоты и выделением сложного диэфира в виде кристаллического соединения. Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение предпочтительных сложных диэфиров.

Получение (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((изобутирилокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил изобутирата

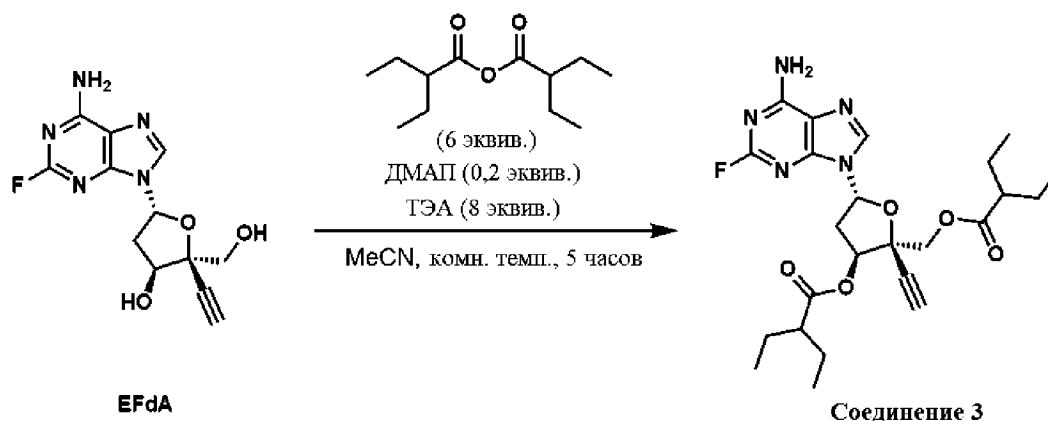


К смеси EFdA (соединение 1) (3 г; 6,8 ммоль; 1 экв.), 4-диметиламинопиридина (ДМАП) (499 мг; 2,73 ммоль; 0,4 экв.) в безводном диметилформамиде (ДМФ) (100 мл) добавляли по каплям изомасляной кислоту (8,4 г; 27,3 ммоль; 6 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за возможности алкилирования группы NH₂, наблюдаемого в случае затянувшейся по времени реакции. Затем реакционную смесь фильтровали для удаления побочного мочевинового продукта. Для промывания реакционной смеси использовали ацетонитрил. После этого реакционную смесь дважды промывали водой и один раз рассолом, а затем растворитель удаляли сушкой, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный

неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 60-70% этилацетата (EtOAc) в гексане с получением соединения 2 в виде стеклообразного твердого вещества. Полученное стеклообразное твердое вещество диспергировали в минимальном количестве изопропанола с последующим его ротационным выпариванием с получением чистого соединения 2 в виде белого твердого вещества (2,5 г; выход 85%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 434,49 $[M+H]^+$.

Примерно 250 мг/г соединения 2 суспендировали в водном растворе 0,25% КМЦ-Na/0,5% TWEEN-80 (пригодном для пропускания через шприц 26 калибра) и подвергали стабилизации в течение 2 недель при 40°C/75% относительной влажности. На фиг. 14 представлены данные XPRD для соединения 6 из инкубированной суспензии до инкубации (нижний график), через одну неделю (средний график) и через две недели (верхний график), показывающие, что соединение сохраняет хорошую кристалличность в суспензии.

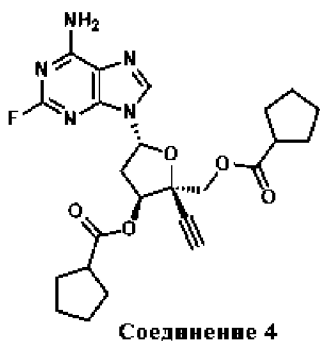
Получение (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-(((2-этилбутаноил)окси)метил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил 2-этилбутаноата



К смеси EFdA (1 г; 3,4 ммоль; 1 экв.), 2-этилбутанового ангидрида (4,4 г; 20,4 ммоль; 6 экв.), триэаноламина (ТЭА) (3,8 мл; 27,2 ммоль; 8 экв.) в безводном ацетонитриле (MeCN) (43 мл), охлажденной до 0°C, добавляли 4-диметиламинопиридин (ДМАП) (83 мг; 0,68 ммоль; 0,2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часов при 0°C, а затем в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за возможного алкилирования группы NH₂, наблюдаемого в случае затянувшейся по времени реакции. Реакционную смесь гасили метанолом, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 60-70% этилацетат (EtOAc) в гексане, с получением соединения 3 в виде стеклообразного твердого вещества. Полученное стеклообразное твердое вещество диспергировали в минимальном количестве изопропанола с последующим его ротационным выпариванием

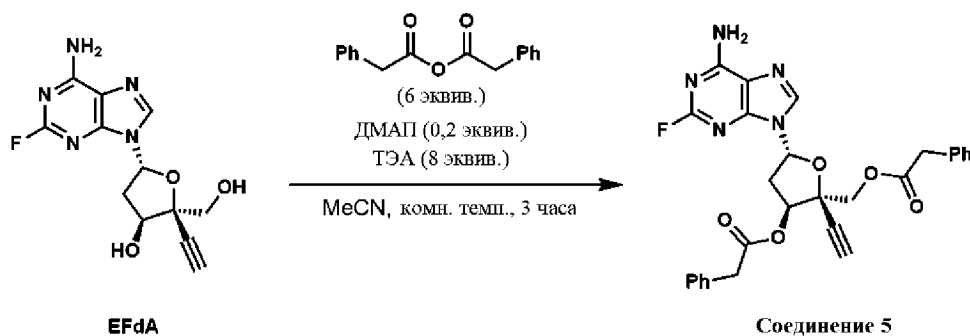
с получением чистого соединения 3 в виде белого твердого вещества (1,33 г; выход 80%).
ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 490,56 $[M+H]^+$.

Получение (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-(((циклопентанкарбонил)окси)метил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил циклопентанкарбоксилата



Соединение 4 получали с использованием процедуры, аналогичной получению соединения 2, но с использованием циклопентановой кислоты вместо изомасляной кислоты. ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 486,44 $[M+H]^+$.

Получение (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((2-фенилацетокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил 2-фенилацетата



К смеси EFdA (499 мг; 1,7 ммоль; 1 экв.), 2-фенилуксусного ангидрида (2,6 г; 10,2 ммоль; 6 экв.), триэаноламина (ТЭА) (1,9 мл; 13,6 ммоль; 8 экв.) в безводном ацетонитриле (MeCN) (22 мл), охлажденной до 0°C, добавляли 4-диметиламинопиридин (ДМАП) (42 мг; 0,34 ммоль; 0,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часов при 0°C, а затем в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС из-за возможного алкилирования группы NH₂, наблюдаемого в случае затянувшейся по времени реакции. Реакционную смесь гасили метанолом, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 60-70% этилацетата (EtOAc) в гексане с получением соединения 5 в виде стеклообразного твердого вещества. Полученное стеклообразное твердое вещество диспергировали в минимальном количестве изопропанола с последующим его

ротационным выпариванием, с получением чистого соединения 5 в виде белого твердого вещества (694 мг, выход 77%). ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 530,52 $[M+H]^+$.

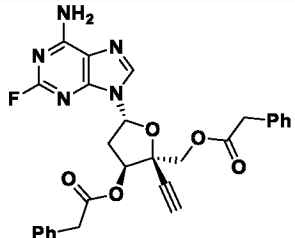
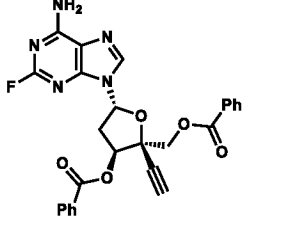
В таблице 1 представлены данные о характеристиках соединений, полученные методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС).

(2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-((бензоилокси)метил)-2-этинил тетрагидрофуран-3-ил бензоат, соединение 6

Соединение 6 получали с использованием процедуры, аналогичной той, которая была использована для соединения 2, с применением 4,5 экв. соответствующей кислоты. ЖХ-МС (ЭРИ+): m/z 502,41 $[M+H]^+$. Примерно 275 мг/г соединения 6 суспендировали в водном растворе 0,25% КМЦ-Na/0,5% TWEEN-80 (пригодном для пропускания через шприц 26 калибра) и подвергали стабилизации в течение 2 недель при 40°C/75% относительной влажности. На фиг. 15 представлены данные XPRD для соединения 6 из инкубированной суспензии до инкубации (нижний график), через одну неделю (средний график) и через две недели (верхний график), показывающие, что соединение сохраняет хорошую кристалличность в суспензии.

Таблица 1. Предпочтительные соединения

№ соед.	Структура	Данные при характеристике (ЯМР и ЖХ-МС)
2		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,87 (с, 1H); 6,35 (т, J = 6,6 Гц, 1H); 5,68 (т, J = 5,6 Гц, 1H); 4,40 (дд, J = 11,9; 1,5 Гц, 1H); 4,21 (д, J = 10,4 Гц, 1H); 3,81 (с, 1H); 3,18 (дт, J = 13,6; 6,8 Гц, 1H); 2,69 – 2,57 (м, 2H); 1,2 – 1,1 (м, 6H); 1,08 – 0,98 (м, 6H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 434,49 $(M+H)^+$ Расчет для $C_{20}H_{24}FN_5O_5$: С 55,42; Н, 5,58; Н, 16,16. Найдено: С 55,48; Н 5,73; Н 15,94. Растворимость в воде (рН 7,4): 0,028 мг/мл
2		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H); 7,91 (д, J = 39,8 Гц, 2H); 6,35 (т, J = 6,8 Гц, 1H); 5,73 (т, J = 6,5 Гц, 1H); 4,38 (дд, J = 11,8; 2,5 Гц, 1H); 4,24 (дд, J = 11,7; 2,5 Гц, 1H); 3,81 (с, 1H); 3,20 (дт, J = 13,5; 6,8 Гц, 1H); 2,61 (дт, J = 13,2; 6,6 Гц, 1H); 2,29 (ддд, J = 8,3; 5,6; 2,6 Гц, 1H); 2,13 (тт, J = 8,9; 5,9 Гц, 1H); 1,72 – 1,031 (м, 8H); 0,88 (тт, J = 7,5; 2,3 Гц, 6H); 0,80–0,66 (м, 6H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 490,56 $(M+H)^+$ Растворимость в воде (рН 7,4): <0,002 мг/мл
4		1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 1H); 7,92 (д, J = 36,1 Гц, 2H); 6,34 (т, J = 6,8 Гц, 1H); 5,68 (т, J = 6,2 Гц, 1H); 4,39 (дт, J = 11,6; 1,8 Гц, 1H); 4,21 (дд, J = 11,6; 2,4 Гц, 1H); 3,81 (с, 1H); 3,18 (дт, J = 13,9; 6,9 Гц, 1H); 2,90–2,78 (м, 1H); 2,74–2,57 (м, 2H); 1,93–1,44 (м, 16H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 486,44 $(M+H)^+$ Растворимость в воде (рН 7,4): <0,001 мг/мл

5		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H); 7,93 (д, J = 37,3 Гц, 2H); 7,39 – 7,12 (м, 10H); 6,35 (т, J = 6,7 Гц, 1H); 5,71 (т, J = 6,0 Гц, 1H); 4,41 (д, J = 11,7 Гц, 1H); 4,25 (д, J = 11,3 Гц, 1H); 3,88 – 3,71 (м, 3H); 3,63 (к, J = 15,8 Гц, 2H); 3,11 (дт, J = 14,0; 7,0 Гц, 1H); 2,63 (дт, J = 12,5; 6,4 Гц, 1H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 530,52 (M+H) ⁺ Растворимость в воде (рН 7,4): <0,002 мг/мл
6		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 1H); 8,09 (дт, J = 8,6; 1,4 Гц, 2H); 8,02 – 7,83 (м, 4H); 7,76 – 7,68 (м, 1H); 7,66 (тд, J = 7,4; 1,5 Гц, 1H); 7,59 (тд, J = 7,6; 7,1; 1,7 Гц, 2H); 7,53 – 7,44 (м, 2H); 6,54 (т, J = 6,8 Гц, 1H); 6,16–6,08 (м, 1H); 4,72 (д, J = 11,6 Гц, 1H); 4,59 (д, J = 11,5 Гц, 1H); 3,84 (с, 1H); 3,41–3,32 (м, 1H); 2,85 (дт, J = 13,4; 6,3 Гц, 1H). ЭРИ-МС: наблюдаемое m/z 502,41 (M+H) ⁺ Растворимость в воде (рН 7,4): <0,002 мг/мл

Предшествующее обсуждение и примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие. Возможны и другие варианты в пределах объема и сущности настоящего изобретения, которые легко представить специалистам в данной области техники.

Синтез стабильных кристаллических форм

Пример 1

Соединение 2 (~200 мг) полностью растворяли в минимальном количестве ацетона при перемешивании. Затем проводили медленное выпаривание растворителей при температуре окружающей среды. Это привело к перекристаллизации образца в виде белого порошка. Также можно использовать другие растворители, включая этилацетат, метанол и тетрагидрофуран.

Общие примеры составов соединений по изобретению

Все протоколы составов давали стабильную водную суспензию, пригодную для введения шприцем калибра 26.

Получение состава EFdA

EFdA измельчали и просеивали через сито #80. Раствор предварительно полученной 0,25% натрий-карбоксиметилцеллюлозы (натрий-КМЦ) и 0,1% полиоксиэтилена (20) сорбитан моноолеата (TWEEN-80) добавляли примерно к 300 мг EFdA (соединение 1) для получения суспензии примерно 1 г (300 мг 1 + ~700 мг раствора полимера) конечного состава (около 300 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин на бане со льдом. Плотность состава составляла 1,064 г/мл и обеспечивала концентрацию EFdA 319,2 мг/мл.

Пример 2

Перекристаллизованное соединение 2 измельчали и просеивали через сито № 80 из серии стандартных сит США, для сит из провололочной ткани (номинальное отверстие сита 0,180 мм). 250 мг соединения 2 помещали в подходящий контейнер и добавляли раствор

предварительно полученной 0,25% карбоксиметилцеллюлозы натрия (КМЦ) и 0,1% Твин-80 для получения 1 г (250 мг соединения 2 + ~750 мг раствора полимера) окончательного состава (~250 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут на бане со льдом (время обработки ультразвуком: 5 минут; амплитуда импульса: 20; время включения импульса: 30 секунд; время выключения импульса: 20 секунд).

Пример 3

Соединение 3 измельчали и просеивали через сито № 80 из серии стандартных сит США для сит из проволочной ткани (номинальное отверстие сита 0,180 мм). 250 мг соединения 3 помещали в подходящий контейнер и добавляли раствор предварительно полученной 0,25% КМЦ натрия и 0,5% Твин-80 для получения 1 г (250 мг соединения 3 + ~750 мг раствора полимера) конечной суспензии (~250 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут на бане со льдом (время обработки ультразвуком: 5 минут; амплитуда импульса: 20; время включения импульса: 30 секунд; время выключения импульса: 20 секунд). Плотность суспензии составляла 1,004 г/мл. Вышеуказанная суспензия содержала 250,88 мг/мл соединения 3 (~150 мг/мл EfdA).

Пример 4

Соединение 5 измельчали и просеивали через сито № 80 из серии стандартных сит США для сит из проволочной ткани (номинальное отверстие сита 0,180 мм). 200 мг соединения 5 помещали в подходящий контейнер и добавляли раствор предварительно полученной 0,25% КМЦ натрия и 0,5% Твин-80 для получения 1 г (200 мг соединения 5 + ~800 мг раствора полимера) конечной суспензии. (~200 мг/г). Затем суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут на бане со льдом (время обработки ультразвуком: 5 минут; амплитуда импульса: 20; время включения импульса: 30 секунд; время выключения импульса: 20 секунд). Плотность суспензии составила 1,047 г/мл. Вышеупомянутая суспензия содержала 209,4 мг/мл соединения 5 (~115,97 мг/мл EfdA).

Фармакокинетические (ФК) исследования

Животные: животные (самцы крыс Спрег-Доули ~200–250 г и самцы макак-резус ~2–3 кг) были получены от утвержденного поставщика (SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Шанхай, Китай и/или Torgene Biotechnology, Ухань, провинция Хубэй, Китай).

Акклиматизация/карантин: по прибытии животных оценивал на предмет их общего состояния здоровья представитель ветеринарного персонала или другого уполномоченного персонала. Животных акклиматизировали не менее 3 дней перед исследованием.

Содержание животных: Животных содержали группами во время акклиматизации и индивидуально во время исследования. Среду в помещении для животных

контролировали (целевые условия: температура от 18 до 26°C, относительная влажность от 30 до 70%, 12 часов искусственного освещения и 12 часов темноты). Ежедневно контролировали температуру и относительную влажность.

Канюлирование животных: Не проводили.

Животных не кормили по меньшей мере за 12 часов до введения. Всем животным был предоставлен доступ к сертифицированному рациону для грызунов и негрызунов (кат. № M01-F, SLAC Laboratory Animal Cl. Ltd., Шанхай, Китай) без ограничений через 4 часа после введения дозы.

Воду автоклавировали перед тем, как дать животным без ограничения. Проводили периодические анализы воды, и результаты архивировали. Не было известных загрязняющих веществ в рационе или воде, которые на уровне обнаружения могли бы повлиять на цель, проведение или результат исследования.

1. Дозировка состава

Состав для подкожного введения: Суспензии готовили в день применения в соответствии с процедурой, описанной выше в Примерах 2-5 и в таблицах 2-4. Животным вводили дозы в течение четырех часов после приготовления суспензии. Две аликвоты по 20 мкл каждой приготовленной суспензии переносили в 1,5 мл полипропиленовые микроцентрифужные пробирки, и валидацию дозы проводили с помощью ЖХ/УФ или ЖХ-МС/МС.

2. Применение дозы

Суспензии вводили посредством подкожной инъекции (п/к) в соответствии со стандартными операционными процедурами учреждения (СОП).

3. Сбор образцов

Из подкожной вены в каждый момент времени брали приблизительно 200 мкл крови у крыс и 0,5 мл у макак-резус. Все образцы крови переносили в микроцентрифужные пробирки, содержащие 4 мкл K_2EDTA (0,5 M) в качестве антикоагулянта, и помещали на влажный лед до обработки для получения плазмы.

4. Обработка крови/плазмы

Кровь: Образцы крови обрабатывали для получения плазмы путем центрифугирования при температуре приблизительно 4°C, 3000 g, 15 минут в течение получаса после сбора. Образцы плазмы хранили в полипропиленовых пробирках, быстро замораживали над сухим льдом и хранили при температуре $-70\pm 10^\circ C$ до анализа методом ЖХ-МС/МС.

5. Анализ образцов

Проверка концентрации дозы

- Аликвоты приготовленной суспензии собирали в среднем положении каждой суспензии в двух повторностях.

- Концентрацию активного ингредиента в каждой аликвоте определяли методом ЖХ/УФ или ЖХ-МС/МС.

Биоаналитический метод и анализ образцов

- Методы ЖХ-МС/МС для количественного определения активного ингредиента (тестируемого соединения) в соответствующей биологической матрице были разработаны в соответствии с требованиями GLP.

- Для метода была применена калибровочная кривая с 8 ненулевыми стандартами калибровки, включая нижний предел количественного определения (НПКО).

- Для метода применяли набор образцов контроля качества (КК), состоящий из низкой, средней и высокой концентрации.

- Анализ исследуемого образца выполняли одновременно с набором калибровочных стандартов и двумя наборами образцов для контроля качества с использованием метода ЖХ-МС/МС (если количество образцов превышало 48, применяли две калибровочные кривые с 2 наборами образцов для контроля качества).

- Критерии приемлемости:

Линейность: как минимум 6 калибровочных стандартов были рассчитаны с точностью $\pm 20\%$ от их номинальных значений в плазме.

Точность: Минимум 4 из 6 образцов контроля качества были рассчитаны с точностью до $\pm 20\%$ от их номинальных значений в плазме.

Специфичность: Средняя расчетная концентрация в одной пустой матрице должна быть в 0,5 раза больше НПКО.

Чувствительность: НПКО должен составлять 1~3 нг/мл.

Перенос: средняя расчетная остаточная концентрация в единственной пустой матрице сразу после введения самого высокого стандарта должна составлять НПКО. Если перенос не может соответствовать критериям, то следует оценить процент переноса в соответствии с внутренней биоаналитической СОП.

6. Анализ данных

Данные о концентрации в плазме в зависимости от времени анализировали с помощью некомпартментных подходов с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3. Получали значения C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$, %F и строили графики зависимости концентрации в плазме от времени.

Пример 5

Несколько пролекарств, включая EFdA (1) в качестве контроля, подвергали исследованиям фармакокинетики после подкожного введения однократной дозы у крыс. Всем животным вводили эквивалентные дозы 10 мг/кг и концентрацию 4 мг/мл EFdA в виде водной суспензии в 0,5% КМЦ-Na и 0,5% TWEEN-80. Хотя наблюдалось схожее воздействие (exposure), все соединения 2, 3 и 5 демонстрировали уровни EFdA в плазме выше нижнего предела количественного определения (НПКО) в течение более недели, при этом значение C_{max} было намного ниже, чем для EFdA.

В таблице 2 показаны данные фармакокинетики у крыс для соединений 1, 2, 3 и 5 после подкожного (п/к) введения эквивалентной дозы EFdA 10 мг/кг. Данные в графическом виде представлены на фиг. 10.

Таблица 2. Фармакокинетика у крыс при подкожном введении: уровни EFdA для EFdA, соединений 1, 2, 3 и 5

	ПК Соед. 1 (EFdA)	ПК Соед. 2	ПК Соед. 3	ПК Соед. 5
Доза EFdA (мг/кг)	10	10	10	10
Концентрация EFdA (мг/кг)	4	4	4	4
Вспомогательные вещества	0,5% КМЦ-Na / 0,5% TWEEN-80			
$T_{1/2}$ (ч)	1,3 ± 0,2	17 ± 4	NA	12 ± 4
MRT_{0-last} (ч)	1,6 ± 0,1	12 ± 1,2	20 ± 4	13 ± 3
T_{max} (h)	0,5	2 ± 1,1	4 ± 2,3	7 ± 0
C_{max} (нМ)	11,548 ± 3,173	1,795 ± 337	287 ± 177	968 ± 374
AUC_{0-last} (нМ*ч)	22,528 ± 1,680	19,771 ± 1,219	6,475 ± 2,909	18,516 ± 4,409
AUC_{0-inf} (нМ*ч)	23,235 ± 2,000	22,745 ± 748	Н/П	19,993 ± 3,525

Пример 6

После оптимизации снова проводили исследования фармакокинетики при подкожном введении у крыс высокой эквивалентной дозы 100 мг/кг при эквивалентной концентрации 120 мг/мл для соединения 3, 116 мг/мл для соединения 5 и 319 мг/мл для EFdA, соответственно. Соединение 3 обеспечивает отсроченную и в 100 раз более низкую C_{max} , чем EFdA. Также наблюдали увеличенный период полувыведения и среднее время удерживания, что делает соединение 3 и соединение 5 пригодными для профилактики.

В таблице 3А и таблице 3В показаны данные фармакокинетики у крыс для соединений 1, 3 и 5 после подкожного введения. Данные для соединения 3 показаны в графической форме на фиг. 11.

Таблица 3А. Фармакокинетика у крыс при подкожном введении: уровни EFdA для EFdA и соединения 3

	ПК Соед. 3	ПК Соед. 3	ПК Соед. 1 (EFdA)	ПК Соед. 1 (EFdA)
Доза EFdA (мг/кг)	10	100	100	10
Вспомогательные вещества	0,5% КМЦ-Na / 0,5% TWEEN-80	0,25% КМЦ-Na / 0,1% TWEEN-80	0,25% КМЦ-Na / 0,1% TWEEN-80	0,5% КМЦ-Na / 0,5% TWEEN-80
Концентрация EFdA (мг/мл)	4	120	319	4
T _{1/2} (ч)	НП	474 ± 168	99 ± 13	1,3 ± 0,2
MRT _{0-last} (ч)	20 ± 4	456 ± 17	67 ± 24	1,6 ± 0,1
T _{max} (ч)	4 ± 2,3	312 ± 0	1 ± 0	0,5
C _{max} (нМ)	287 ± 177	66 ± 21	7,429 ± 1,584	11,548 ± 3,173
AUC _{0-last} (нМ*ч)	6,475 ± 2909	38,306 ± 101	158,500 ± 17	22,528 ± 1,680
AUC _{0-inf} (нМ*ч)	НП	52,531 ± 39	159,373 ± 16	23,235 ± 2,000

Таблица 3В. Фармакокинетика у крыс при подкожном введении: уровни EFdA для EFdA и соединения 5

	ПК Соед. 5	ПК Соед. 1 (EFdA)
Доза EFdA (мг/кг)	100	100
Вспомогательные вещества	0,25% КМЦ-Na / 0,1% TWEEN-80	
Концентрация EFdA (мг/мл)	116	319
T _{1/2} (ч)	363 ± 411	99 ± 13
MRT _{0-last} (ч)	225 ± 64	67 ± 24
C _{max} (нМ)	244 ± 54	7,429 ± 1,584
AUC _{0-last} (нМ*ч)	68,848 ± 16,728	158,500 ± 17
AUC _{0-inf} (нМ*ч)	129,209 ± 117,423	159,373 ± 16

Пример 7

После фармакокинетического анализа у крыс основное внимание было смещено на негрызунов, то есть на макак-резус. Соединение 5 и EFdA исследовали на фармакокинетику при подкожном введении однократной дозы у макак-резус с эквивалентными дозами EFdA 50 мг/кг. Водные суспензии содержали 0,25% КМЦ-Na и 0,1%/0,5% TWEEN-80 с эквивалентной концентрацией 116 мг/мл и 319 мг/мл EFdA для соединения 5 и EFdA, соответственно. Для соединения 5 наблюдались уровни EFdA в плазме выше НПКО в течение более месяца, при этом значение C_{max} было в 24 раза ниже, чем для самого EFdA.

В таблице 4 представлены данные фармакокинетики у макак-резус для соединений 1 и 5 после подкожного введения эквивалентной дозы EFdA, равной 50 мг/кг. Данные представлены в графическом виде на фиг. 12.

Таблица 4: Фармакокинетика у макак-резус при подкожном введении: уровни EFdA в плазме после введения дозы EFdA или соединения 5

	ПК EFdA EFdA (плазма)	ПК Соединение 5 EFdA (плазма)
Доза EFdA (мг/кг)	50	50
Вспомогательные вещества	0,25% КМЦ-Na 0,1%TWEEN-80	0,25% КМЦ-Na 0,5%TWEEN-80
Концентрация EFdA (мг/мл)	319	116
T _{1/2} (ч)	165 ± 56	1,063 ± 608
MRT _{0-last} (ч)	79 ± 37	1,449 ± 517
T _{max} (ч)	4 ± 3,6	264 ± 125
C _{max} (нМ)	3,060 ± 1,058	128 ± 52
C _{42days} (нМ)	0,6 ± 0,3	60 ± 16
AUC _{0-last} (нМ*ч)	135,691 ± 22,574	143,330 ± 33,727
AUC _{0-inf} (нМ*ч)	135,748 ± 22,594	145,643 ± 32,180

Суспендирующей средой для настоящих соединений может быть водный носитель, такой как вода для инъекций (ВДИ), или носитель на основе растительного масла, такой как кунжутное масло, оливковое масло и т.п. Суспендирующая среда также может содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как неионогенное поверхностно-активное вещество, суспендирующий или флокулирующий агент, консерванты, буферы, регуляторы токсичности, хелатирующие агенты, антиоксиданты и т.п.

Для профилактики предпочтительная профилактическая доза для субъекта-человека находится в диапазоне от примерно 80 мг до примерно 800 мг противовирусного соединения, вводимого парентерально с интервалами примерно в шесть месяцев (полугодия) в объеме дозы от примерно 0,5 до примерно 4 миллилитров (мл) на дозу.

Для лечения пациента-человека эффективное количество противовирусного соединения по настоящему изобретению предпочтительно находится в диапазоне от примерно 80 мг до примерно 800 мг при объеме дозы от примерно 0,5 до примерно 4 мл на дозу, более предпочтительно эффективное количество находится в диапазоне от примерно 200 до примерно 400 мг для трехмесячного режима дозирования. Однако режим дозирования может варьироваться в зависимости от временного интервала между вводимыми дозами в конкретном режиме дозирования.

Термин «эффективное количество», используемый в настоящей заявке и в формуле изобретения, означает количество противовирусного соединения, достаточное для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ, ингибирования репликации ВИЧ, обеспечения профилактического эффекта и/или обеспечения терапевтического эффекта после введения.

Термин «применение» и его варианты, например, «применение соединения», применительно к заявляемому способу лечения означает введение противовирусного

соединения пациенту и включает самостоятельный прием, а также введение пациенту другим лицом.

Предпочтительно парентеральные суспензии, подходящие для инъекций, содержат противовирусное соединение по настоящему изобретению в количестве в диапазоне примерно от 3 до 45 процентов по массе на основе массы суспензии. Предпочтительный размер частиц не превышает примерно 50 микрометров (мкм), более предпочтительно средний размер частиц находится в диапазоне от примерно 6 мкм до примерно 15 мкм.

Предпочтительными флокулянтами или суспендирующими агентами являются линейные полимеры, в частности замещенные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.

Предпочтительными поверхностно-активными веществами являются неионогенные поверхностно-активные вещества. Особо предпочтительным поверхностно-активным веществом является полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат (TWEEN-80).

В дополнение к парентеральным лекарственным формам соединения по изобретению можно также вводить в пероральных лекарственных формах и в виде имплантатов.

Лекарственные формы, содержащие настоящие соединения, могут также включать дополнительные средства против ВИЧ и/или против ВГВ (вирус гепатита В, HBV), такие как каботегравир, долутегравир, доравирин, элвитегравир, лерсиверин, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид фумарат, ламивудин и т.п.

Изобретение дополнительно обеспечивает в различных вариантах осуществления способ профилактики вирусной инфекции или лечения вирусной инфекции у пациента, у которого по медицинским показаниям показано ингибирование обратной транскриптазы, включающий введение пациенту эффективного количества или концентрации соединения формулы (II). Более конкретно, соединение Формулы (II) можно вводить в составе, который обеспечивает медленное, контролируемое или замедленное высвобождение EFdA из этих пролекарств. Более конкретно, соединение формулы (II) может быть приготовлено в виде водной суспензии, растворов и может быть инкапсулировано в частицы для медленного высвобождения, включая PLGA и другие подобные материалы, известные в данной области техники. Более конкретно, вирусная инфекция может быть вызвана ВИЧ или ВГВ. Пути введения этих пролекарств могут включать пероральный, парентеральный и высвобождение из имплантатов (композицию и устройство для доставки лекарственного средства), но не ограничиваются этим. В способе лечения или профилактики вирусной инфекции способ может дополнительно включать дополнительное средство против ВИЧ

и/или против ВГВ, включая каботегравир, долутегравир, доравирин, элвитегравир, лерсиверин, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид фумарат, ламивудин и т.п., но не ограничиваясь ими.

Пример 8

Концентрацию поверхностно-активного вещества оптимизировали с помощью 0,3% и 0,5% метилцеллюлозы в составе, содержащем 400 мг/г микронизированного соединения 5. Составы готовили с различными концентрациями TWEEN-80 (0,1; 0,2 и 0,3%). Не наблюдалось значительного влияния концентрации поверхностно-активного вещества на вязкость, текучесть и время повторного диспергирования в составах после 10 дней хранения. Наблюдения представлены в таблице 5.

Таблица 5. Оптимизация концентрации поверхностно-активного вещества при 400 мг/г соединения 5

Состав	Концентрация поверхностно-активного вещества TWEEN-80	Возможность введения через шприц (26G)	Вязкость	Текучесть	Время, необходимое для ресуспендирования
0,3% Метилцеллюлоза	0,1%	∨	++++	++++	2,2 мин
	0,2%	∨	++++	++++	2,5 мин
	0,3%	∨	++++	++++	2,3 мин
0,5% Метилцеллюлоза	0,1%	∨	++++	++++	2,5 мин
	0,2%	∨	++++	++++	2,5 мин
	0,3%	∨	++++	++++	3,0 мин

Вязкость: +++++ Слегка вязкий, +++ Вязкий, ++ Очень вязкий, + Полутвердый

Текучесть: + Не текучий, ++ Слабо текучий, +++ Хорошо текучий, +++++ Очень хорошо текучий ∨: Пригоден для введения через шприц

Пример 9

Нерасфасованную партию (40 г) суспензии соединения 5 готовили с использованием концентрации 0,3% метилцеллюлозы и 0,2% TWEEN-80. Хотя концентрации полимера и поверхностно-активного вещества были оптимизированы при концентрации лекарственного средства 40 масс.%, во время ускоренных и долгосрочных испытаний стабильности была приготовлена нерасфасованная серия с концентрацией лекарственного средства 35 масс.%. Состав композиции, загруженной в камеру испытания стабильности, приведен в таблице 6. Подробная производственная процедура приготовления композиции и состав приведены ниже.

Таблица 6. Состав препарата

Ингредиент	Количество (мг/г)	Количество, г /40 г
Соединение 5	350	14
Метилцеллюлоза	3	0,120
TWEEN-80	2	0,08
Вода для инъекций (ВДИ)	645	25,8

Метилцеллюлозу медленно добавляли к необходимому количеству воды для инъекций (ВДИ) в стеклянной бутылки при непрерывном перемешивании. Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока раствор не становился прозрачным и свободным от каких-либо комков, с помощью магнитной мешалки. К полученному раствору добавляли TWEEN-80 (0,08 г) и тщательно перемешивали.

Микронизированное соединение 5 (14 г; средний размер частиц 11 мкм) медленно добавляли к приготовленному раствору полимерного поверхностно-активного вещества при интенсивном перемешивании со скоростью 1400 об./мин с использованием магнитной мешалки. После полного добавления соединения 5 полученную суспензию перемешивали (600 об./мин) в течение 20 минут для равномерного диспергирования частиц.

Приготовленную композицию характеризовали по различным физико-химическим свойствам, таким как количественное содержание, рН, степень чистоты, способность к повторному диспергированию, пригодность для инъекций, полиморфная форма и размер частиц. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Физико-химическая характеристика композиции при приготовлении

Анализируемый параметр	
Внешний вид	Белая дисперсия
рН	5,78
Количественное содержание при ВЭЖХ (% от номинального количества)	108,8%
% чистоты	99,34%
Редиспергируемость	Да
Пригодность для инъекции	Да
Полиморфная форма	Такая же, как АФИ
Средний размер частиц	14 мкм

Состав, показанный в таблице 6, был признан приемлемым на основании характеристик, представленных в таблице 7.

Пример 10

Водные суспензии EFdA и соединений 3 и 5 вводили подкожно макакам-резус, периодически выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (МНКПК) и оценивали фармакокинетические данные. Наблюдаемые результаты представлены в таблицах 8, 9 и 10 для обоих соединений и на фиг. 13 для соединения 5.

Таблица 8. Фармакокинетика при подкожном введении у макак-резус: уровни МКПК EFdA-TP после введения соединения 5 или EFdA

	ПК Соединение 5: EFdA-TP (МНКПК)	ПК EFdA: EFdA-TP (МНКПК)
EFdA, номинальная доза (мг/кг)	50	50
Состав	0,25% КМЦ-Na / 0,5% TWEEN-80	0,25% КМЦ-Na / 0,1% TWEEN-80
Концентрация EFdA (мг/мл)	116	319

Объем дозы (мл/кг)	0,43 (общ.об. 1,39 мл)	0,16 (общ.об. 0,47 мл)
T _{1/2} (сутки)	31 ± 17	12 ± 5
MRT _{0-last} (сутки)	72 ± 19	6 ± 1
MRT _{0-inf} (сутки)	73 ± 21	6 ± 1
T _{max} (сутки)	21 ± 13	2 ± 0
C _{max} (мкМ)	192 ± 96	789 ± 154
C _{last} (мкМ)	0,71	0,03
AUC _{0-last} (мкМ*ч)	233,2743 ± 37,553	127,176 ± 29, 205
AUC _{0-inf} (мкМ*ч)	234,062 ± 37,077	127,201 ± 29, 225

Таблица 9. Фармакокинетика при подкожном введении макакам-резус: уровни EFdA в плазме и EFdA-TP МНКПК после введения дозы соединения 3

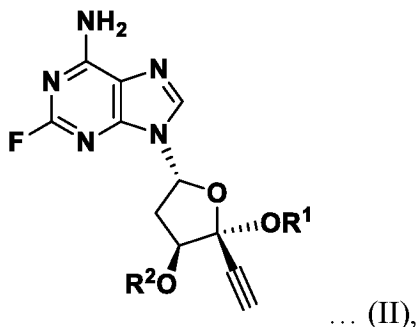
	ПК, Соединение 3: EFdA (Плазма)	ПК, Соединение 3: EFdA-TP (МНКПК)
Номинальная доза EFdA (мг/кг)	50	
Состав	0,25% КМЦ-Na / 0,5%TWEEN80	
Концентрация EFdA (мг/мл)	150	
Объем дозы (мл/кг)	0,335 (общий объем 1,57 мл)	
T _{1/2} (ч)	566 ± 344	1,022 ± 463
MRT _{0-last} (ч)	1,071 ± 488	394 ± 36
T _{max} (ч)	440 ± 270	784 ± 485
C _{max} (нМ)	40 ± 28	627 ± 60
AUC _{0-last} (нМ*ч)	35,385 ± 18,522	807,473 ± 519,381
AUC _{0-inf} (нМ*ч)	45,293 ± 14,840	1,447,998 ± 576,163

Таблица 10. Фармакокинетика при подкожном введении макакам-резус: уровни EFdA для соединений 3 и 5 в плазме

	ПК EFdA EFdA (Плазма)	ПК Соединение 5: EFdA (Плазма)	ПК Соединение 3: EFdA (Плазма)
Номинальная доза EFdA (мг/кг)	50	50	50
Состав	0,25% КМЦ-Na / 0,1%Tween 80	0,25% КМЦ-Na / 0,5%Tween 80	0,25% КМЦ-Na / 0,5%Tween 80
Концентрация EFdA (мг/мл)	319	116	150
T _{1/2} (ч)	165 ± 56	1,063 ± 608	566 ± 344
MRT _{0-last} (ч)	79 ± 37	1,449 ± 517	1,071 ± 488
T _{max} (ч)	4 ± 3,6	264 ± 125	440 ± 270
C _{max} (нМ)	3060 ± 1058	128 ± 52	40 ± 28
AUC _{0-last} (нМ*ч)	135,691 ± 22,574	143,330 ± 33,727	35,385 ± 18,522
AUC _{0-inf} (нМ*ч)	135,748 ± 22,594	145,643 ± 32,180	45,293 ± 14,840

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II):



где R^1 и R^2 независимо представляют собой $-C(=O)R^3$, а R^3 выбран из группы, состоящей из изопропила, 3-пентила, циклопентила, фенила и фенилметила.

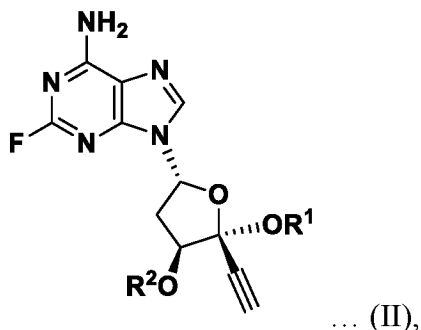
2. Соединение по п. 1, которое представляет собой кристаллический (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-(изобутирилокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил изобутират.

3. Соединение по п. 1, которое представляет собой кристаллический (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-((2-этилбутаноил)окси)метил-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил 2-этилбутаноат.

4. Соединение по п. 1, которое представляет собой кристаллический (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-(((циклопентанкарбонил)окси)метил)-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил циклопентанкарбоксилат.

5. Соединение по п. 1, которое представляет собой кристаллический (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((2-фенилацетокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил 2-фенилацетат.

6. Водная суспензия для парентерального применения, содержащая соединение формулы (II):



где R^1 и R^2 независимо представляют собой $-C(=O)R^3$, а R^3 выбран из группы, состоящей из изопропила, 3-пентила, 1-этоксипропила, циклопентила и фенилметила; неионогенное поверхностно-активное вещество; суспендирующий агент; и воду.

7. Водная суспензия для парентерального применения по п. 6, где указанное соединение присутствует в количестве примерно от 3 до 4,5% по массе суспензии, указанное неионогенное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от примерно 0,1 до примерно 0,5% по массе суспензии, и указанный суспендирующий агент присутствует в количестве в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 0,5% по массе суспензии.

8. Водная суспензия для парентерального применения по п. 6, где неионогенное поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеат.

9. Водная суспензия для парентерального применения по п. 6, где суспендирующий агент выбран из группы, состоящей из метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

10. Водная суспензия для парентерального применения по п. 6, где соединение представляет собой кристаллический (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((2-фенилацетокси)метил)-тетрагидрофуран-3-ил 2-фенилацетат.

11. Водная суспензия для парентерального применения по п. 6, где соединение представляет собой кристаллический (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-((2-этилбутаноил)окси)метил-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил 2-этилбутаноат.

12. Способ супрессии *in vivo* вируса иммунодефицита человека у пациента, включающий парентеральное введение пациенту эффективного количества соединения по п. 1 в виде водной суспензии.

13. Способ по п. 12, где введение представляет собой трехмесячный режим дозирования.

14. Способ по п. 12, где указанное эффективное количество представляет собой дозу в диапазоне примерно от 80 до 800 мг.

15. Способ по п. 12, где указанное эффективное количество представляет собой дозу в диапазоне примерно от 200 до 400 мг.

16. Способ по п. 12, где соединение представляет собой кристаллический (2R, 3S, 5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((2-фенилацетокси)метил)тетрагидрофуран-3-ил 2-фенилацетат.

17. Способ по п. 12, где соединение представляет собой кристаллический (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-((2-этилбутаноил)окси)метил-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил 2-этилбутаноат.

18. Способ профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта-человека, не инфицированного ВИЧ, включающий парентеральное введение субъекту-человеку

эффективного количества соединения по п. 1 в виде водной суспензии в полугодовом режиме дозирования.

19. Способ по п. 18, где указанное соединение вводят в виде стандартной дозы в диапазоне от примерно 80 до примерно 800 мг.

20. Способ по п. 18, где указанное соединение вводят в объеме дозы в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 4 мл на дозу.

21. Водная суспензия для парентерального применения по п. 6 или п. 7, в которой неионогенное поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтилен(20)сорбитан моноолеат.

22. Водная суспензия для парентерального применения по любому из пп. 6, 7 или 21, где суспендирующий агент выбран из группы, состоящей из метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

23. Водная суспензия для парентерального применения по любому из пп. 6, 7, 21 или 22, где соединение является кристаллическим (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-этинил-2-((2-фенилацетокси)метил)-тетрагидрофуран-3-ил 2-фенилацетатом или кристаллическим (2R,3S,5R)-5-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)-2-((2-этилбутаноил)окси)метил-2-этинилтетрагидрофуран-3-ил 2-этилбутаноатом.

24. Способ супрессии *in vivo* вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у пациента, включающий парентеральное введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-5 в виде водной суспензии.

25. Способ по п. 24, где введение представляет собой трехмесячный режим дозирования.

26. Способ профилактики ВИЧ-инфекции у человека, не инфицированного ВИЧ, который включает парентеральное введение субъекту-человеку эффективного количества соединения по любому из пп. 1-5 в виде водной суспензии в полугодовом режиме дозирования.

27. Способ по любому из пп. 24-26, где указанное эффективное количество представляет собой дозу в диапазоне от примерно 80 до примерно 800 мг.

28. Способ по любому из пп. 24-27, где указанное соединение вводят в объеме дозы в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 4 мл на дозу.

29. Способ по любому из пп. 24-28, где введение соединения обеспечивает медленное, контролируемое или замедленное высвобождение EFdA из соединения *in vivo*.

30. Способ по любому из пп. 24-29, где способ введения соединения выбран из группы, состоящей из перорального введения, парентеральных, подкожных инъекций,

внутривенной, внутримышечной, интратеральной инъекции, инфузии, и высвобождения из имплантата.

31. Способ по любому из пп. 24-30, где соединение находится в составе в виде водной суспензии, раствора, или инкапсулировано в частицы для медленного высвобождения.

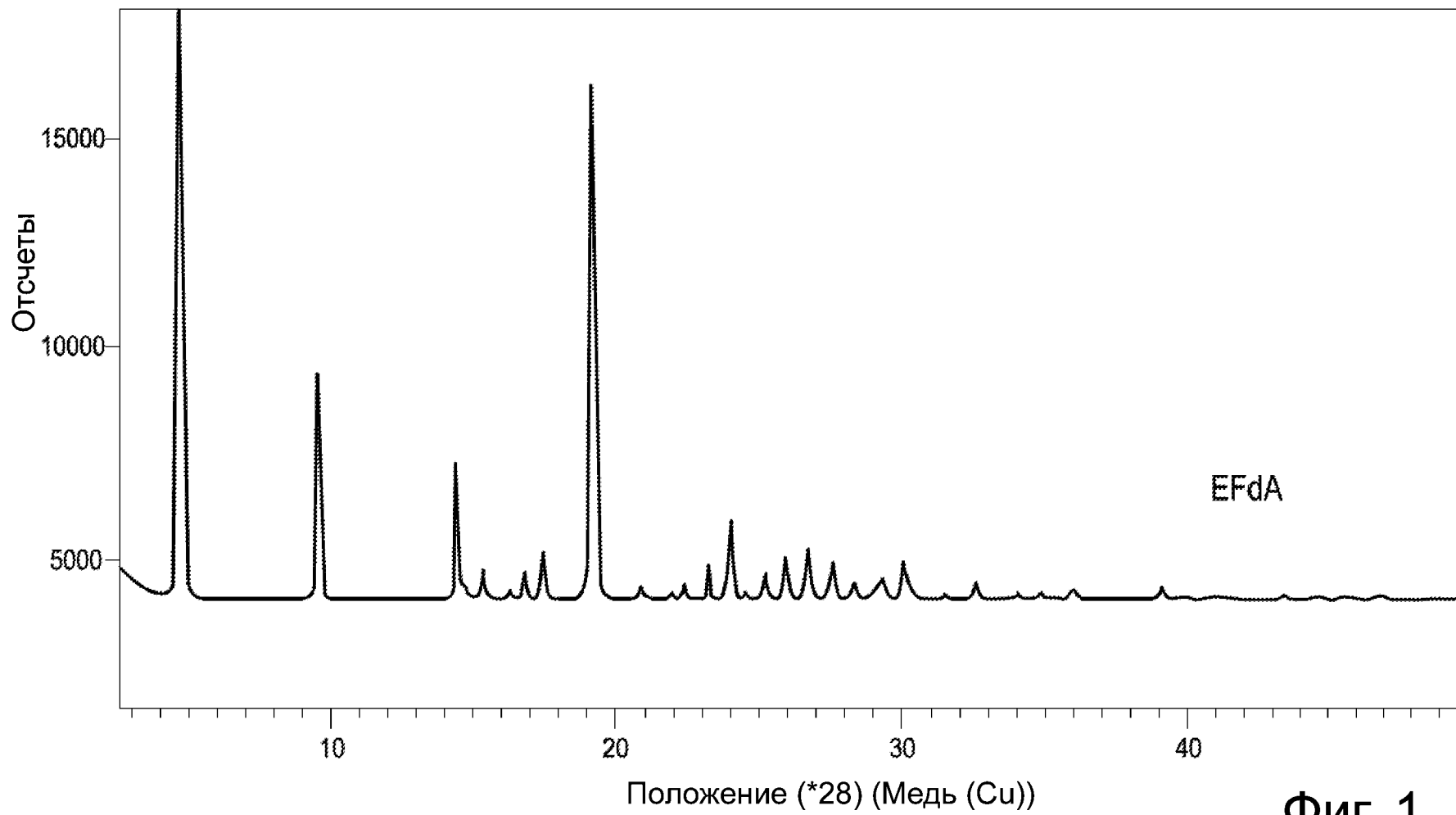
32. Способ по любому из пп. 24-31, где вирусная инфекция вызвана ВИЧ.

33. Способ по любому из пп. 24-31, где вирусная инфекция вызвана ВГВ.

34. Способ по любому из пп. 24-33, дополнительно включающий применение дополнительного агента против ВИЧ и/или против ВГВ.

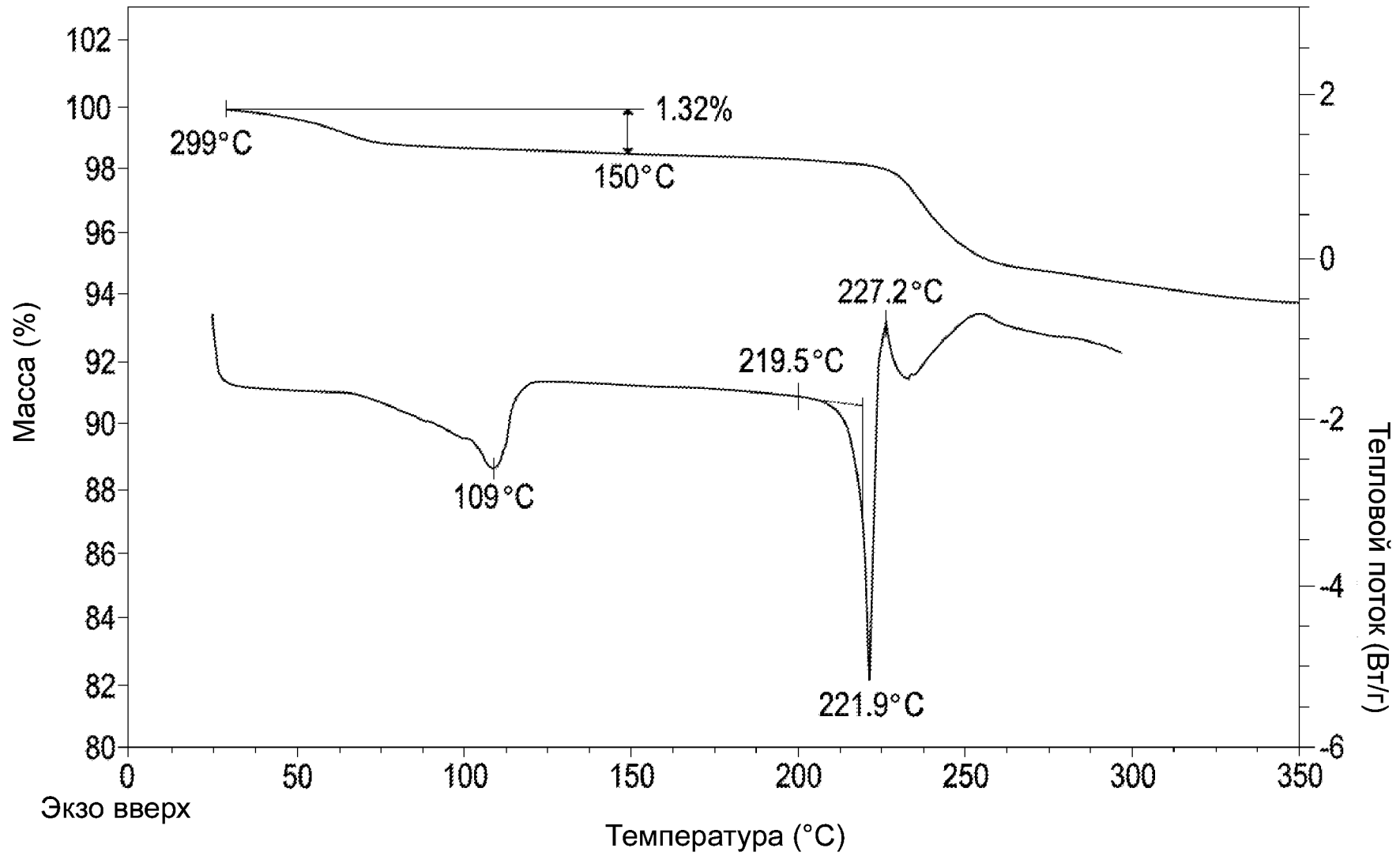
35. Способ по п. 34, где дополнительный агент выбран из группы, состоящей из каботегавира, долутегавира, доравирина, элвитегавира, лерсиверина, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида фумарата и ламивудина.

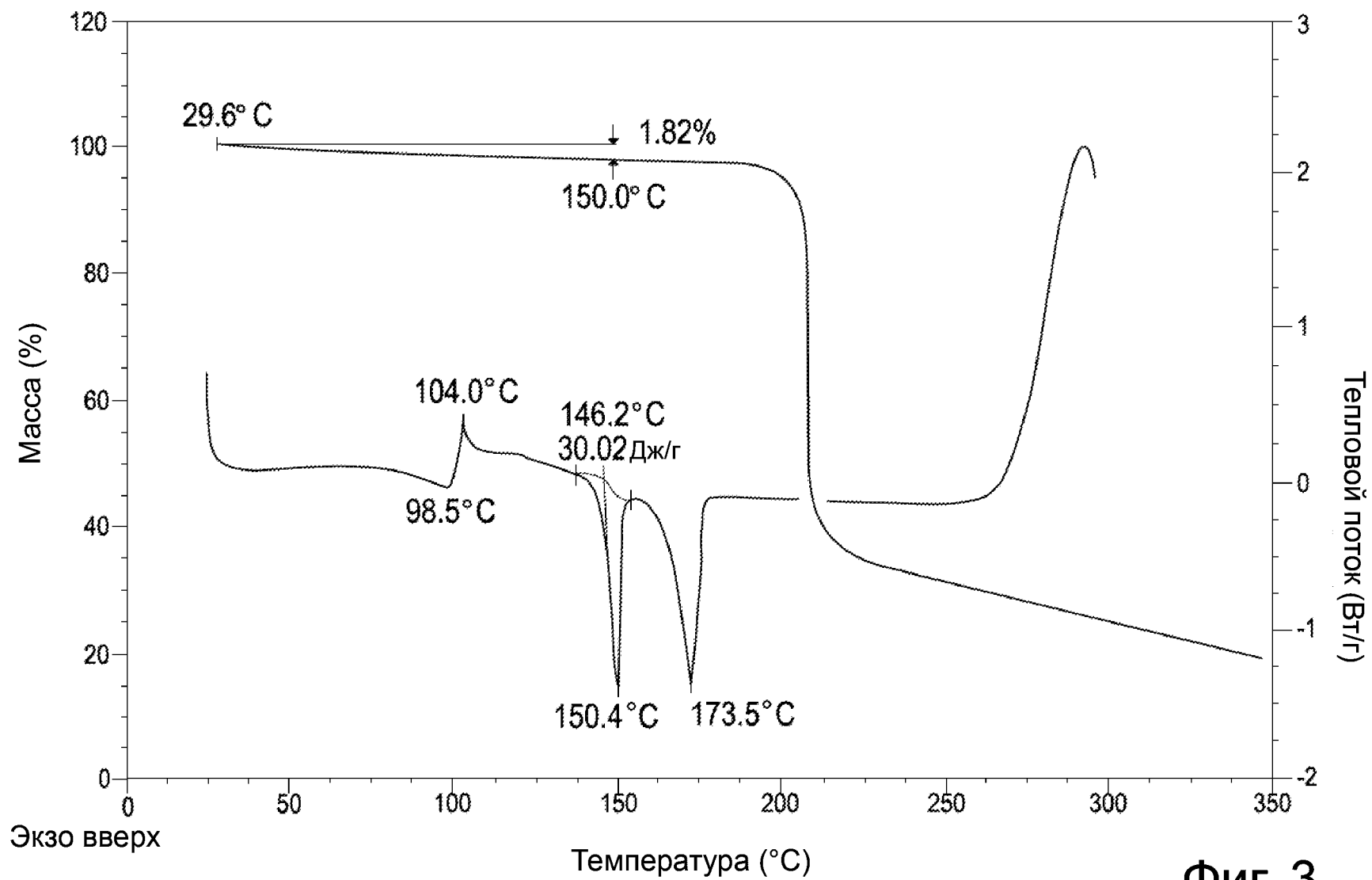
36. Применение соединения по любому из пп. 1-11 для лечения и профилактики вирусной инфекции ВИЧ или ВГВ.



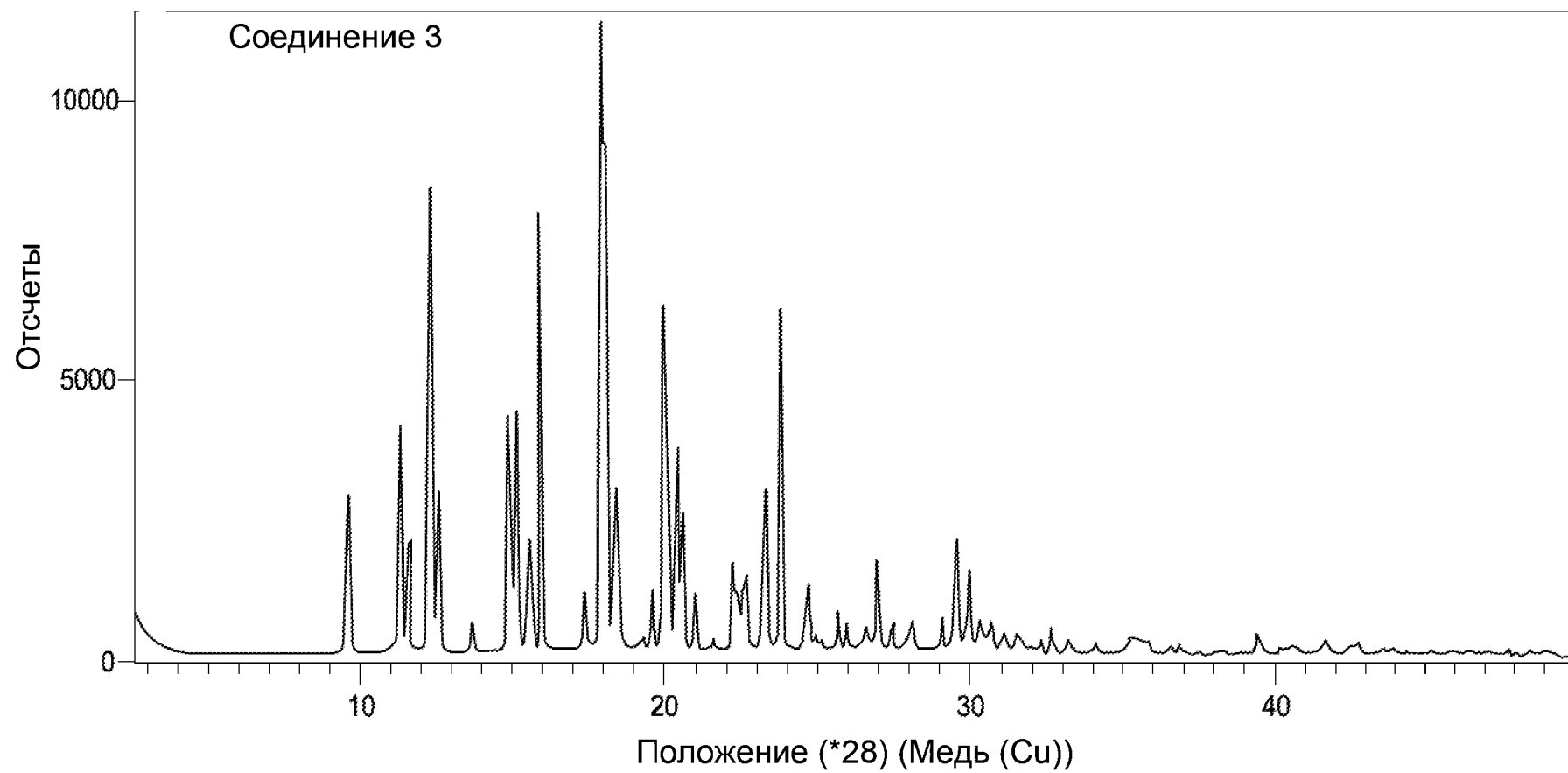
ФИГ. 1

Фиг. 2

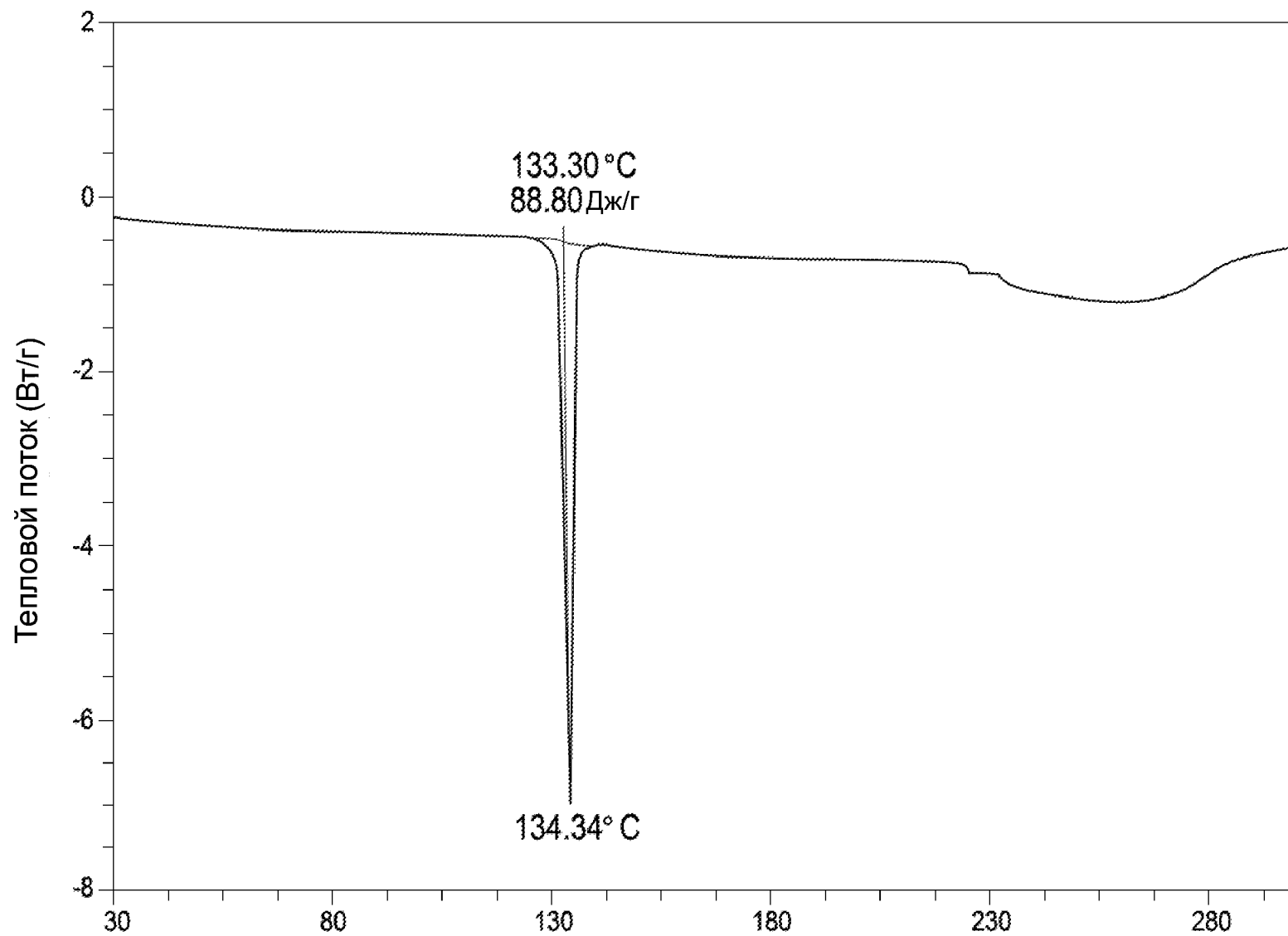




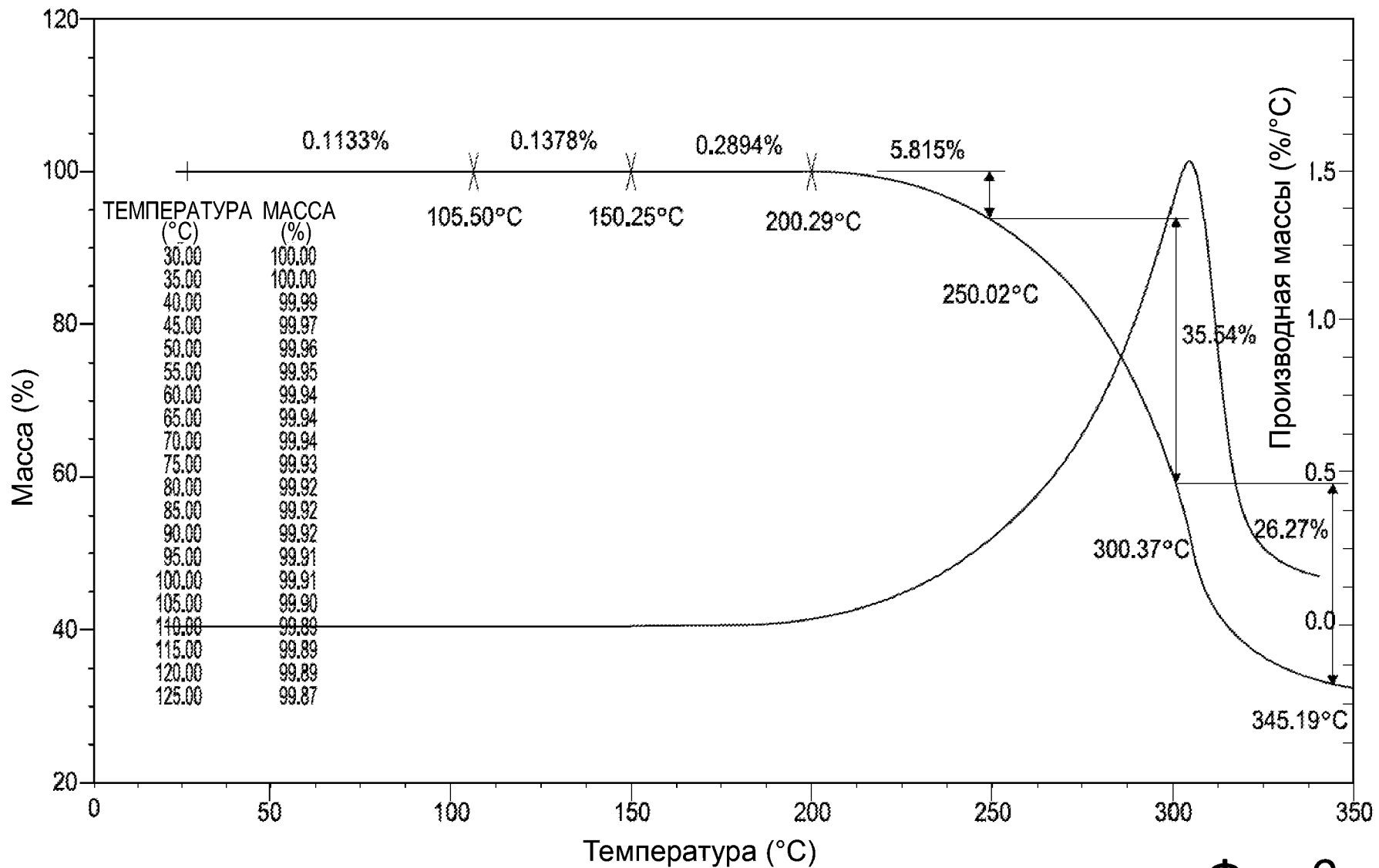
Фиг. 3



ФИГ. 4

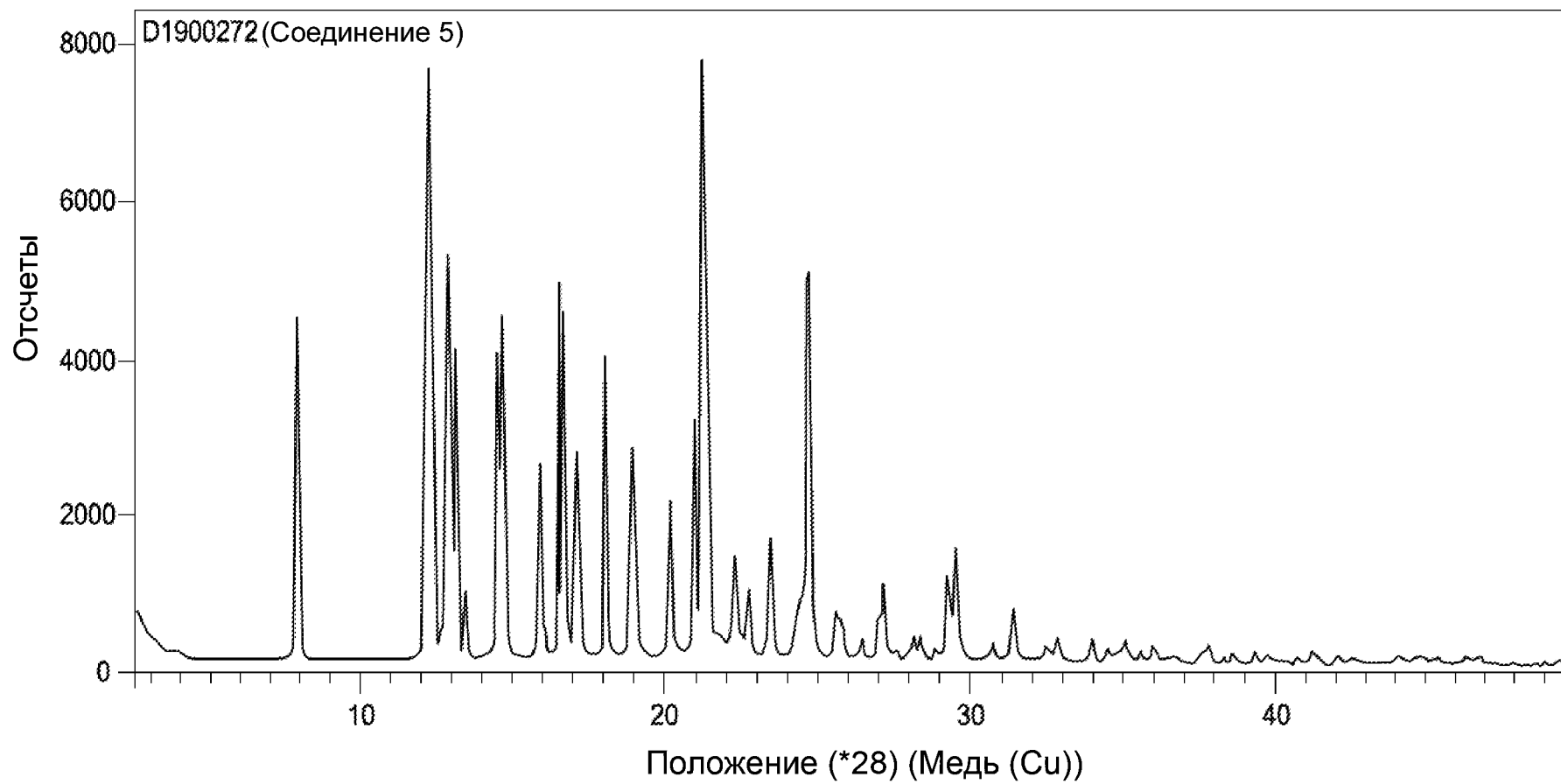


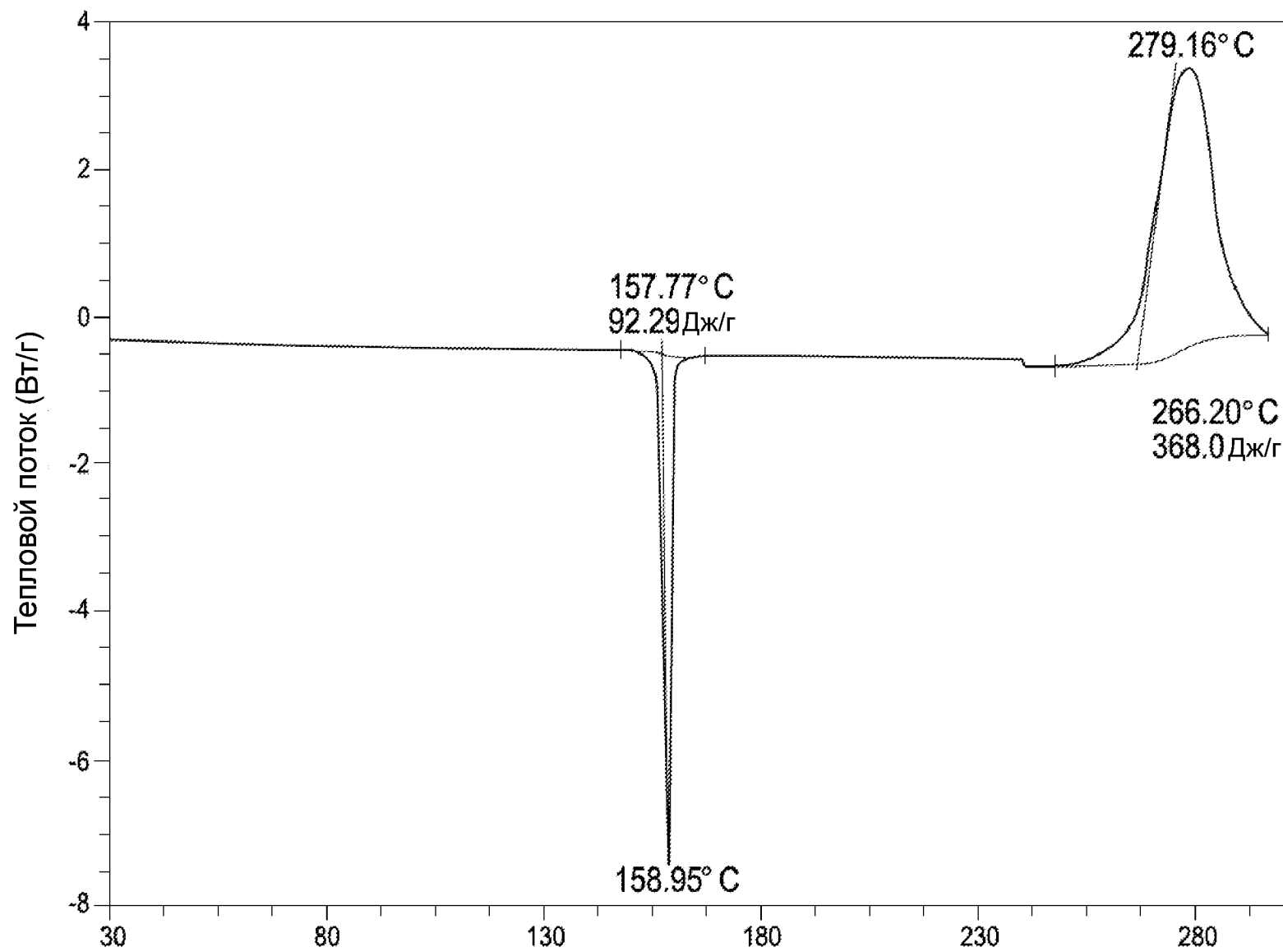
Фиг. 5



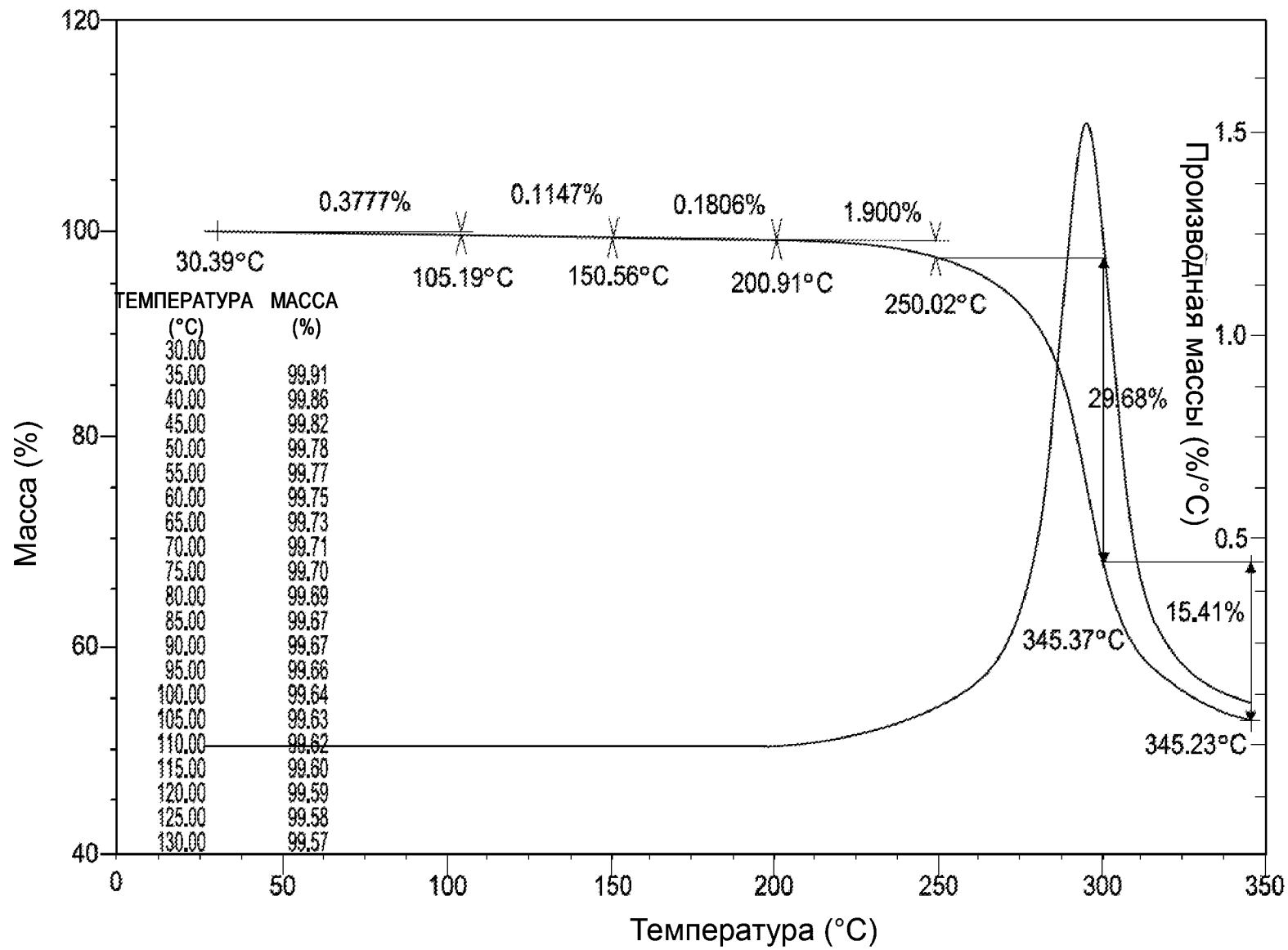
Фиг. 6

Фиг. 7



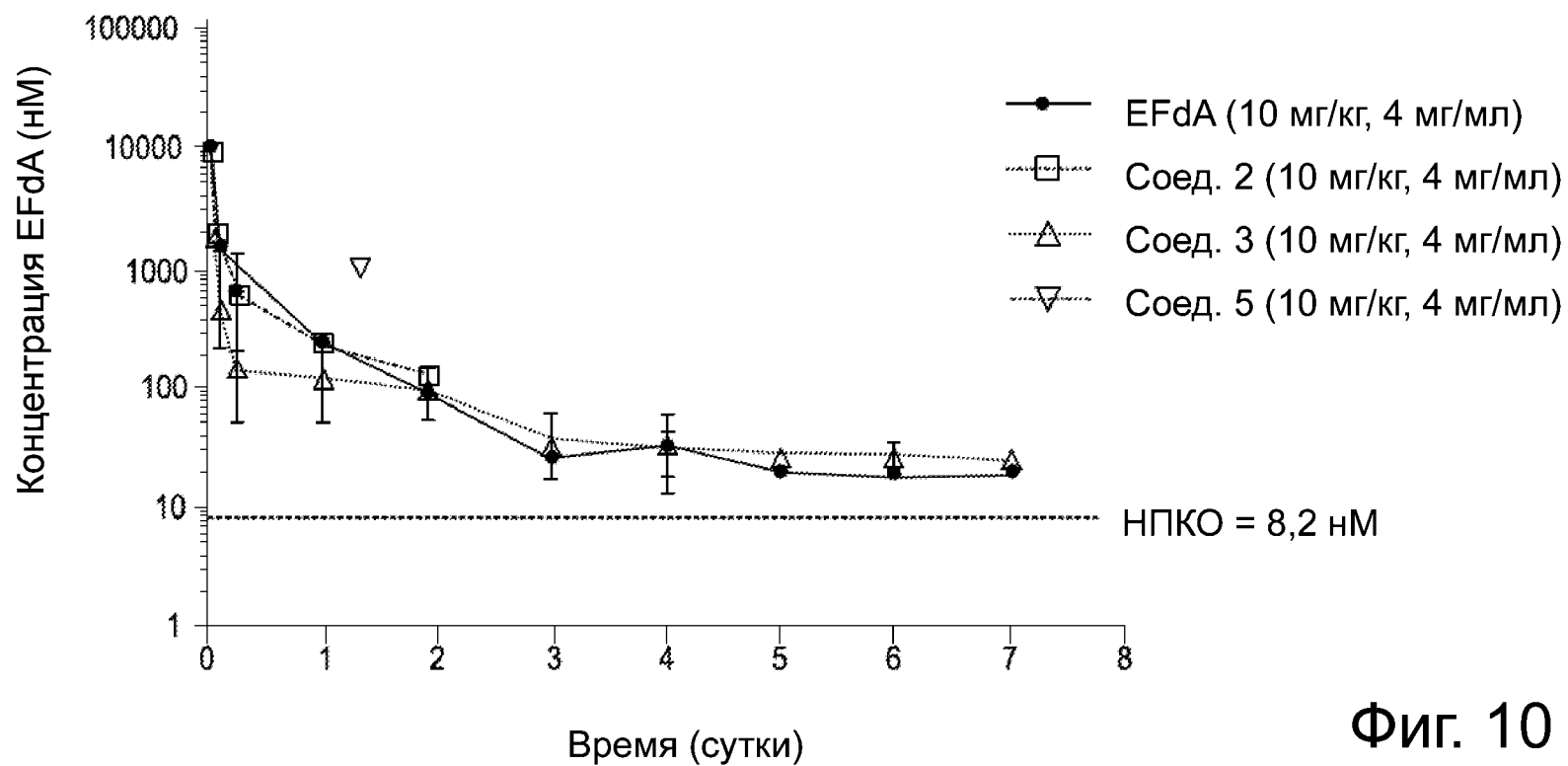


Фиг. 8



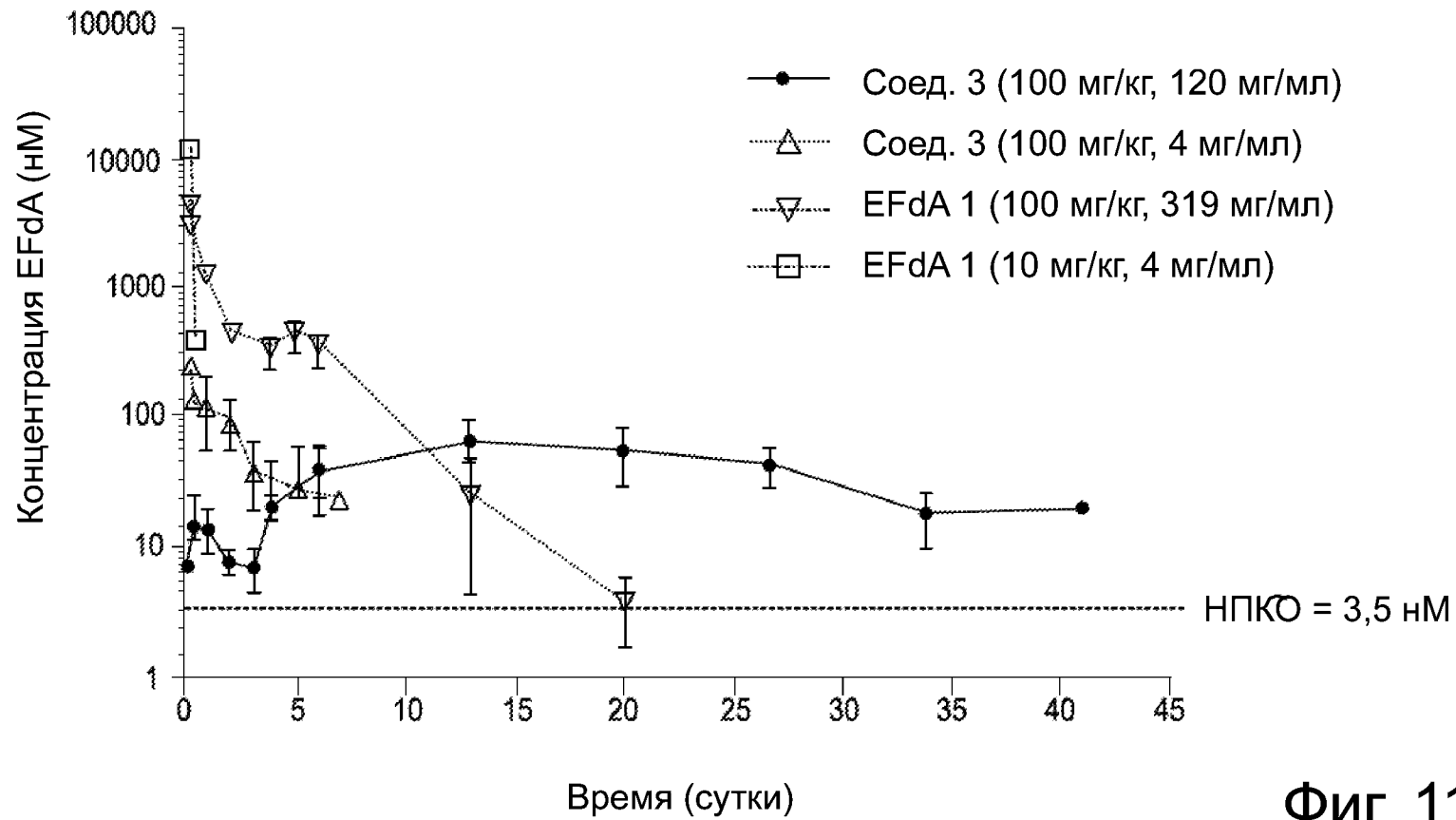
Фиг. 9

Экспозиция EFdA после
подкожного введения у крыс

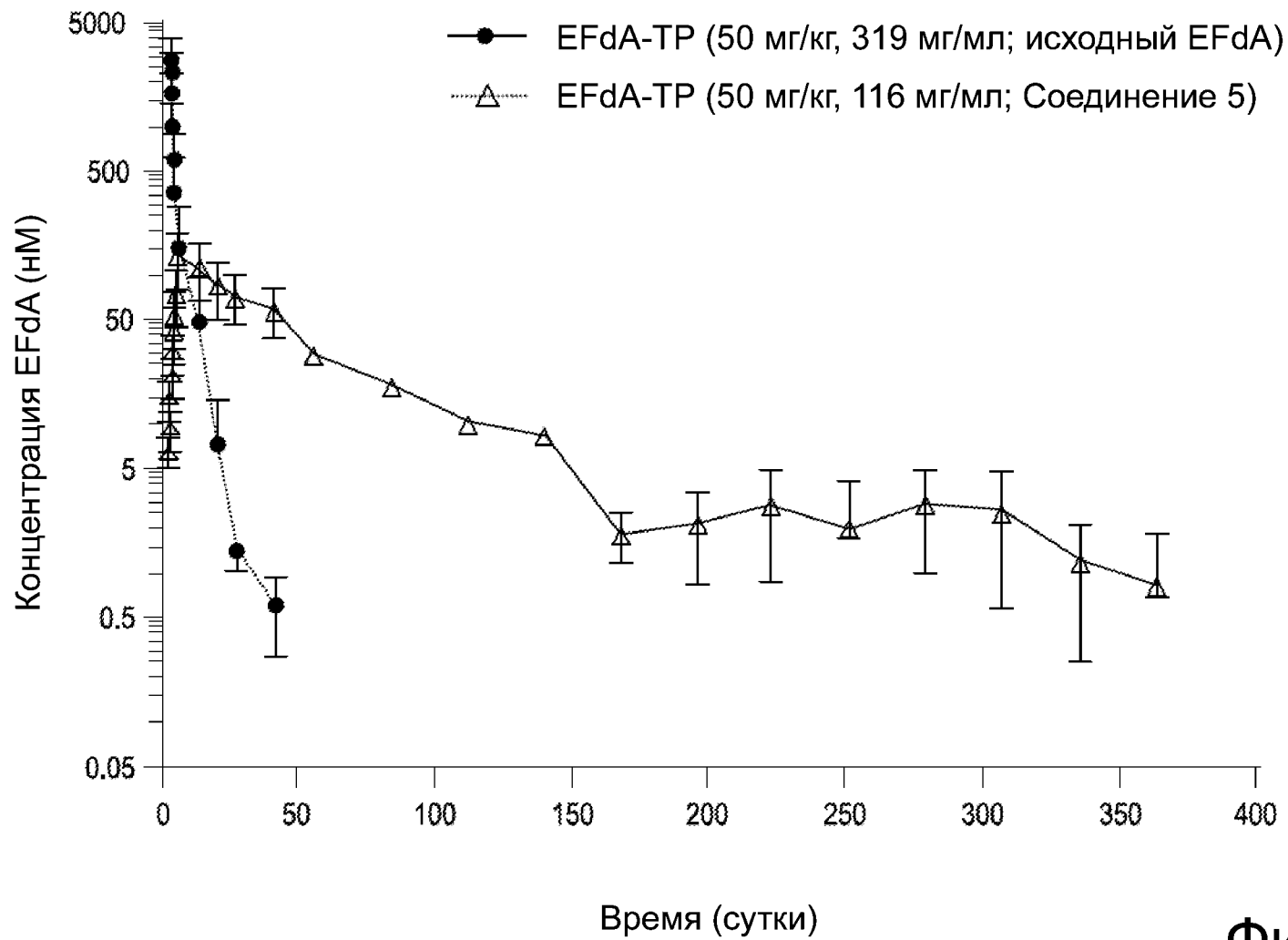


Фиг. 10

Экспозиция EFdA после
подкожного введения у крыс

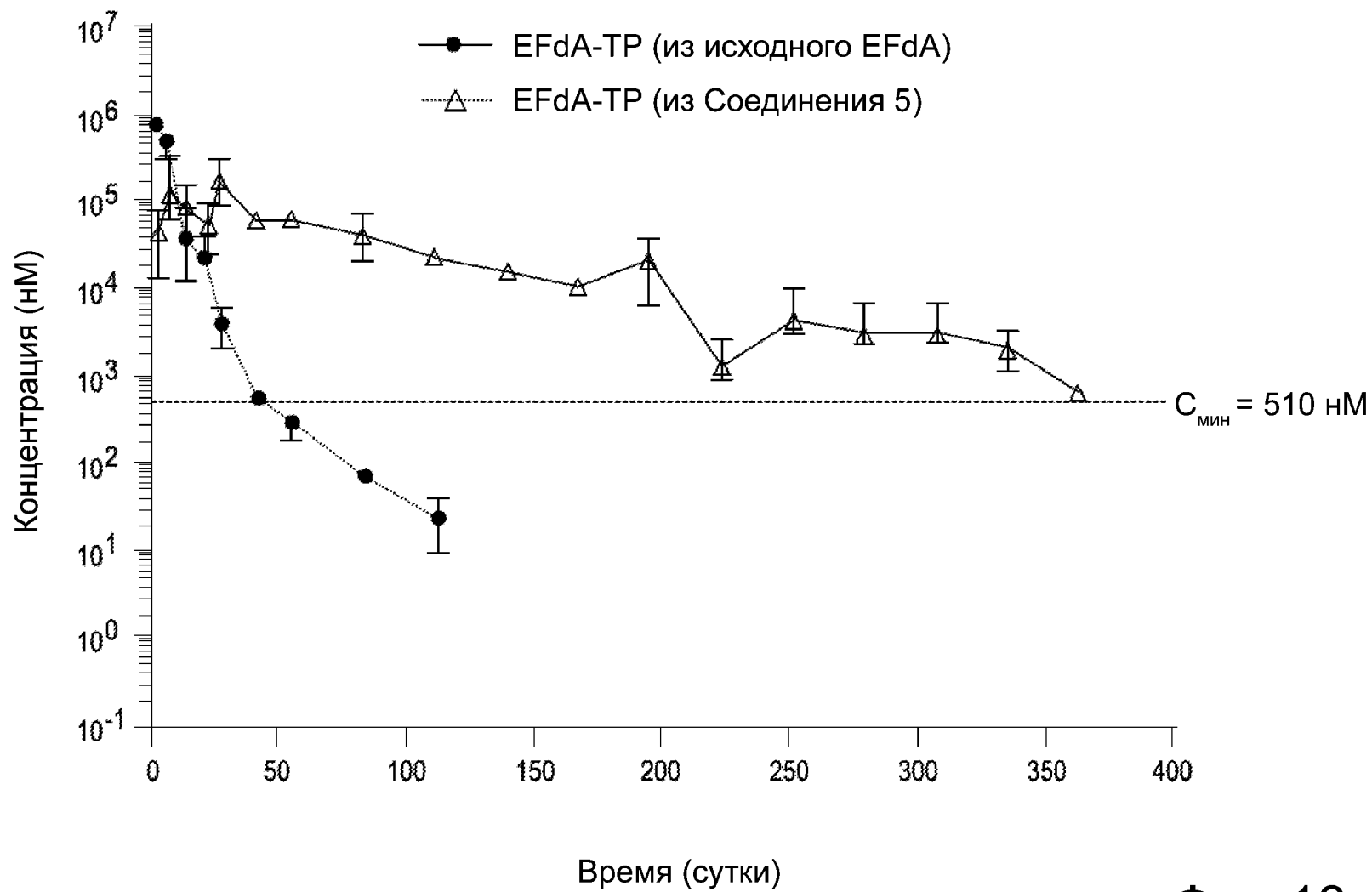


Фиг. 11



Фиг. 12

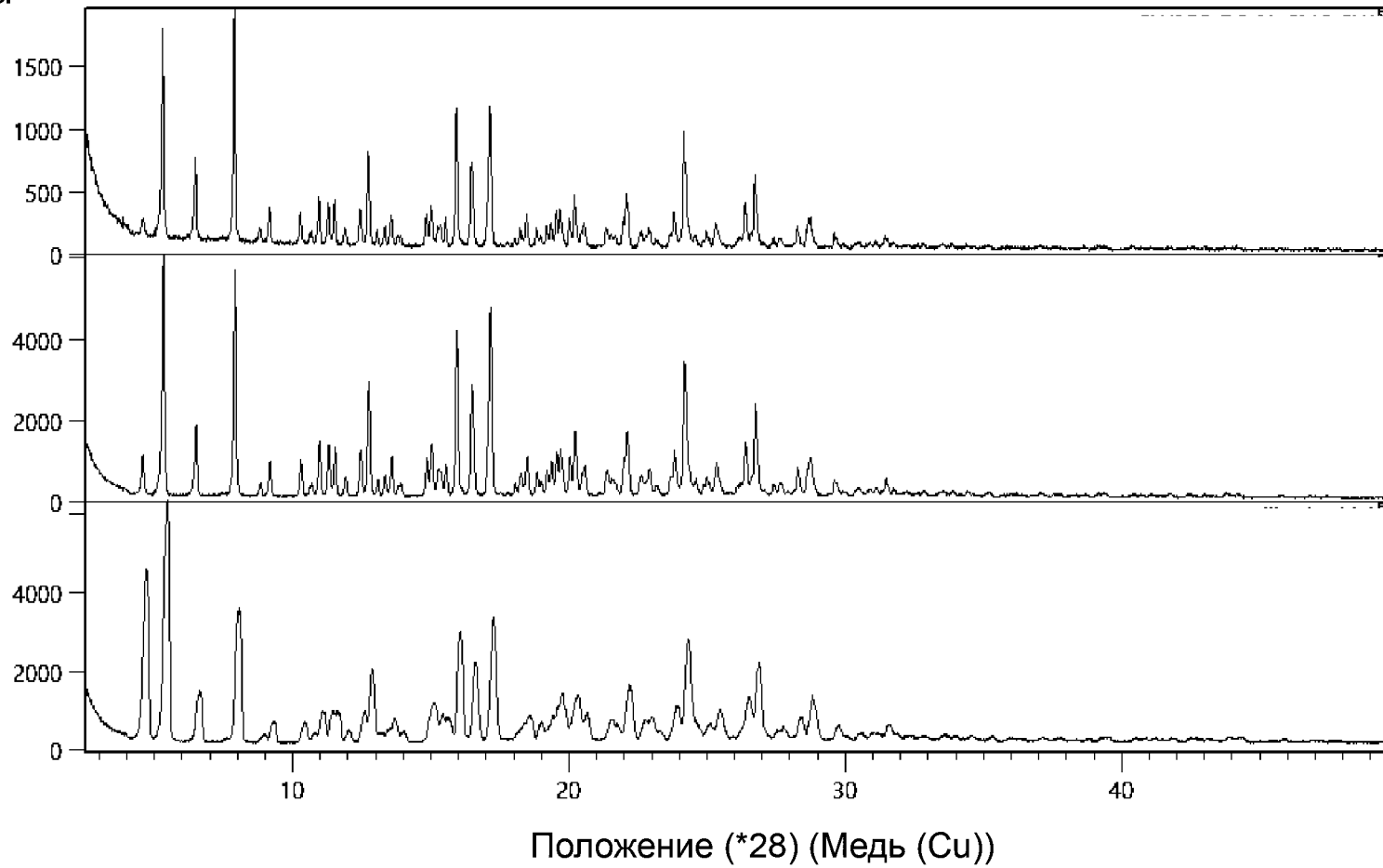
+



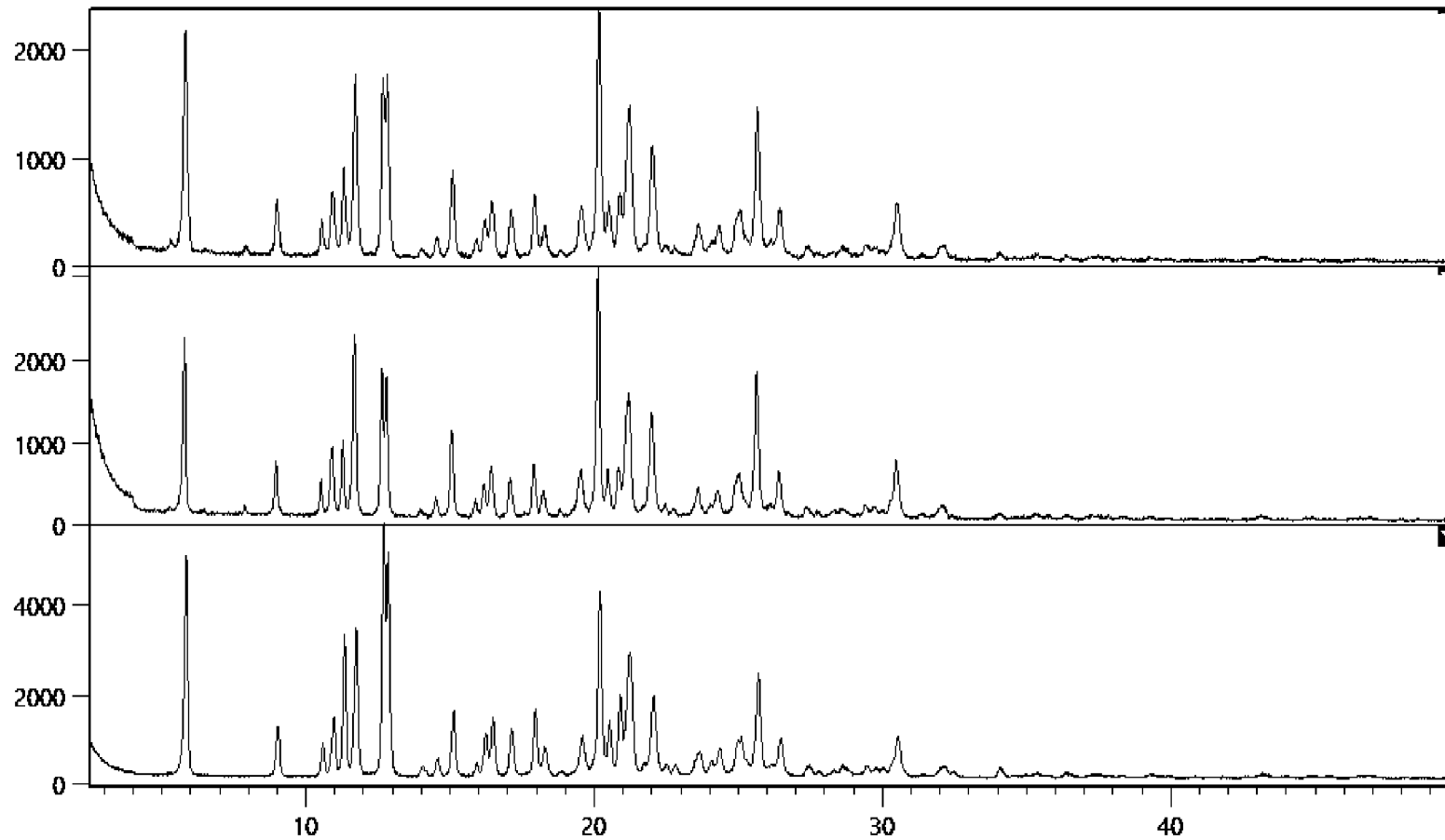
Фиг. 13

Фиг. 14

Отсчеты



Отсчеты



Положение (*2θ) (Медь (Cu))

Фиг. 15