

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042565**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.27

(51) Int. Cl. **A61K 31/7076** (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891814

(22) Дата подачи заявки
2017.02.10

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ И СПИДА

(31) **62/294,576; 62/297,657**

(32) **2016.02.12; 2016.02.19**

(33) **US**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/US2017/017283**

(87) **WO 2017/139519 2017.08.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

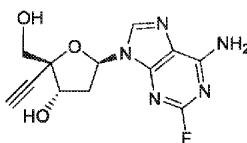
(72) Изобретатель:
**Хазуда Дария, Меллер Майкл Д.,
Гроблер Джей А. (US), Николл-
Гриффит Дебора Энн (CA)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) CHERYL A. STODDART ET AL.
"Oral Administration of the Nucleoside EFdA
(4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine) Provides
Rapid Suppression of HIV Viremia in Humanized
Mice and Favorable Pharmacokinetic Properties in
Mice and the Rhesus Macaque", ANTIMICROBIAL
AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 59,
no. 7, 1 July 2015 (2015-07-01), pages
4190-4198, XP055373478, ISSN: 0066-4804, DOI:
10.1128/AAC.05036-14, title, abstract

M. MURPHEY-CORB ET AL.: "Response
of Simian Immunodeficiency Virus to the Novel
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor 4'-
Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine In Vitro and
In Vivo", ANTIMICROBIAL AGENTS AND
CHEMOTHERAPY, vol. 56, no. 9, 19 June
2012 (2012-06-19), pages 4707-4712, XP055373897,
ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.00723-12,
abstract; p. 4709, last; p. 4710, col. 1, first full
US-B2-7339053

(57) Изобретение относится к способу ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, лечения ВИЧ-инфекции, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, профилактики и/или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC путем введения соединения структурной формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, не чаще чем один раз в день.

B1**042565****042565 B1**

Предпосылки создания изобретения

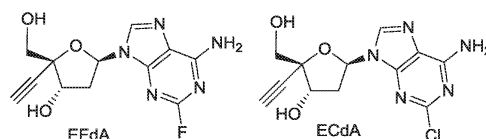
Инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) представляет собой серьезное заболевание, которое, если не лечить, в конечном итоге разрушает иммунную систему хозяина, приводя к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД) и преждевременной смерти. Несмотря на успехи в антиретровирусной терапии (ART), ВИЧ продолжает оставаться глобальным эпидемическим заболеванием и приоритетной глобальной задачей общественного здравоохранения. В 2012 году примерно 35 млн человек во всем мире жило с ВИЧ (Всемирный отчет: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UN-AIDS/JC2502/1/E). В США примерно 1,2 млн человек живут с ВИЧ, и около 50000 человек вновь заражаются каждый год. У серопозитивных пациентов ВИЧ сначала является бессимптомным, но обычно развивается СПИД-ассоциированный комплекс (ARC), с последующим развитием СПИДа. Более 650000 человек в США умерли от СПИДа, и более чем 14000 дополнительно умирают ежегодно. Лечение может помочь людям с ВИЧ жить дольше, вести более здоровый образ жизни, но в настоящее время в США только у 30% людей с ВИЧ вирус успешно поддерживается контролем. (Center for Disease Control and Prevention. Today's HIV/AIDS epidemic. July 2015).

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI или NsRTI) ингибируют ВИЧ обратную транскриптазу и блокируют репликацию ВИЧ. Они представляют собой один из 6 классов ВИЧ антиретровирусных препаратов (ARV), используемых в качестве компонентов мощной и прочной множественной лекарственной схемы, которая обычно объединяет два NRTI (или NRTI с NtRTI) с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, ингибитором переноса молекулярной цепочки интегразы или ингибитором протеазы. Комбинированное лечение максимизирует реакцию на лечение и минимизирует возникновение лекарственной устойчивости.

Из-за того, что репликация ВИЧ является асинхронной, необходимо постоянное присутствие антиретровирусных агентов у пациентов, для эффективной супрессии вирусемии. Для большинства классов препаратов, включая ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, эффективность продиктована концентрациями циркулирующего лекарственного средства, и дозирование нацелено на обеспечение концентраций циркулирующего лекарственного средства на протяжении всего интервала дозирования (т.е. C_{min}), которые превышают требуемые для супрессии репликации вируса (т.е. IC_{50} или IC_{95}). В противоположность этому, с момента проникновения в клетки NRTI и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NtRTI, такие как тенофовир) поступают в облигатные внутриклеточные анаболические пути для преобразования в активные фосфорилированные формы и их внутриклеточного полураспада вместо их концентрирования в плазме, что и обуславливает их длительный эффект. Утвержденные в настоящее время все NRTI и NtRTI вводят по меньшей мере один раз в день.

4'-Этинил-2-фтор-2'-дезоксаденозин (EFdA) представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, который блокирует ВИЧ-1 и SIV вирусную репликацию *in vitro* (Kawamoto, A., Kodama, E., Sarafianos S.F. et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*; 40(11):2410-20 [2008]; Ohnishi, H., Kohgo, S., Hayakawa, H. et al., *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 26, 1543-1546 [2007]) и *in vivo* (Hattori, S., Ide, K., Nakata, H. et al., *Antimicrobial. Agents and Chemotherapy*, 53, 3887-3893 [2009]).

В патенте США № 7339053 описан EFdA (называемый в патенте '053 как 2'-дезоксид-4'-C-этинил-2-фтораденозин) и 4'-этинил-2-хлор-2'-дезоксаденозин (называемый в настоящем описании как ECdA; называемый в патенте '053 как 2-хлор-2'-дезоксид-4'-C-этиниладенозин). EFdA и ECdA имеют следующие химические структуры:



Оба соединения метаболизируются в клетках в их активный трифосфатный анаболит, который ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. В отличие от NsRTI и NtRTI, доступных в настоящее время для лечения ВИЧ инфекции, у которых не хватает 3'-ОН группы для блокировки включения входящих нуклеотидов, у EFdA и ECdA группа 3'-ОН удерживается и выступает в качестве терминатора цепи, путем предотвращения транслокации праймер:матрица в активном сайте обратной транскриптазы (RT) и предотвращения связывания входящих трифосфатов дезоксирибонуклеотидов. (dNTP). Кроме того, сборка модифицированного рибозного кольца EFdA и ECdA, как полагают, вносит вклад в ингибирование обратной транскриптазы, путем размещения 3'-ОН в векторе, в котором фосфоперенос из входящего нуклеотида является неэффективным. (Michailidis E., et al., Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine triphosphate, *J. Biol. Chem.* 284:35681-35691 [2009]; Michailidis E., et al., 4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) inhibits HIV-1 reverse transcriptase with multiple mechanisms, *J. Biol. Chem.* 289:24533-24548 [2014]).

В *in vitro* анализе на репликацию ВИЧ EFdA является мощным антиретровирусным препаратом и проявляет сопоставимую противовирусную активность в отношении всех подтипов клинических изолятов, которые подвергались оценке. Он быстро анаболизируется в обеих лимфоидных производных кле-

точных линиях и в мононуклеарных клетках периферической крови в активный трифосфат *in vitro*, и внутриклеточный период полувыведения EFdA трифосфата (EFdA-TP) превышает 72 ч. (Stoddart, C.A., Galkina, et al., Oral Administration of the Nucleoside EFdA (4'-Ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine) Provides Rapid Suppression of HIV Viremia in Humanized Mice and Favorable Pharmacokinetic Properties in Mice and the Rhesus Macaque, *Antimicrob Agents Chemother*, 2015 Jul; 59(7):4190-4198, Published online 2015 May 4).

Эффективность EFdA была показана на животных моделях ВИЧ инфекции, включая модель гуманизированных мышей и модель SIV зараженных макак резус. Фармакокинетические исследования перорально введенного EFdA мышам и макакам резус продемонстрировали быстрое поглощение и надежное преобразование нуклеозидов в активные трифосфаты в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC). Достигнутые концентрации лекарственного средства как у гуманизированных мышей, так и у макак резус были эффективными в супрессии вирусемии при введении ВИЧ и SIV инфицированным животным соответственно. PBMC, которые были выделены из неинфицированных обезьян, спустя 24 ч после введения препарата, не были подвергнуты SIV инфицированию. (Ibid.)

Доступные в настоящее время лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции работают совместно с супрессией вирусемии, сохраняя вирус под контролем. Лекарственная терапия ВИЧ является пожизненной, и строгое соблюдение режима лечения имеет решающее значение для поддержания вирусной супрессии, снижения риска возникновения лекарственной устойчивости и сведения к минимуму риска передачи инфекции. Эффективные и безопасные, хорошо переносимые лекарственные препараты, которые легко принимать с низкой частотой дозирования, обладают потенциальной возможностью улучшения соблюдения пациентом предписанного режима и долгосрочного успеха лечения пациента. Для профилактики против ВИЧ инфицирования в настоящее время доступным предварительным профилактическим (PrEP) лечением, одобренным в США Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, является только TRUVADA® (эмтрицитабин/тенофовир DF) для профилактики против ВИЧ инфицирования у неинфицированных людей.

В настоящее время доступные перорально вводимые антиретровирусные препараты дозируются один раз в день. Менее частые дозировки смогут помочь облегчить как практические проблемы, так и совокупное психологическое воздействие при ежедневном приеме ВИЧ-препаратов. Длительно действующие ART потенциально могут помочь пациентам вернуться к большему ощущению нормальной жизни и обеспечить гибкость, которая сможет повлиять на их ощущение жизни, работы, путешествий, отношение к другим и самим себе. Кроме того, предостережение от других хронических заболеваний, требующих непрерывного лечения, таких как остеопороз и сахарный диабет 2 типа, показало, что некоторые пациенты смогут адаптироваться и предпочесть схемы дозирования один раз в неделю, чем ежедневное, что может привести к улучшению соблюдения режима приема лекарственного препарата.

Желательно иметь дополнительные варианты профилактической терапии для людей с риском инфицирования ВИЧ, либо путем введения одного активного агента, либо комбинации активных агентов. Кроме того, желательно иметь дополнительные возможности перорального дозирования для ВИЧ-терапии как для лечения, так и для профилактики ВИЧ инфицирования, которое может проводиться реже, чем дозирование на ежедневной основе, для обеспечения дальнейших альтернатив для пациентов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к доконтактному профилактическому (PrEP) лечению при использовании 4'-этинил-2'-фтор-2'-дезоксиаденозина (EFdA) или 4'-этинил-2'-хлор-2'-дезоксиаденозина (ECdA), т.е. применению EFdA или ECdA или их фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в качестве активного агента, для профилактики ВИЧ инфицирования у субъекта, не инфицированного ВИЧ, который имеет риск указанного инфицирования. Профилактическое лечение может быть осуществлено любым путем или способом введения, включающим, но не ограничиваясь ими, пероральное, парентеральное введение или введение с использованием имплантируемой композиции или устройства.

Настоящее изобретение также включает лечение субъекта, инфицированного ВИЧ, путем парентерального введения EFdA или ECdA или их фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в качестве активного агента, применяя режим дозирования один раз в неделю или реже. Оно также охватывает лечение субъекта, инфицированного ВИЧ, путем введения EFdA или ECdA при использовании имплантируемой композиции или устройства, которое имплантируют субъекту один раз в неделю или реже, для доставки активного агента в течение промежутка времени от одной имплантации до последующей имплантации.

Настоящее изобретение далее относится к пероральному введению EFdA или ECdA или их фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в качестве активного агента субъекту, применяя пероральный режим введения для лечения ВИЧ, где EFdA или ECdA вводят не чаще, чем один раз в день. Например, EFdA или ECdA может быть введен перорально в режиме дозирования два раза в неделю, в режиме дозирования один раз в неделю, в режиме дозирования раз в две недели, в режиме дозирования два раза в месяц или в режиме дозирования один раз в месяц для ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, лечения ВИЧ-инфекции, профилактики ВИЧ инфицирования и профилактики, лечения и/или задержки начала или прогрессирования СПИДа и/или ARC.

Описание фигур

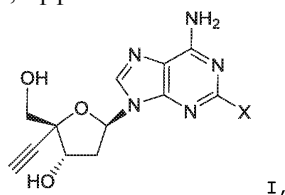
На фиг. 1 приведен график изменения вирусной нагрузки у SIV-инфицированных обезьян в исследовании "Еженедельной эффективности в отношении ВИЧ-инфекции на модели SIV инфицированных макаков резус", описанного в примере 1.

На фиг. 2 приведен график значения концентрации PBMC от профильного времени для EFdA аденозинтрифосфата (TP) после введения пероральных доз EFdA один раз в неделю в течение 3 недель здоровым испытуемым субъектам натошак (линейная шкала) (нижний, полулогарифмический график).

На фиг. 3 приведен график значения концентрации EFdA в плазме от профильного времени после введения пероральных доз EFdA один раз в неделю в течение 3 недель здоровым испытуемым субъектам натошак (линейная шкала, первые 24 ч после дозирования) (нижний, полулогарифмический график) (N=6, LOQ=3,41 нМ).

Подробное описание изобретения

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения, называемый в данном описании вариантом осуществления А, относится к способу профилактики ВИЧ инфицирования, включающему введение субъекту, не инфицированному ВИЧ, эффективного количества соединения структурной формулы I



I,

или его фармацевтически приемлемой соли или его сокристалла,

где X представляет собой -F или -Cl.

Эффективное количество указанного соединения может быть введено субъекту один раз в день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц или один раз в месяц или менее частые интервалы времени, такие как один раз каждые три месяца, два раза в год или один раз в год, для профилактики ВИЧ инфицирования. В аспекте данного варианта осуществления эффективное количество указанного соединения может быть введено субъекту, применяя режим дозирования, при котором соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сокристалл вводят данному субъекту не чаще чем один раз в день.

Для профилактического применения против ВИЧ инфицирования в отношении неинфицированного субъекта соединения формулы I, или их соль, или сокристалл могут быть введены любым способом, создающим контакт активного средства с местом воздействия данного средства. Они также могут быть введены обычными средствами, доступными для применения в сочетании с фармацевтическими, либо в виде отдельных профилактических средств, либо в виде комбинации профилактических средств. Их можно вводить как таковые, но обычно их вводят с фармацевтическими носителями, отобранными на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Соединения формулы I могут вводиться, например, перорально (например, в виде таблеток или капсул), парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции, или другие методы инфузии) или в виде ингаляционного спрея, в виде фармацевтической композиции в единичной или множественной дозированной форме, содержащей, индивидуально или комбинировано, эффективное количество данного соединения и обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители для профилактики ВИЧ-инфекции. Соединения формулы I также могут быть введены парентерально при помощи композиций для доставки имплантируемых лекарственных средств или устройств, адаптированных для обеспечения эффективного количества соединения в течение длительного периода времени.

Твердые препараты для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки) могут быть получены согласно методикам, известным в данной области, и могут использоваться такие твердые эксципиенты, как крахмал, сахара, каолин, лубриканты, связующие, дезинтегранты и т.п. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п.) могут быть получены согласно методикам, известным в данной области, и может использоваться любая обычно принятая среда, такая как вода, гликоли, масла, спирты и т.п. Для перорального введения, твердая дозированная форма является предпочтительной, особенно таблетки.

Парентеральные композиции соединений формулы I могут быть получены согласно методикам, известным в данной области, и обычно используется стерильная вода в качестве носителя и другие необязательные ингредиенты, такие как стабилизаторы и/или растворимые добавки. Инъецируемые растворы или инъецируемые суспензии могут быть получены согласно способам, известным в данной области, например, где носитель включает солевой раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь солевого раствора и глюкозы. Имплантируемые композиции также могут быть получены согласно способам, известным в данной области, где, например, носитель включает активный химический ингредиент с подходящими эксципиентами (например, полимерами), или используя имплантируемые устройства для

доставки лекарственного средства.

Дальнейшее описание способов, подходящих для использования в получении фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы I, и ингредиентов, подходящих для использования в указанных композициях, предоставлены Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A.R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 и в Remington-The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, published by Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978085711-062-6 и в предыдущих изданиях. Описание составов парентеральных композиций можно найти, например, в Wright, Jeremy C. and Burgess, Diane J. (Eds.) Long Acting Injections and Implants (Advances in Delivery Science series), Springer New York-Dordrecht-Heidelberg-London, 2012, Print.

В аспекте варианта осуществления А соединение формулы I может вводиться для профилактики ВИЧ инфицирования при использовании любого режима дозирования, например, но не ограничиваясь ими, введением соединения формулы I один раз в день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые три месяца, два раза в год или один раз в год. В другом аспекте единичная доза соединения формулы I может вводиться два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые три месяца, два раза в год или один раз в год для профилактики инфицирования ВИЧ. В дополнительном аспекте варианта осуществления А соединение формулы I может вводиться один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые три месяца (т.е. один раз каждые 3 месяца), два раза в год (т.е. один раз каждые 6 месяцев) или один раз в год.

В другом аспекте варианта осуществления А, где применяется парентеральное введение соединения формулы I, в дополнение к режимам дозирования, описанным выше, можно применять менее частые режимы дозирования, например, но не ограничиваясь ими, один раз каждые 18 месяцев или раз в два года (один раз каждые 2 года).

Как правило, дозируемое количество на одно введение при каждом временном интервале будет увеличиваться по мере увеличения временного интервала между каждым введением.

Предпочтительные способы или пути введения также могут варьироваться в зависимости от временного интервала между введениями доз в режиме дозирования. Например, эффективное количество соединения формулы I для профилактического применения может вводиться перорально с интервалами, например, но не ограничиваясь ими, один раз в день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц или один раз в месяц. Хотя пероральное введение одной стандартной дозы является предпочтительным при каждом интервале дозирования, одна или более пероральных доз могут быть введены при каждом интервале дозирования при необходимости доставки соответствующего количества активного агента.

Альтернативно, эффективное количество соединения формулы I для профилактического применения может вводиться парентерально с интервалами, например, но не ограничиваясь ими, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые три месяца, два раза в год, один раз в год или с более длительными интервалами, например, но не ограничиваясь ими, один раз каждые 18 месяцев или раз в два года (один раз каждые 2 года). При более длительном интервале между введением активного агента может потребоваться большее количество активного агента при каждом введении. Поэтому одна или более единичных доз могут быть введены при каждом интервале дозирования при необходимости доставки соответствующего количества активного агента, например, одна или более инъекций или инфузий соединения формулы I или одна или более имплантируемых композиций или устройств.

Любой режим дозирования для профилактического применения может представлять собой непрерывный режим дозирования или прерывистый режим дозирования.

Для профилактического лечения количество единичной дозы EFdA или ECdA может составлять интервал от 0,1 до 500 мг или, альтернативно, от 0,1 до 400 мг или больше для режимов дозирования с более длительными интервалами. Число дозировок на единицу дозирования будет варьироваться в зависимости от временного интервала между дозированием в режиме дозирования.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения, называемый в данном описании вариантом осуществления В, относится к способу ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, лечения или профилактики ВИЧ-инфекции, включающему лечение или профилактику вирусемии, и лечение, профилактику и/или задержку начала или прогрессирования СПИДа или ARC у субъекта, нуждающегося в этом, применяя режим дозирования, при котором соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сокристалл перорально вводят данному субъекту не чаще чем один раз в день. Как правило, дозируемое количество при введении за каждый временной интервал будет увеличиваться по мере увеличения временного интервала между каждым введением.

EFdA или ECdA, необязательно в форме соли или сокристалла, можно вводить перорально любым из способов, которые обеспечивают контакт активного агента с местом воздействия агента. Данное соединение может быть введено перорально обычными средствами, доступными для применения в сочетании с фармацевтическими препаратами, либо в виде индивидуального терапевтического средства или в виде комбинации терапевтических средств. Его можно вводить как таковое, но, как правило, его будут

вводить в комбинации с фармацевтическим носителем, выбранным для перорального введения, содержащей эффективное количество соединения и одно или более общепринятых нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов и/или наполнителей. Твердые препараты для перорального введения, например, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, порошки, пилюли, могут быть получены согласно методикам, известным в данной области, и могут использоваться такие твердые эксципиенты, как крахмал, сахара, каолин, лубриканты, связующие, дезинтегранты и т.п. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п.), могут быть получены согласно методикам, известным в данной области, и может использоваться любая, обычно принятая среда, такая как вода, гликоли, масла, спирты и т.п. Для перорального введения, твердая дозированная форма является предпочтительной, особенно таблетки.

Одним из аспектов варианта осуществления В является способ ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, лечения ВИЧ-инфекции, включая лечение или профилактику ВИЧ вирусемии и лечение, профилактику и/или задержку начала или прогрессирования СПИДа или ARC у инфицированного ВИЧ субъекта, включающий пероральное введение указанному субъекту эффективного количества EFdA или ECdA в виде стандартной дозы, где режим дозирования имеет диапазон интервала дозирования примерно от одного раза каждые три дня до примерно одного раза каждые 30 дней (т.е. ежемесячно или один раз в месяц). Примеры режимов дозирования, которые могут применяться для перорального введения EFdA или ECdA, включают дозирование два раза в неделю, дозирование один раз в неделю, дозирование раз в две недели, дозирование два раза в месяц и дозирование один раз в месяц. Выбранный режим дозирования будет применяться в дозируемом количестве на одно введение, подходящем для обеспечения лечения ВИЧ-инфекции, СПИДа или ARC, профилактики СПИДа или ARC, и/или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC, в течение временного интервала от каждого введения до последующего.

В дополнительном аспекте данного варианта осуществления указанный режим дозирования представляет собой режим непрерывного дозирования. Обычно для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа, лечения или профилактики вирусемии и профилактики против наступления или прогрессирования СПИДа или ARC у субъектов, инфицированных ВИЧ, выбранный режим непрерывного дозирования поддерживают до тех пор, пока это требуется или желательно для лечебного эффекта.

Для лечения ВИЧ инфицированных пациентов поддержание супрессии вирусемии является желательной целью. Для достижения этой цели EFdA или ECdA предпочтительно вводить, применяя режим непрерывного дозирования в комбинации с введением одного или более дополнительных средств анти-ВИЧ до тех пор, пока ВИЧ вирусемия эффективно супрессируется без обострения вирусемии.

Другим аспектом варианта осуществления В является способ профилактики ВИЧ инфицирования у субъекта, не инфицированного ВИЧ, включающий пероральное введение указанному субъекту эффективного количества EFdA или ECdA в виде стандартной дозы, в котором режим дозирования имеет диапазон интервала дозирования примерно от одного раза каждые три дня до примерно одного раза каждые 30 дней. Примеры режимов дозирования для профилактики ВИЧ инфицирования, которые могут применяться для перорального введения EFdA или ECdA, включают дозирование два раза в неделю, дозирование один раз в неделю, дозирование раз в две недели, дозирование два раза в месяц и дозирование один раз в месяц. В одном из аспектов данного варианта осуществления, указанный режим дозирования представляет собой режим непрерывного дозирования. В другом аспекте данного варианта осуществления, указанный режим дозирования представляет собой режим прерывистого дозирования.

Для профилактики против инфицирования ВИЧ в отношении неинфицированного субъекта EFdA или ECdA может быть введен перорально с применением либо режима непрерывного дозирования, либо режима прерывистого дозирования, используя один или более из режимов дозирования, описанных в данном документе (например, дозирование два раза в неделю, дозирование один раз в неделю, дозирование раз в две недели, дозирование два раза в месяц и дозирование один раз в месяц) до тех пор, пока это будет необходимо или желательно для предотвращения или уменьшения риска передачи ВИЧ-инфекции. Выбранный режим дозирования будет применяться в дозируемом количестве на одно введение, подходящем для обеспечения профилактического эффекта в течение временного интервала от каждого введения до последующего.

Хотя пероральное введение единичной дозы является предпочтительным при каждом интервале дозирования, одна или более пероральных единичных доз могут быть введены при каждом интервале дозирования по мере необходимости доставки соответствующего количества активного агента.

Для режимов прерывистого профилактического дозирования против ВИЧ инфицирования неинфицированного субъекта, за одним периодом соблюдения режима дозирования (например, одна доза в течение одной недели для недельного режима дозирования) или повторяющимися подряд периодами соблюдения режима дозирования (например, одна доза в неделю в течение 3 недель подряд при применении недельного режима дозирования) может следовать период отсутствия дозирования, с последующим применением другого периода режима дозирования. Пример режима прерывистого дозирования для профилактики ВИЧ инфицирования включает, но не ограничиваясь ими, введение эффективного количества дозы EFdA или ECdA один раз в неделю в течение 1 или 2 недель, затем период отсутствия дозиро-

вания в течение 1 или 2 месяцев, затем повторное начало дозирования введением раз в неделю EFdA или ECdA в течение 1 или 2 недель. Общий временной период, в течение которого субъект может использовать прерывистый режим дозирования, может варьироваться, например, от около 1 недели до конца жизни пациента, где режим дозирования, применяемый в течение этих временных периодов, составляет не чаще, чем один раз в день, как описано в данном описании.

Для перорального введения (например, таблеток или капсул) каждая из единичных доз может содержать от 0,1 до 500 мг или, альтернативно, от 0,1 до 400 мг EFdA или ECdA. Число дозировок единичных доз в режиме дозирования будет варьироваться в зависимости от временного интервала между дозированием, при этом примеры количественного состава единичной дозы EFdA или его фармацевтически приемлемой соли или его сокристалла включают, но не ограничиваясь ими, следующие.

Для режима дозирования два раза в неделю: каждая единичная доза может содержать EFdA или ECdA в количестве от 0,5 до 25 мг, альтернативно, от 0,5 до 10 мг или более конкретно 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5 мг.

Для режима дозирования один раз в неделю: каждая единичная доза может содержать EFdA или ECdA в количестве 1 до 50 мг, альтернативно, от 1 до 20 мг или более конкретно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг.

Для режима дозирования один раз в две недели или два раза в месяц: каждая единичная доза может содержать EFdA или ECdA в количестве от 2 до 100 мг, альтернативно, от 2 до 40 мг или более конкретно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг.

Для режима дозирования один раз в месяц: каждая единичная доза может содержать EFdA или ECdA в количестве от 4 до 200, альтернативно, от 4 до 80 мг или более конкретно, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 мг, или 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 мг, или 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 мг.

Число дозировок для ECdA может составлять примерно от 2 до 4 раз больше, чем для EFdA.

Когда EFdA или ECdA вводят в виде соли или сокристалла, ссылка на количество соединения в миллиграммах или граммах основана на массе данного соединения в свободной форме EFdA или ECdA (т.е. не в солевой форме или форме сокристалла).

Количество минимальной дозировки EFdA или ECdA будет варьироваться в зависимости от режима дозирования и от того, предназначен ли он для лечения и/или профилактики субъектов, инфицированных ВИЧ, или для профилактики субъектов, не инфицированных ВИЧ. Неограничивающим примером перорального дозирования один раз в неделю для субъекта, инфицированного ВИЧ, является единичная доза, содержащая примерно 10 мг EFdA или ECdA, для лечения и/или профилактики состояний, как описано выше. Неограничивающим примером перорального дозирования один раз в неделю для профилактики ВИЧ инфицирования у неинфицированного субъекта является единичная доза, содержащая примерно 2 мг EFdA или ECdA.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения, называемый в данном описании вариантом осуществления С, относится к способам ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, лечения ВИЧ-инфекции, включающим лечение вирусемии, лечение, профилактику и/или задержку начала или прогрессирования СПИДа или ARC путем парентерального введения эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его сокристалла субъекту, инфицированному ВИЧ, применяя режим дозирования, где данное соединение вводят парентерально не чаще чем один раз в день.

Соединения формулы I можно вводить парентерально, включая подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутримышечные или внутривенные или другие методы инфузии (одна или более инъекций или инфузий могут быть введены за каждый интервал дозирования при необходимости доставки соответствующего количества активного агента), или при помощи ингаляционного спрея, в форме стандартной дозы фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество данного соединения и обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, для лечения ВИЧ инфицированного субъекта. Соединения формулы I также могут быть введены парентерально при помощи композиции для доставки имплантируемых лекарственных средств или устройств, адаптированных для обеспечения эффективного количества соединения в течение длительного периода времени. Получение парентеральных композиций, как описано выше, для применения субъектом, не инфицированным ВИЧ (см. вариант осуществления А), также подходит для получения парентеральных композиций для лечения субъекта, инфицированного ВИЧ. Непрерывный режим дозирования следует использовать для лечения субъектов, инфицированных ВИЧ.

В аспекте варианта осуществления С стандартную дозу эффективного количества соединения формулы I можно вводить парентерально в интервалах, например, но не ограничиваясь ими, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые три месяца, два раза в год или один раз в год или более длительные интервалы, например но не ограничиваясь ими, один раз каждые 18 месяцев или раз в два года (один раз каждые 2 года).

В дополнительном аспекте варианта осуществления С данное соединение может вводиться парентерально в интервалах один раз в месяц, один раз каждые три месяца, два раза в год или один раз в год.

При более длительном интервале между введением активного агента может потребоваться большее количество активного агента при каждом введении. Поэтому одну или более единичных доз можно вводить при каждом интервале дозирования, при необходимости доставки соответствующего количества активного агента, например одну или более инъекций или инфузий, или одну или более композиций для имплантации или устройств, включающих соединение формулы I.

Настоящее изобретение, которое включает все варианты осуществления, аспекты и описания, содержащиеся в данном описании, также относятся к применению EFdA или ECdA в режимах дозирования, как описано выше, с введением одного или более анти-ВИЧ средств. "Анти-ВИЧ средство" представляет собой средство, которое прямо или косвенно эффективно при ингибировании ВИЧ, лечении или профилактике ВИЧ-инфекции и/или при лечении, профилактике или задержке начала или прогрессирования СПИДа или ARC. Следует понимать, что анти-ВИЧ средство эффективно при лечении, предотвращении или задержке начала или прогрессирования ВИЧ-инфекции или СПИДа, и/или возникающих из-за них или связанных с ними заболеваний или состояний. Например, соединения формулы I могут быть эффективно введены в периоды до контакта и/или после контакта, в комбинации с эффективным количеством одного или более других анти-ВИЧ средств, выбранных из ВИЧ противовирусных средств, иммуномодуляторов, антимикробных средств или вакцин, полезных для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа.

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество EFdA или ECdA и фармацевтически приемлемый носитель. Указанная композиция может содержать только EFdA или ECdA в качестве активного ингредиента или может содержать один или более дополнительных активных ингредиентов. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество EFdA или ECdA и фармацевтически приемлемый носитель, которые дополнительно содержат эффективное количество одного или более дополнительных анти-ВИЧ средств, выбранных из одного или более ВИЧ противовирусных средств, иммуномодуляторов и антибактериальных средств. В этом варианте осуществления анти-ВИЧ средство является противовирусным, выбранным из одного или более ингибиторов ВИЧ протеазы, ингибиторов ВИЧ обратной транскриптазы, ингибиторов ВИЧ интегразы, ингибиторов ВИЧ слияния, ингибиторов ВИЧ проникновения и ингибиторов созревания ВИЧ.

Подходящие ВИЧ противовирусные средства для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения включают, но не ограничиваясь ими, например, такие, которые перечислены в табл. А.

Таблица А
Антивирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа

Название	Тип
абакавир, ABC, Ziagen®	nRTI
абакавир+ламивудин, Epzicom®	nRTI
абакавир+ламивудин+зидовудин, Trizivir®	nRTI
ампренавир, Agenerase®	PI
атазанавир, Reyataz®	PI
AZT, зидовудин, азидотимидин, Retrovir®	nRTI
капсавирин	nnRTI
дарунавир, Prezista®	PI
ddC, залцитабин, дидезоксицитидин, Hivid®	nRTI
ddI, диданозин, дидезоксиинозин, Videx®	nRTI
ddI (кишечное покрытие), Videx EC®	nRTI
делавирдин, DLV, Rescriptor®	nnRTI
долутегравир, Tivicay®	InI
доравирин, MK-1439	nnRTI
эфавиренз, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
эфавиренз+эмтрицитабин+тенофовир DF, Atripla®	nnRTI+nRTI
элвитегравир	InI
эмтрицитабин, FTC, Emtriva®	nRTI
эмтрицитабин+тенофовир DF, Truvada®	nRTI
эмвирин, Coactinon®	nnRTI
энфувиртид, Fuzeon®	FI
кишечное покрытие диданозин, Videx EC®	nRTI
этравирин, TMC-125	nnRTI
фозампренавир кальция, Lexiva®	PI
индинавир, Crixivan®	PI
ламивудин, 3TC, Epivir®	nRTI
ламивудин+зидовудин, Combivir®	nRTI
лопинавир	PI
лопинавир+ритонавир, Kaletra®	PI

маравирик, Selzentry®	EI
нелфинавир, Viracept®	PI
невирапин, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (также известный как PL-462) (Ambrilia)	PI
ралтегравир, MK-0518, Isentress	InI
рилпивирин	nnRTI
ритонавир, Norvir®	PI
саквинавир, Invirase®, Fortovase®	PI
ставудин, d4T, дидегидродезокситимидин, Zerit®	nRTI
тенофовир DF (DF=дизопроксила фумарат), TDF, Viread®	nRTI
тенофовир алафенамида фумарат, TAF	nRTI
типранавир, Aptivus®	PI
викривирок	EI

EI = ингибитор проникновения.

FI = ингибитор слияния.

InI = ингибитор интегразы.

PI = ингибитор протеазы.

nRTI = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

nnRTI = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Некоторые лекарственные средства, перечисленные в табл. А, используют в солевой форме; например абакавира сульфат, делавирдина мезилат, индинавира сульфат, атазанавира сульфат, нелфинавира мезилат, саквинавира мезилат.

Следует понимать, что предел комбинаций соединений формулы I с анти-ВИЧ средствами не ограничивается только противовирусными средствами ВИЧ, перечисленными в табл. А, но в принципе включает любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, полезной для лечения и/или профилактики ВИЧ и СПИДа. ВИЧ противовирусные средства и другие средства обычно будут использоваться в указанных комбинациях в диапазонах их обычных дозировок и режимах, как сообщалось в данной области техники, включая, например, дозировки, описанные в the Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57th edition (2003), the 58th edition (2004) или 59th edition (2005) и the Physicians' Desk Reference (68th ed.). (2014), Montvale, NJ: PDR Network. Диапазоны дозировок для соединения настоящего изобретения в указанных комбинациях могут быть такими же, как изложено выше.

Настоящее изобретение также включает EFdA или ECdA для применения при получении медицинского препарата для любого одного или более из ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, лечения ВИЧ-инфекции, профилактики ВИЧ-инфекции или лечения, профилактики и/или задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC у субъекта, нуждающегося в этом. Оно дополнительно включает введение EFdA или ECdA в комбинации с одним или более дополнительными анти-ВИЧ средствами, выбранными из одного или более противовирусных ВИЧ-средств, иммуномодуляторов и антибактериальных средств для применения при получении медицинского препарата для одного или более из ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, лечения ВИЧ-инфекции, профилактики ВИЧ-инфекции, лечения СПИДа или профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом. В данном варианте осуществления настоящего изобретения анти-ВИЧ средство является противовирусным, выбранным из одного или более из ингибиторов ВИЧ протеазы, ингибиторов ВИЧ обратной транскриптазы, ингибиторов ВИЧ интегразы, ингибиторов ВИЧ слияния, ингибиторов ВИЧ проникновения и ингибиторов ВИЧ созревания.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения включает способы, фармацевтические композиции, медицинские препараты, применение и комбинации, приведенные в данном описании, где представляющим интерес ВИЧ является ВИЧ-1. Таким образом, например, в любом из способов, фармацевтических композиций, медицинских препаратах, применениях и комбинациях, использующих описанные режимы дозирования, приведенные в данном описании, EFdA или ECdA применяют в количестве, эффективном против ВИЧ-1; и при применении в комбинации с одним или более анти-ВИЧ средствами, каждое дополнительное анти-ВИЧ средство является ВИЧ-1 противовирусным, выбранным из одного или более ингибиторов ВИЧ-1 протеазы, ингибиторов ВИЧ-1 обратной транскриптазы, ингибиторов ВИЧ-1 интегразы, ингибиторов ВИЧ-1 слияния, ингибиторов ВИЧ-1 проникновения или ингибиторов ВИЧ-1 созревания.

EFdA и/или ECdA также могут проявлять активность против ВИЧ-2 при введении в режимах дозирования два раза в неделю, раз в неделю или реже, описанных в данном описании. EFdA или ECdA также могут проявлять активность против лекарственно устойчивых форм ВИЧ (например, NRTI-связанных мутантов штаммов M184V, M184I, K65R).

Конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут быть разными и будут зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, режим и время введения, скорость экскреции, комбинацию

лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния у субъекта, проходящего лечение. В некоторых случаях, в зависимости от эффективности данного соединения или индивидуального ответа может быть необходимо изменить в сторону увеличения или снижения заданную дозу. Количество и частота введения могут регулироваться по решению лечащего врача с учетом таких факторов.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в каждом из способов, фармацевтических композиций, медицинских препаратов, применений, комбинаций, аспектов и других, описанных в данном документе вариантов осуществления и/или пунктах формулы изобретения, соединение формулы I представляет собой EFdA, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сокристалл (т.е. где X представляет собой -F).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в каждом из способов, фармацевтических композиций, медицинских препаратов, применений, комбинаций, аспектов и других, описанных в данном документе вариантов осуществления и/или пунктах формулы изобретения, соединение формулы I представляет собой ECdA, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сокристалл (т.е. где X представляет собой -Cl).

Для краткости, фраза "или его фармацевтически приемлемая соль, или сокристалл" не всегда повторяется в данном описании после термина "соединение формулы I," "EFdA" или "ECdA". Однако ссылка на использование соединения формулы I, EFdA или ECdA в способах, фармацевтических композициях, медицинских препаратах, применениях, комбинациях, аспектах и других описанных в данном документе вариантах осуществления и/или пунктах формулы изобретения предназначена для использования соединения формулы I, EFdA или ECdA (где каждый термин появляется), или их фармацевтически приемлемой соли, или сокристалла.

Термин "субъект" или "пациент", как используется в данном описании, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, который был или будет являться объектом лечения, включая профилактическое лечение, наблюдение или эксперимент. Субъекты люди или пациенты включают (1) тех, кто инфицирован ВИЧ с или без СПИДа, которые обращаются за медицинской помощью для лечения ВИЧ-инфекции, ARC или СПИДа и/или профилактики и/или задержки начала или прогрессирования ARC или СПИДа; и (2) тех, кто ВИЧ не инфицирован, которые обращаются или получают профилактическое лечение, чтобы предотвратить или уменьшить риск передачи ВИЧ-инфекции. В варианте осуществления настоящего изобретения в каждом из способов, фармацевтических композиций, медицинских препаратов, применений, комбинаций, аспектов и других, описанных в данном документе вариантов осуществления и/или пунктах формулы изобретения, субъектом является человек.

Термин "эффективное количество", как используется в данном описании, означает количество соединения, достаточное для ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, ингибирования репликации ВИЧ, оказания профилактического действия и/или оказания терапевтического эффекта после введения. Одним из вариантов осуществления "эффективного количества" является "терапевтически эффективное количество", которое представляет собой количество соединения, которое эффективно для ингибирования ВИЧ обратной транскриптазы, ингибирования репликации ВИЧ (любое из вышеизложенного, которое может также называться в данном описании как "эффективное ингибирующее количество"), для лечения ВИЧ-инфекции, лечения СПИДа или ARC, и/или замедления прогрессирования СПИДа или ARC у пациента. Другим вариантом осуществления "эффективного количества" является "профилактически эффективное количество", которое представляет собой количество соединения, которое эффективно для профилактики ВИЧ инфицирования, задерживания начала СПИДа или ARC или для профилактики СПИДа или ARC у пациента. Следует понимать, что у инфицированного ВИЧ субъекта эффективное количество одновременно может быть как терапевтически эффективным количеством, например, для лечения ВИЧ-инфекции, так и профилактически эффективным количеством, например, для предотвращения или снижения риска развития СПИДа или ARC или для задержки начала или прогрессирования СПИДа или ARC.

Профилактика (или предупреждение) инфицирования ВИЧ в отношении неинфицированного субъекта предназначена для обозначения предотвращения или снижения вероятности инфицирования ВИЧ данного субъекта. У субъекта, инфицированного ВИЧ, профилактика (или предупреждение) СПИДа или ARC предназначена для обозначения предотвращения или снижения вероятности развития СПИДа или ARC у данного субъекта.

Другой вариант осуществления "эффективного количества" включает количество EFdA или ECdA, которое ослабляет вирусемии у ВИЧ инфицированных субъектов или которое предотвращает ВИЧ инфицирование неинфицированных людей, которые подвергаются воздействию данного вируса.

В терапевтических комбинациях настоящего изобретения эффективное количество может относиться к каждому отдельному агенту или к комбинации в целом, где количества всех агентов, введенных в комбинации вместе, являются эффективными, но где компонент агента данной комбинации может присутствовать или нет в отдельном эффективном количестве со ссылкой на то, считается ли оно эффективным для данного компонента агента, если вводят только его. Термин "введение" и его варианты (например, "применяемое" соединение) относительно способов в данном описании означает обеспечение дан-

ным соединением субъекта, нуждающегося в лечении или профилактике, и включает как самостоятельное введение, так и введение данному пациенту другим лицом. Когда EFdA или ECdA предоставлены в комбинации с одним или более другими активными средствами (например, антивирусными средствами, полезными при лечении или профилактике ВИЧ-инфекции или СПИДа), "введение" и каждый из его вариантов следует понимать как включающие обеспечение EFdA или ECdA и другим средством(ами) субъекта в одно и то же время (т.е. все по одной и той же схеме режима дозирования) или в разное время, если другое средство(а) нельзя дозировать по схеме режима дозирования, такой как у EFdA или ECdA. Комбинацию средств вводят в одно и то же время, она также может быть введена совместно в единой композиции или может быть введена отдельно.

SIV = вирус иммунодефицита обезьян; VL = вирусная нагрузка; LLQ = нижний предел количества.

Режимы дозирования настоящего изобретения, в которых применяется дозирование EFdA или ECdA не чаще чем один раз в день, описаны выше. Ссылка на "интервалы" дозирования также можно быть распространена в данном документе на описание режимов дозирования.

Термин "непрерывный режим дозирования", как используется в данном описании, означает режим дозирования, который повторяется без перерывов до тех пор, пока не будет достигнут соответствующий желаемый лечебный или профилактический эффект, необходимый или признанный врачом или пациентом.

Термин "прерывистый режим дозирования", как используется в данном описании, означает режим дозирования, применяемый в один или более ограниченные периоды времени при периодической профилактике, для предотвращения или уменьшения риска передачи ВИЧ-инфекции с прерыванием режима дозирования после одного периода или между периодами применения режима дозирования.

Настоящее изобретение предоставляет режимы дозирования при условии, что стандартную дозу EFdA или ECdA регулярно вводят в зависимости от интервала дозирования, выбранного из дозирования один раз в неделю, дозирования два раза в неделю, раз в две недели, дозирования два раза в месяц и дозирования один раз в месяц. Фраза дозирование "один раз в неделю", как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят один раз в неделю, т.е. один раз в течение 7 дней, предпочтительно в один и тот же день каждой недели. При режиме дозирования один раз в неделю данную дозу вводят, как правило, примерно через каждые 7 дней. Неограничивающий пример режима дозирования один раз в неделю приведет к введению стандартной дозы EFdA или ECdA каждое воскресенье. Предпочтительным является, чтобы единичную дозу вводили один раз в 7 дней, но режим дозирования один раз в неделю охватывает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 5-10 дней, при условии, что две последовательные дозы попадают в два различных еженедельных периода.

Фраза дозирование "два раза в неделю", как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят два раза в неделю, т.е. два раза в период 7 дней, в два различных дня каждого недельного периода, где 2 дня предпочтительно являются одними и теми же для каждой недели. При режиме дозирования два раза в неделю каждую единичную дозу, как правило, вводят примерно через каждые 3-4 дня. Неограничивающий пример режима дозирования два раза в неделю приведет к введению стандартной дозы EFdA или ECdA каждое воскресенье и среду. Предпочтительным является, чтобы единичные дозы вводились через каждые 3-4 дня, но режим дозирования два раза в неделю включает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 2-5 дней, при условии, что две дозы вводятся в каждый недельный период.

Фраза дозирование "один раз в две недели", как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят один раз в течение периода две недели, т.е. один раз в течение 14-дневного периода, предпочтительно в один и тот же день в течение двухнедельного периода. При режиме дозирования раз в две недели каждую единичную дозу, как правило, вводят один раз через каждые 14 дней. Неограничивающий пример режима дозирования раз в две недели приведет к введению стандартной дозы EFdA или ECdA через каждое воскресенье. Предпочтительным является, чтобы единичную дозу вводили один раз в 14 дней, но режим дозирования раз в две недели включает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 12-16 дней, при условии, что две последовательные дозы попадают в два различных периода один раз в две недели.

Фраза дозирование "два раза в месяц", как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят дважды, т.е. два раза, в течение периода календарного месяца. При режиме дозирования два раза в месяц, дозу предпочтительно дают в одни и те же даты каждого месяца. При режиме дозирования два раза в месяц каждую единичную дозу, как правило, вводят примерно через каждые 14-16 дней. Неограничивающий пример режима дозирования два раза в месяц будет приводить к дозированию на или примерно на первое число месяца и на или примерно на пятнадцатое число месяца, т.е. середину месяца. Предпочтительным является, чтобы единичные дозы вводились через каждые 14-16 дней, но режим дозирования два раза в месяц включает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 13-18 дней, при условии, что две дозы вводятся в месячный период. Режим дозирования два раза в месяц определяется в данном описании как отличающийся от и не охватывающей режим дозирования раз в две недели, поскольку эти два режима имеют разную периодичность и

в результате приводят к введению различного числа доз в течение длительного периода времени. Например, в течение одного года, в общей сложности, будет введено примерно 24 дозы, согласно режиму дозирования два раза в месяц (потому что в году существует 12 календарных месяцев), тогда как согласно режиму дозирования раз в две недели будет введено, в общей сложности, примерно 26 дозировок (потому что в году существует примерно 52 недели).

Фраза дозирование "один раз в месяц" (или "раз в месяц"), как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят один раз в течение одномесечного периода, т.е. один раз в течение периода календарного месяца, предпочтительно в один и тот же день каждого одномесечного периода. При режиме дозирования один раз в месяц каждую единичную дозу, как правило, вводят один раз через каждый 28-31 день. Неограничивающий пример режима дозирования один раз в месяц приведет к введению стандартной дозы EFdA или ECdA на или примерно на каждый первый день каждого месяца. Предпочтительным является, чтобы единичную дозу вводили один раз через 28-31 день, но режим дозирования один раз в месяц включает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 27-33 дня, при условии, что две последовательные дозы попадают в два различных месячных периода.

Фраза дозирование "один раз каждые три месяца", как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят один раз в течение трехмесячного периода, т.е. один раз в течение квартального календарного периода, предпочтительно в один и тот же день каждого ежеквартального периода. При режиме дозирования один раз каждые три месяца каждую единичную дозу, как правило, вводят один раз через каждые 84-93 дня. Неограничивающий пример такого режима дозирования приведет к введению стандартной дозы EFdA или ECdA на или примерно на первый день первого месяца каждого ежеквартального периода. Предпочтительным является, чтобы единичную дозу вводили один раз через 84-93 дня, но режим дозирования один раз каждые три месяца включает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 81-99 дней, при условии, что две последовательные дозы попадают в два различных трехмесячных периода.

Фраза дозирование "два раза в год", как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят один раз в течение периода 6 месяцев, т.е. один раз в течение 6-месячного календарного периода, предпочтительно в одну и ту же дату в течение периода два раза каждый год. При режиме дозирования два раза в год каждую единичную дозу, как правило, вводят один раз через каждые 168-186 дней. Неограничивающий пример такого режима дозирования приведет к введению стандартной дозы EFdA или ECdA на или примерно на первый день первого месяца каждого периода два раза в год. Предпочтительным является, чтобы единичную дозу вводили один раз через 168-186 дней, но режим дозирования два раза в год включает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 162-198 дней, при условии, что две последовательные дозы попадают в два различных 6-месячных периода.

Фраза дозирование "один раз в год", как используется в данном описании, означает, что стандартную дозу EFdA или ECdA вводят один раз в течение 12-месячного периода, т.е. один раз в течение 12-месячного календарного периода, предпочтительно в одну и ту же дату в течение каждого периода один раз в год. При режиме дозирования один раз в год каждую единичную дозу, как правило, вводят один раз через каждые 336-372 дней. Неограничивающий пример такого режима дозирования приведет к введению стандартной дозы EFdA или ECdA на или примерно на первый день первого месяца каждого периода один раз в год. Предпочтительным является, чтобы единичную дозу вводили один раз через 336-372 дней, но режим дозирования один раз в год включает режим дозирования, при котором стандартную дозу вводят через каждые 324-396 дней, при условии, что две последовательные дозы попадают в два различных 12-месячных периода.

EFdA или ECdA можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сокристалла. Термин "фармацевтически приемлемая соль" и "фармацевтически приемлемый сокристалл" относится к соли или сокристаллу, которые ни биологически или иным образом не являются нежелательными (например, не являются токсичными или иным образом отрицательно воздействующими на реципиента). Поскольку EFdA или ECdA содержат по меньшей мере одну основную группу на основе фтораденина, настоящее изобретение включает соответствующие фармацевтически приемлемые соли. Поскольку EFdA или ECdA содержат по меньшей мере одну основную группу на основе аденина, т.е. группу, которая может быть протонированной, они могут быть использованы согласно настоящему изобретению в форме кислотно-аддитивных солей неорганических или органических кислот, таких как, например, но не ограничиваясь ими, соли хлористоводородной, бромистоводородной, фосфорной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, бензолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновых кислот, трифторуксусной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, салициловой кислоты, бензойной кислоты, муравьиной кислоты, пропионовой кислоты, пивалиновой кислоты, янтарной кислоты и т.д. EFdA или ECdA могут быть использованы согласно настоящему изобретению в форме их кислотных сокристаллов с неорганическими или органическими кислотами, такими как, например, но не ограничиваясь ими, соли бензолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновых кислот, трифто-

рукусной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, салициловой кислоты, бензойной кислоты, муравьиной кислоты, пропионовой кислоты, пивалиновой кислоты, янтарной кислоты и т.д. Соли и сокристаллы могут быть получены из EFdA или ECdA обычными способами, которые известны специалистам в данной области техники, например путем объединения с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергирующем веществе или путем ионного обмена из другой соли.

Как использовано в данном описании, термин "композиция" предназначен для включения продукта, содержащего специфические ингредиенты, а также любой продукт, который является результатом комбинирования конкретных ингредиентов. Ингредиенты, включенными в фармацевтическую композицию, являются фармацевтически приемлемые ингредиенты, которые должны быть совместимы друг с другом и не наносить ущерб их реципиенту.

Пример 1.

Еженедельная эффективность в отношении ВИЧ-инфекции на модели SIV инфицированных макаков резус.

Исследования пероральной эффективности проводили в New Iberia Research Center (NIRC), Lafayette, Louisiana. После обработки BAYTRIL® (5 мг/кг, IM, SID) в течение 5 дней 20 обезьянам инокулировали внутривенно SIVmac251. Спустя 3 дня отбирали венозную кровь каждые 2-5 дней (2× в неделю) для тестирования вирусной нагрузки и мониторинга стабильности вирусемии (по три последовательных образца в пределах 3 раз после каждого другого пика острой вирусемии). Определяли уровни SIV вирусной РНК с использованием метода разветвленной ДНК в Siemens Diagnostics, Berkeley, California.

После определения стабильности вирусемии SIV-инфицированных обезьян рандомизировали по возрасту, массе и вирусной нагрузке (n=3 на группу). Применяли 2-arm адаптивный план, при котором по результатам Arm 1 сообщались дозы для Arm 2. В Arm 1 животные получали две дозы в неделю носителя, 1,3 или 13 мг/кг EFdA, введенные перорально через желудочный зонд. В Arm 2 животные получали 3,9 или 18,2 мг/кг EFdA один раз в неделю или 0,19 мг/кг EFdA один раз в день в течение двух недель. Кровь (4 мл) отбирали для определения вирусной нагрузки в течение периода обработки на день -2, 0 (день дозирования), 1, 2, 3, 5, 7 (день дозирования), 8, 9, 10, 12 и 14 и затем два раза в неделю в течение 3 недель в ходе периода отмывки. Кроме того, кровь (1 мл) отбирали на день 0 (2 ч после дозирования), 1 (24 ч после дозирования), 7 (2 ч после дозирования) и 8 (24 ч после дозирования) для оценки фармакокинетики EFdA. SIV РНК для генотипирования выделяли из 140 мкл плазмы с использованием мини-набора QIAamp Viral RNA (Cat # 52904/52906).

Область обратной транскриптазы SIVmac251 подвергали обратной транскрипции и усилению с помощью реакций SuperScript III RT/платиновой полимеразы, праймеров S251RTF1 (GGCAAAAG-GATTAAAGGGAC [2732-2751]) и S251RTR1 (TTTTACTTTGTCTTTGCCCC [4206-4225]) и 8 мкл матричной РНК в 20 мкл реакционной смеси. Родственную PCR реакцию осуществляли с использованием 3,5 мкл продукта первой реакции с TaKaRa LA Taq и праймерами S251RTF2 (ACAATCAT-GACAGGGGACAC [2750-2769]) и S251RTR2 (GCTTCCCTTCTTTTGA CTG [4169-4188]) в 50 мкл реакционной смеси. После проверки размера ~1,5 КБ гелевым электрофорезом, продукты PCR очищали с использованием ExoSAP-IT (Affymetrix; Cat # 78201) и доводили до 15 нг/мл. Продукты PCR (10 мкл) смешивали с 5 мкл 5 мМ секвенированных праймеров S251RTS5 (CAGGGGACACTCCGATTAAC [2760-2779]), S251RTS6 (AAGGTTCTGCCTCAGGGATG [3266-3285]) или S251RTS7 (CTCAGTCAGGAACAAGAAGG [3755-3774]). Секвенирование ДНК осуществляли в Genewiz (115 Corporate Blvd, South Plainfield, NJ 07080).

Среди особей обезьян была показана высокая степень ответной вариабельности. Те, у которых были высокие VL, превышающие 10, не отвечали, а также и те, у которых были низкие VL, и это привело к большому отклонению от стандарта (фиг. 1). Однако группы были сбалансированы в отношении VL, и усредненные данные показали кривую доза-ответ в отношении сокращения VL и возвращения VL после прекращения дозирования (период отмывки). От 3,9 до 18,2 мг/кг QW падение VL, как представляется, был близок к максимальному и даже к 3,9 мг/кг, подавление VL сохранялось в течение 7 дней от дня 7 до дня 14. Одна обезьяна в группе носителя была подвергнута эвтаназии около дня 19 из-за плохих клинических симптомов. Там был дозозависимый VL рецидив в ходе периода отмывки.

Эти эксперименты продемонстрировали, что EFdA может контролировать вирусемию при пероральном введении один раз в неделю, а также при обработке один раз в день.

Пример 2.

Фармакокинетика EFdA после перорального введения дозы здоровым людям.

Фармакокинетика EFdA оценивали в фазе I при исследовании повышенных единичных и множественных доз. При исследовании единичной дозы единичные пероральные дозы пероральной суспензии EFdA от 5 до 400 мг вводили трем сменяемым группам из восьми здоровых взрослых субъектов. В рамках каждой группы субъектам вводили единичные дозы EFdA (n=6) или соответствующее плацебо (n=2) в слепом режиме в ходе периодов трех обработок. Группа А получала 15 и 200 мг. Группа В получала 30,

400 и 30 мг с пищей. Группа С получала 100 и 5 мг. При исследовании множественных повышенных доз множественные дозы EFdA в пероральных капсулах вводили трем группам по восемь здоровых взрослых субъектов. В рамках каждой группы субъектам вводили три еженедельные разовые дозы EFdA (n=6) или соответствующее плацебо (n=2) в день 1, 8 и 15. Группа А получала 10 мг. Группа В получала 30 мг, и группа С получала 100 мг.

При исследовании единичной дозы EFdA-TP достиг внутриклеточного $C_{\max}$ при среднем значении $T_{\max}$ 6-24 ч, и концентрации в РВМС снизились с кажущимся конечным периодом полувыведения ~120-210 ч. Фармакокинетика внутриклеточного EFdA была в значительной степени затронута высоким содержанием жиров. EFdA быстро всасывался при среднем значении $T_{\max}$ 0,5 ч. Концентрации в плазме снизились двухфазным образом с быстрой начальной фазой ($C_{\max}$ снизился примерно в 10 раз в течение первых 6-12 ч) и медленной конечной фазой с очевидным конечным периодом полувыведения ~50-60 ч. Содержание EFdA в плазме, по-видимому, увеличивалось примерно пропорционально дозе от 5 до 400 мг.

Фармакокинетика внутриклеточного EFdA-трифосфата (TP) при исследовании множественной дозы показана на фиг. 2 и в табл. 1. Фармакокинетика содержащегося в плазме EFdA при исследовании множественной дозы показана на фиг. 3 и в табл. 2. Результаты при исследовании множественной дозы повторяют результаты исследования разовой дозы.

Следующие множественные дозы 30 и 100 мг проявили незначительную степень аккумуляции EFdA-TP $AUC_{0-168\text{ ч}}$ и $C_{\max}$, вместе с тем имелось практическое отсутствие аккумуляции EFdA-TP $C_{168\text{ ч}}$. Практическое отсутствие аккумуляции EFdA в плазме, как и ожидалось, имелось из-за относительно короткого периода полураспада. Все субъекты имели концентрации в плазме ниже LLQ (3,41 нМ) спустя 48 ч после дозирования и в конце недели 1 и спустя 96 ч после дозирования и в конце недели 3 при дозе 10 мг. Увеличение содержания в плазме EFdA и EFdA-TP в РВМС обычно проявляется пропорционально дозе.

Таблица 1

Суммарные значения фармакокинетических параметров внутриклеточного EFdA-TP в РВМС после введения один раз в неделю пероральных доз EFdA в течение 3 недель здоровым субъектам натошак

Доза (мг)	N	Неделя	Среднее геометрическое (% GCV)				
			$AUC_{0-168\text{ ч}}$ (ч*пмоль/10 ⁶ клеток)	$C_{\max}$ (пмоль/10 ⁶ клеток)	$C_{168\text{ ч}}$ (пмоль/10 ⁶ клеток)	$T_{\max}^{\dagger}$ (ч)	$t_{1/2}$ (ч)
10	6	1	341 (21,2)	3,78 (15,3)	0,989 (40,4)	48,00 (24,00, 96,00)	--
		3	-- [‡]	-- [‡]	-- [‡]	-- [‡]	-- [‡]
30	6	1	1160 (41,5)	13,2 (51,3)	3,67 (35,8)	9,00 (6,00, 24,00)	--
		3	1570 (12,3)	19,6 (13,7)	5,37 (10,7)	15,00 (6,00, 24,00)	150 (21,0)
		AR	1,36 (0,97, 2,28)	1,49 (0,87, 2,72)	1,46 (1,10, 2,49)	--	--
100	6	1	3020 (31,3)	27,9 (21,2)	13,5 (36,9)	18,00 (6,00, 48,00)	--
		3	4580 (17,6)	43,0 (16,7)	14,3 (27,6)	24,00 (12,00, 24,00)	162 (14,6)
		AR	1,52 (1,12, 2,44)	1,54 (1,35, 2,09)	1,06 (0,74, 1,48)	--	--

РВМС: периферическая кровь мононуклеарных клеток.

[†] среднее (Min, Max).

[‡] 30% проб РВМС недели 3 были потеряны во время транспортировки из-за неправильного обращения.

Поэтому значения параметров ФК не могли быть определены.

Среднее геометрическое отношение аккумуляции неделя 3/неделя 1 (Min, Max).

Таблица 2

Суммарные значения фармакокинетических параметров содержащегося в плазме EFdA после введения один раз в неделю пероральных доз EFdA в течение 3 недель здоровым субъектам натошак

Доза (мг)	N	Неделя	Среднее геометрическое (%GCV)			
			AUC _{0-168ч} [‡] (мкгМ*час)	C _{max} (нМ)	T _{max} [†] (час)	t _{1/2} (час)
10	6	1	--	193 (40,8)	1,00 (0,50, 2,00)	--
		3	-- ^{&}	241 (48,9)	1,00 (0,50, 1,00)	-- ^{&}
		AR	--	1,25 (0,70, 1,66)	--	--
30	6	1	--	647 (25,3)	1,00 (0,50, 1,00)	--
		3	3,97 (18,5)	637 (31,0)	1,00 (0,50, 1,00)	74,1 (14,1)
		AR	--	0,98 (0,73, 1,44)	--	--
100	6	1	--	1470 (65,1)	2,00 (1,00-6,00)	--
		3	12,0 (14,8)	1850 (62,2)	1,00 (1,00-6,00)	87,1 (9,55)
		AR	--	1,26 (0,26, 3,59)	--	--

[‡] AUC_{0-168 ч} не удалось определить в течение недели 1, так как образцы плазмы были собраны до 96 ч в течение недели 1.

[†] Среднее (Min, Max).

Среднее геометрическое отношение аккумуляции неделя 3/неделя 1 (Min, Max).

[&] Значения не могли быть определены из-за недостаточности данных в конечной фазе.

Пример 3.

Эффективность монотерапии разовой дозой EFDA в настоящее время оценивается у ВИЧ-1 пациентов, ранее не подвергавшихся антиретровирусному лечению. В этом исследовании разовую дозу 10 мг EFDA связывали с уменьшением быстрой и надежной VL. Через 168 ч после дозирования отмечали среднее сокращение (95% CI) плацебо скорректированной VL до 1,67 log₁₀ (1,47, 1,87). Средняя VL продолжала снижаться через день 10 со средним сокращением 1,78 log₁₀ (1,59, -1,98) и при отсутствии каких-либо свидетельств обострения. Доза 10 мг обычно хорошо переносилась с ограниченным числом сообщений подопытных о мягких/умеренных неблагоприятных ощущениях. ФК EFDA в плазме и EFDA-TP в PBMC была похожа на ранее сообщенные данные у здоровых субъектов.

Краткий отчет о плацебо скорректированных изменениях относительно исходных значений в вирусной нагрузке для дозы 10 мг, приведены в табл. 3.

Таблица 3

Плацебо скорректированные изменения относительно исходных значений в вирусной нагрузке для дозы 10 мг EFDA

Лечение	N	Min	Среднее	Max	SD [†]	LS среднее [‡] (95% CI)
PBO	20	-0,52	-0,04	0,42	0,25	-0,03 (-0,13, 0,08)
Группа А: EFDA	6	-1,97	-1,63	-1,31	0,24	-1,67 (-1,87, -1,47)
Апостериорное среднее						PP
EFDA скорректирован при помощи PBO			-1,64			>99,9%

[†] SD = стандартное отклонение.

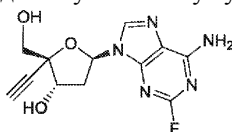
[‡] LS = метод наименьших квадратов; CI = доверительный интервал.

[#] Данные PBO объединены со среднестатистическими данными плацебо недавних исследований монотерапии пациентов с ВИЧ и соответствуют многолетним данным по модели анализа, содержащей фиксированные эффекты в течение исследования и временной интервал, и случайные эффекты у субъекта. EFdA данные были оснащены многолетними данными модели анализа (LDA), содержащего фиксированные эффекты при лечении, временные интервалы и лечение по времени взаимодействия, и случайные эффекты у субъекта.

^{||} PP = апостериорная вероятность истинного среднего различия в сокращении содержания РНК в плазме ВИЧ-1 относительно исходных значений между EFDA и плацебо по меньшей мере на 0,5 log₁₀ копий/мл.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

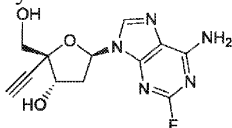
1. Способ лечения ВИЧ-инфекции, лечения СПИДа или СПИД-ассоциированного комплекса (ARC) у субъекта, включающий пероральное введение указанному субъекту соединения структурной формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, в котором режим дозирования составляет один раз в неделю, где дозируемое количество составляет от 1 до 50 мг при каждом введении.

2. Способ по п.1, в котором субъектом является человек.

3. Способ профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, включающий пероральное введение указанному субъекту соединения структурной формулы

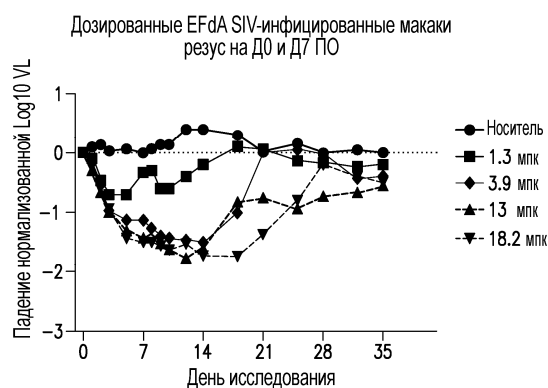


или его фармацевтически приемлемой соли, в котором режим дозирования выбран из дозирования один раз в неделю, где дозируемое количество составляет от 1 до 50 мг при каждом введении и один раз в месяц, где дозируемое количество составляет от 4 до 200 мг при каждом введении.

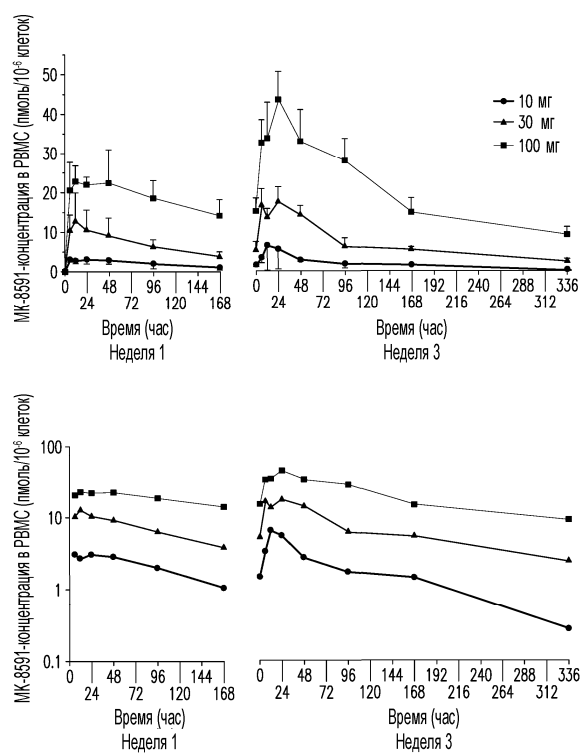
4. Способ по п.3, в котором субъектом является человек.

5. Способ по п.4, в котором режим дозирования составляет один раз в неделю, где дозируемое количество составляет от 1 до 50 мг при каждом введении.

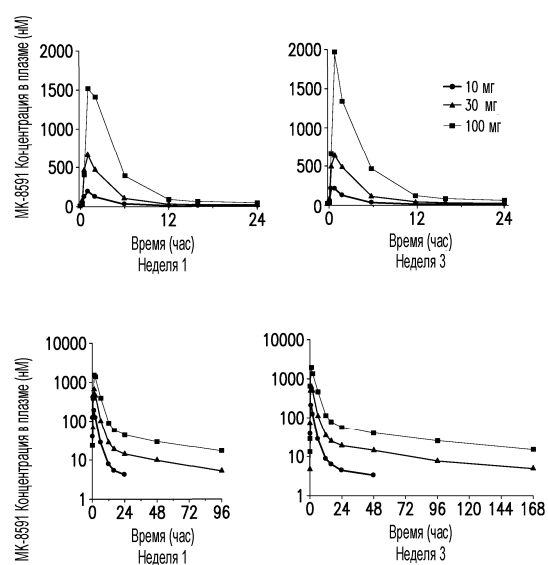
6. Способ по п.4, в котором режим дозирования составляет один раз в месяц, где дозируемое количество составляет от 4 до 200 мг при каждом введении.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

