

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 103881****(13) C2****(51) МПК****A61K 31/47** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61K 31/426** (2006.01)**A61P 31/18** (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2009 13904**

(22) Дата подання заявки: **26.06.2008**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.12.2013**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **60/947,325**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **29.06.2007**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US**

(41) Публікація відомостей про заяву: **12.04.2010, Бюл.№ 7**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.12.2013, Бюл.№ 23**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/US2008/068351, 26.06.2008**

(72) Винахідник(и):
**Карні Брайан П. (US),
Матіас Аніта А. (IN/US)**

(73) Власник(и):
**ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК.,
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US)**

(74) Представник:
Дубинський Михайло Іллч, реєстр. №70

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2007/079260 A1, 12.07.2007
WO 2005/113508 A1, 01.12.2005
WO 2006/034001 A2, 30.03.2006
RAMANATHAN S., LAGAN K., PLUMMER A., HUI J., SHEN G., CHENG A., KEARNEY B.P. / Lack of clinically relevant drug-drug interaction between the ritonavir-boosted HIV a200913904/M 2 integrase inhibitor GS-9137/r and zidovudine (ZDV) // 16-th International AIDS conference (Aug 16-18, 2006 Toronto) Реферат [online] [Знайдений 09.10.2008]
Знайдений у Internet
<<http://www.aegis.com/conferences/iac/2006/TuPE0088.html>>
RAMANATHAN S., SKILLINGTON J., PLUMMER A., HUI J., SHEN G., CHENG A., KEARNEY B.P. / Lack of clinically relevant drug-drug interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (GS-9137/r) and emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) // 16-th International AIDS conference (Aug 16-18, 2006 Toronto) Реферат [online] [Знайдений 09.10.2008]
Знайдений у Internet
<<http://www.aegis.com/conferences/iac/2006/TuPE0080.html>>
OKI T., USAMI Y., NAKAI M., SAGISAKA M., ITO H., NAGAOKA K., MAMIYA N., YAMANAKA K., UTSUMI M., KANEDA T. / Pharmacokinetics of lopinavir after administration of Kaletra in healthy Japanese volunteers // BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN. - vol.27, no.2. - 02.2004 (2004-02). - P.261-265
WO 2007/092802 A1, 16.08.2007
CORBETT AMANDA H., LIM MICHAEL L., KASHUBA ANGELA D.M. / Kaletra (lopinavir/ritonavir) // ANNALS OF PHARMACOTHERAPY. - vol.36, no.7-8. - 08.2002. - P.1193-1203

UA 103881 C2

(54) ПРОФІЛАКТИКА АБО ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

(57) Реферат:

Винаходи належать до медицини і фармацевтики і стосуються застосування, композицій і наборів для лікування інфекції, викликаної вірусом імунодефіциту людини, шляхом спільного введення 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі з лопінавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю та ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

Ряд 4-оксихінолінів, включаючи сполуку 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту (Сполука), ідентифіковані як засоби проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Див. Заявку на патент США серійний номер 10/492,833, подану 20 листопада 2003, що опублікована як Публікація заявки на патент США номер 2005/0239819. Зокрема, Сполуку описано як таку, що має інгібуючу дію стосовно білка інтегрази ВІЛ. Скорочення ВІЛ позначає вірус, що належить до сімейства ретровірусів і є збудником захворювання синдрому набутого імунодефіциту (СНІД). Відповідно, фармацевтичний засіб, що зменшує вірусне навантаження, вірусний геном або реплікацію ВІЛ в організмі, може бути ефективним для лікування або профілактики СНІД.

Як вартість лікування, так і можливість небажаних побічних дій можуть збільшуватися при збільшенні необхідної дози ліків. Таким чином, є потреба в способах і композиціях, що застосовуються для одержання прийнятної противірусної дії з використанням зменшеної дози Сполуки.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Дослідження показали, що системний вплив Сполуки у людини поліпшується, якщо Сполуку вводять разом з лопінавіром, посиленням ритонавіром (LPV/r). Обчислено, що доза 85±10 мг Сполуки, введена з лопінавіром, посиленням ритонавіром, має системний вплив, еквівалентним дозі 150 мг Сполуки, введеної окремо.

Відповідно, згідно з одним з варіантів реалізації даного винаходу, запропонований спосіб лікування вірусної інфекції в людини, що включає введення людині 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі, і сполуки, що інгібує цитохром Р-450 (наприклад, ритонавіру).

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, також запропонована фармацевтична композиція, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль; і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоноване застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва ліків для лікування вірусної інфекції у людини, що включає введення людині зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі, і сполуки, що інгібує цитохром Р-450 (наприклад, ритонавіру).

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоноване застосування лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського препарату, що застосовується для поліпшення фармакокінетики 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, після введення людині.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонований лопінавір для застосування для поліпшення фармакокінетики 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, після введення людині.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонований набір, що включає: (1) 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; (2) лопінавір, або його фармацевтично прийнятну сіль; (3) один або більше контейнерів; і (4) інструкцію із застосування, що стосується введення 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, разом з лопінавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонований набір, що включає: (1) одиничну дозовану форму, що містить 85±10 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі; (2) лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль; (3) один або більше контейнерів; і (4) інструкцію із застосування, що стосується введення 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, разом з лопінавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоноване застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-

дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва ліків для інгібування активності ретровірусної інтегрази у людини, що включає введення людині зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі, і сполуки, що інгібує цитохром Р- 450 (наприклад, ритонавіру).

5 Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоновані 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; лопінавір або його фармацевтично прийнятна сіль; і сполука, що інгібує цитохром Р-450 для застосування при інгібуванні ретровірусної інтегрази у людини.

10 Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоноване застосування лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі, у сполученні зі сполукою, що інгібує цитохром Р-450 (наприклад, ритонавіром) або її фармацевтично прийнятною сіллю, для виробництва ліків, що застосовуються у людини для зменшення приблизно на 40 – 60 % дози (1) 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-

15 дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, після введення людині.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонований лопінавір або його фармацевтично прийнятна сіль, у сполученні зі сполукою, що інгібує цитохром Р-450 (наприклад, ритонавіром) або її фармацевтично прийнятною сіллю, для застосування для зменшення приблизно на 40 – 60 % дози (1) 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, після введення людині.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоноване застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі; лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі; і сполуки, що інгібує цитохром Р- 450 для профілактичного або лікувального впливу на вірусну інфекцію у людини.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоновані 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль; лопінавір або його фармацевтично прийнятна сіль; і сполуку, що інгібує цитохром Р- 450 (наприклад, ритонавіру) для застосування при профілактичному або лікувальному впливі на вірусну інфекцію у людини.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонований протівірусний засіб(и), що включає (а) сполуку 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або його фармацевтично прийнятну сіль, що застосовується у сполученні з (б) лопінавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю, і (в) сполукою, що інгібує цитохром Р-450 для застосування при профілактичному або лікувальному впливі на вірусну інфекцію у людини.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонована сполука 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль, що застосовується у сполученні з лопінавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю, і сполукою, що інгібує цитохром Р-450, або його фармацевтично прийнятною сіллю, для застосування при профілактичному або лікувальному впливі на вірусну інфекцію у людини.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропоноване застосування лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі, у сполученні зі сполукою, що інгібує цитохром Р- 450 (наприклад, ритонавіром) або його фармацевтично прийнятною сіллю, для виробництва ліків, що поліпшує фармакокінетику 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, після введення людині.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному описі термін "спільне введення" відноситься до введення двох або більше засобів протягом періоду до 24 годин одне після іншого, наприклад, як частина клінічної схеми лікування. Відповідно до інших варіантів реалізації, "спільне введення" відноситься до введення протягом 2 годин одне після іншого. Відповідно до інших варіантів реалізації, "спільне введення" відноситься до введення протягом 30 хвилин одне після іншого. Відповідно до інших варіантів реалізації, "спільне введення" відноситься до введення протягом 15 хвилин одне після іншого. Відповідно до інших варіантів реалізації, "спільне введення" відноситься до введення в один і той же час, або як частина однієї сполуки, або як численні сполуки, які вводять тим самим або різними шляхами.

Термін "лопінавір" відноситься до (2S)-N-[(2S, 4S, 5S)-5-{[2-(2,6-диметил-фенокси)ацетил]аміно}-4-гідрокси-1,6-дифенілгекс-2-іл]-3-метил-2-(2-оксо-1,3-діазинан-1-іл)бутанаміду.

5 Термін "ритонавір" відноситься до 1,3-тіазол-5-ілметил-[3-гідрокси-5-[3-метил-2-[метил-[(2-проп-2-іл-1,3-тіазол-4-іл)метил]карбамоїл]аміно-бутаноїл]аміно-1,6-дифенілгекс-2-іл]аміноформіату.

10 Термін "одиначна дозована форма" відноситься до фізично окремої одиниці, такої як капсула, таблетка або розчин, що підходить як одноразове дозування для пацієнта-людини, причому кожна одиниця містить заздалегідь задану кількість одного або більше активних компонентів, розраховану для одержання терапевтичного ефекту, разом зі, щонайменше, одним фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, або їх сполученням.

При бажанні, ефективну добову дозу Сполуки можна вводити у вигляді двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести або більше субдоз, що вводяться окремо через відповідні інтервали протягом доби, можливо, у вигляді одиничних дозованих форм.

15 Концентрацію Сполуки в кровотоці можна виміряти як концентрацію в плазмі (наприклад, нг/мл). Фармакокінетичні параметри для визначення концентрації в плазмі включають, але не обмежені цим, максимальну спостережувану концентрацію в плазмі (C_{max}), спостережувану концентрацію в плазмі наприкінці інтервалу дозування або "мінімальну" концентрацію (C_{tau} або C_{min}), площа під кривою концентрації від часу (ППК) від початку відліку до останнього моменту часу (ППК_{0-last}), що піддається кількісному визначенню, ППК від початку відліку нескінченно (ППК_{0-inf}), ППК інтервалу дозування (ППК_{tau}), час максимальної спостережуваної після введення концентрації (t_{max}), і період напіввиведення Сполуки із плазми ($t_{1/2}$).

20 Введення Сполуки з їжею у відповідності зі способами згідно із даним винаходом, також може збільшити абсорбцію Сполуки. Абсорбцію Сполуки можна виміряти за допомогою концентрації, що досягається в кровотоці через якийсь час після введення Сполуки. Збільшення абсорбції при введенні Сполуки з їжею можна також виявити за збільшенням C_{max} і/або ППК Сполуки у порівнянні із зазначеними величинами при введенні Сполуки без їжі. Зазвичай інгібітори протеази вводять із їжею.

Сполуки, що інгібують цитохром Р-450

30 У даному описі "Сполуки, що інгібують цитохром Р-450" включають сполуки, що зменшують метаболізм Сполуки 1 за участю цитохрома Р450, зокрема, метаболізм Сполуки 1 за участю цитохрома Р450 3А. Відповідно, зазначений термін включає інгібітори цитохрома Р450, а також субстрати цитохрома Р450 та інші сполуки, що зменшують метаболізм Сполуки 1 за участю цитохрома Р450. Відомий ряд таких сполук: див. наприклад, <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>; і Міжнародну опубліковану заявку на патент № WO 2008/010921.

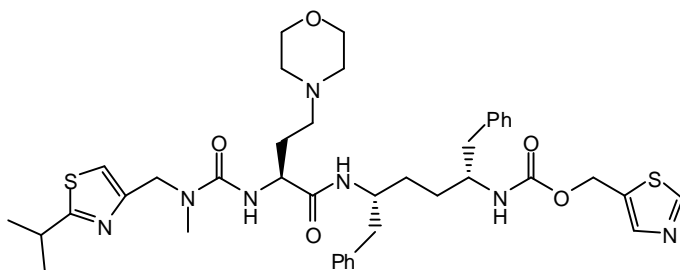
40 Типові сполуки включають циметидин, фторхінолони, флувоксамін, тіклопідин, тіотепа, тіклопідин, гемфіброзил, монтелукаст, флуоксетин, флувоксамін, кетоконазол, лансопразол, омепразол, тіклопідин, аміодарон, флуконазол, ізоніазид, аміодарон, бупропіон, хлорфенірамін, циметидин, кломіпрамін, дулоксетин, флуоксетин, галоперидол, метадон, мібефрадил, пароксетин, хінідин, ритонавір, дисульфірам, індинавір, нелфінавір, аміодарон, циметидин, кларитроміцин, дилтіазем, еритроміцин, флувоксамін, ітраконазол, кетоконазол, мібефрадил, нефазодон, тролеандоміцин і верапаміл.

45 Конкретна підгрупа інгібіторів цитохрому Р-450, що застосовуються у способах згідно із даним винаходом, включає кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, телітроміцин, індинавір, нелфінавір, саквінавір, нефазодон, еритроміцин і ритонавір, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Інша конкретна підгрупа інгібіторів цитохрому Р-450, що застосовуються у способах згідно із даним винаходом, включає інгібітори протеази ВІЛ індинавір, нелфінавір, саквінавір і ритонавір.

50 Одним з конкретних засобів, що блокують активність цитохрому Р-450 і що застосовуються у способах згідно із даним винаходом, є ритонавір, або його фармацевтично прийнятна сіль. Конкретна доза ритонавіру, яку можна застосовувати згідно із даним винаходом, становить 100 ± 50 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі. Конкретна доза ритонавіру, яку можна застосовувати згідно із даним винаходом, становить 100 ± 25 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі. Конкретна доза ритонавіру, яку можна застосовувати згідно із даним винаходом, становить 100 ± 10 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

55 Про інші конкретні засоби, що блокують активність цитохрому Р-450 і що застосовуються у способах згідно із даним винаходом, повідомляють у публікації міжнародної заявки WO 2008/010921. Відповідно до одного з конкретних варіантів реалізації даного винаходу, сполуку, що інгібує цитохром Р-450, являє собою сполука наступної формули:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

Способи

- 5 Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонований спосіб лікування або профілактики захворювань, порушень і станів. Приклад захворювання, порушення або стану включає, але не обмежений цим, ретровірусну інфекцію, або захворювання, порушення або стан, пов'язаний з ретровірусною інфекцією. Ретровіруси являють собою РНК-віруси, і в цілому розділяються на сімейства альфа-ретровірусів, бета-ретровірусів, дельта-ретровірусів, епсилон-ретровірусів, гама-ретровірусів, лентивірусів і спумавірусів. Приклади ретровірусів включають, але не обмежені цим, вірус імунodefіциту людини (ВІЛ), Т-лімфотропний вірус людини (HTLV), вірус саркоми Рауса (BCP) і вірус лейкозу птахів. У цілому, для білків зрілого вірусу у кодї геному ретровірусу є три гени: ген *gag* (групоспецифічний антиген), що кодує центральний компонент і структурні білки вірусу; ген *pol* (полімераза), що кодує ферменти вірусу, включаючи зворотну транскриптазу, протеазу та інтегразу; і ген *env* (оболонка), що кодує білки поверхні ретровірусу.

Ретровірус приєднується до клітини-хазяїна і впроваджується в неї шляхом виділення у клітину-хазяїна, серед іншого, комплексу РНК і продуктів *pol*. Потім зворотна транскриптаза виробляє дволанцюгову ДНК із вірусної РНК. Дволанцюгова ДНК проникає в ядро клітини хазяїна та інтегрується в геном клітини за допомогою вірусної інтегрази. Вірус з інтегрованої ДНК, що зароджується, утворюється, коли під дією клітинної полімерази вірусна ДНК перетворюється в мРНК, і під дією вірусної протеази виробляються необхідні для утворення вірусу білки. Частинки вірусу піддаються активній реплікації і вивільняються із клітини-хазяїна, утворюючи зрілий вірус.

- 25 Відповідно до одного з варіантів реалізації, даний винахід включає введення приблизно 85 мг (наприклад, ± 10 мг, 5 мг або 2 мг) Сполуки.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, даний винахід включає введення приблизно 175 мг (наприклад, ± 25 мг або 10 мг) Сполуки.

- 30 Відповідно до одного з варіантів реалізації, даний винахід включає введення приблизно 170 мг (наприклад, ± 25 мг або 10 мг) Сполуки.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, даний винахід включає введення приблизно 400 мг (наприклад, ± 150 мг, 100 мг, 50 мг або 10 мг) лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

- 35 Відповідно до одного з варіантів реалізації, даний винахід включає введення приблизно 800 мг (наприклад, ± 150 мг, 100 мг, 50 мг або 10 мг) лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

Композиції

- Активні агенти можна вводити людині будь-яким загальноновживаним чином. Хоча активні агенти можливо вводити у вигляді вихідних сполук, краще вводити їх у вигляді фармацевтичної композиції. Термін "фармацевтична композиція, що містить Сполуку" відноситься до фармацевтичної композиції, що містить Сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, разом з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, і, можливо, з іншими лікарськими засобами і/або компонентами. Сіль, носій або розріджувач повинні бути прийнятними з погляду сумісності з іншими компонентами і відсутності шкідливого впливу на реципієнта. Приклади носіїв або розріджувачів для перорального введення включають кукурудзяний крохмаль, лактозу, стеарат магнію, тальк, мікрокристалічну целюлозу, стеаринову кислоту, повідон, кросповідон, двухосновний фосфат кальцію, натрій крохмаль гліколат, гідроксипропілцелюлозу (наприклад, гідроксипропілцелюлозу з низьким ступенем заміщення), гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу 2910), і лаурилсульфат натрію.

Фармацевтичні композиції можна приготувати будь-яким придатним способом, таким як способи, добре відомі в галузі фармацевтики, наприклад, такі як способи, описані в Gennaro et

al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Co., 1990), особливо в Part 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture. Зазначені способи включають стадію об'єднання Сполуки з носієм або розріджувачем і, можливо, з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Зазначені допоміжні інгредієнти включають загальнозживані в даній галузі інгредієнти, такі як наповнювачі, що зв'язують, формотворні, дезінтегранти, лубриканти, барвники, ароматизатори, підсолоджувачі, консерванти (наприклад, протимікробні консерванти), суспендуючі засоби, загущувачі, емульгатори і/або змочувальні засоби.

Фармацевтичні композиції можуть забезпечувати контрольоване, повільне вивільнення або вповільнене вивільнення агента (наприклад, Сполуки) протягом деякого інтервалу часу. Контрольоване, повільне вивільнення, або вповільнене вивільнення агента (наприклад, Сполуки) може забезпечувати наявність агента в кровотоці людини протягом більш тривалого періоду часу, ніж звичайні сполуки. Фармацевтичні композиції включають, але не обмежені цим, таблетки з покриттям, пеллети, розчини, порошки, капсули, і дисперсії Сполуки в середовищі, нерозчинному у фізіологічних рідинах або композиції, у яких вивільнення лікувальної сполуки проходить за розпадом фармацевтичної композиції через механічну, хімічну або ферментативну дію.

Фармацевтична композиція згідно із даним винаходом може бути, наприклад, у формі пігулки, капсули, розчину, порошку або таблетки, що містять заздалегідь задану кількість Сполуки. Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, фармацевтична композиція перебуває у формі таблетки, що містить Сполуку і компоненти таблетки, використані і описані в Прикладах згідно із даним описом.

Для перорального введення дрібнодисперсні порошки або гранули можуть містити розбавляючі, диспергуючі або поверхнево-активні засоби, і можуть бути представлені, наприклад, у воді або в сиропі, з капсулах або в саше в сухому стані, або в неводному розчині або суспензії, до складу яких можуть входити суспендуючі засоби, або в таблетках, до складу яких можуть входити зв'язуючі або лубриканти.

При введенні у формі рідкого розчину або суспензії, сполука може містити Сполуку і очищену воду. Можливі компоненти рідкого розчину або суспензії включають придатні підсолоджувачі, ароматизатори, консерванти (наприклад, протимікробні консерванти), буферні засоби, розчинники, і їх суміші. Компонент сполуки може виконувати більш ніж одну функцію. Наприклад, придатний буферний засіб може також діяти як ароматизатор, а також підсолоджувач.

Придатні підсолоджувачі включають, наприклад, сахарин натрій, сахарозу і маніт. Можна застосовувати суміш двох або більше підсолоджувачів. Підсолоджувачі або їх суміші зазвичай присутні в кількості приблизно від 0,001 % до 70 % від загальної ваги композиції. Придатні ароматизатори можуть бути присутні у фармацевтичній композиції для одержання аромату вишні, аромату цукрової вати, або іншого придатного аромату, щоб зробити фармацевтичну композицію ще придатнішою для прийому всередину людиною. Ароматизатор або їх суміш зазвичай присутня в кількості приблизно від 0,0001 % до 5 % від загальної ваги композиції.

Придатні консерванти включають, наприклад, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію і хлорид бензалконію. Можна застосовувати суміш двох або більше консервантів. Консервант або їх суміш зазвичай присутня в кількості приблизно від 0,0001 % до 2 % від загальної ваги композиції.

Придатні буферні засоби включають, наприклад, лимонну кислоту, цитрат натрію, фосфорну кислоту, фосфат калію, і різні інші кислоти і солі. Можна застосовувати суміш двох або більше буферних засобів. Буферні засоби або їх суміші зазвичай присутні в кількості приблизно від 0,001 % до 4 % від загальної ваги композиції.

Придатні розчинники для рідкого розчину або суспензії включають, наприклад, сорбіт, гліцерин, пропіленгліколь і воду. Можна застосовувати суміш двох або більше розчинників. Розчинник або система розчинників зазвичай присутній у кількості приблизно від 1 % до 90 % від загальної ваги композиції.

Фармацевтичну композицію можна вводити спільно з допоміжними засобами. Наприклад, неіоногенні ПАВ, такі як поліоксиетиленолеїловий простий ефір і поліоксиетилен-н-гексадециловий простий ефір, можна вводити спільно або включати до складу фармацевтичної композиції, щоб штучно збільшити проникність стінок кишечника. Ферментні інгібітори також можна вводити спільно або включати до складу фармацевтичної композиції.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль; і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, зазначений набір включає одиничну дозовану форму, що містить 800 ± 50 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, зазначений набір включає
5 одиничну дозовану форму, що містить 800 ± 20 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, зазначений набір додатково включає одиничну дозовану форму, що містить сполуку, що інгібує цитохром Р-450 (наприклад, ритонавір) або його фармацевтично прийнятну сіль.

10 Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, зазначений набір включає 100 ± 50 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, зазначений набір включає 100 ± 25 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

15 Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, зазначений набір включає 100 ± 10 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

Далі даний винахід буде проілюстровано наступними необмежувальними прикладами.

Приклад 1. Фармакокінетична взаємодія між лопінавіром/р і Сполукою

20 Визначали ефекти спільного введення лопінавіру/р (LPV/r) зі Сполукою. У даному дослідженні оцінювали безпеку і фармакокінетику стаціонарного стану для Сполуки та LPV/r, що вводяться спільно.

Способи

25 Дві групи добровольців випадковим чином розподіляли для одержання одного із двох наступних періодів лікування тривалістю 14 послідовних днів: Сполука/р ($125/100$ мг QD) і Сполука (125 мг QD) + LPV/r ($400/100$ мг BID) у групі 1 або LPV/r ($400/100$ мг BID) і Сполука (125 мг QD) + LPV/r ($400/100$ мг BID) в групі 2. Границі відсутності змін ФК при 90 % довірчих інтервалах (ДІ) навколо середнього геометричного відношення (СГВ) (спільне введення: окремо) становили 70 – 143 % для Сполуки і 80 – 125 % для LPV.

Результати

30 Двадцять сім з 32 суб'єктів завершили дослідження. Найбільш частими побічними діями, пов'язаними з лікуванням, були порушення ЖКТ (~ 62 % в LPV/r \pm Сполука) і головні болі (~ 44 % у тих, хто одержував Сполуку/р). Отримано наступні дані по фармакокінетиці:

	% СГО (90 % ДІ)		
	Сполука (n=14)	LPV (n=13)	RTV (n=13)
ППК _{tau}	175 (150, 204)	96,6 (85,3, 109)	103 (87,0, 121)
C _{max}	152 (129, 179)	99,2 (88, 112)	114 (86,9, 149)
C _{tau}	238 (181, 313)	92,3 (78,7, 108)	88,3 (74,4, 105)

35 Впливи Сполуки істотно підвищувалися при спільному введенні з LPV/r, можливо завдяки опосередкованому LPV інгібуванню метаболізму UGT1A1/3, оскільки Сполука піддається біоперетворенню через глюкуронування поряд з окисним метаболізмом.

40 Знижену дозу Сполуки вибирали шляхом моделювання різних доз із використанням компартментної моделі на WinNonlin (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA), що включає спостережувані дані по взаємодії між ліками з лопінавіром з наведених вище результатів. Були зроблені розрахунки для одержання еквівалентних впливів Сполуки на пацієнтів, що одержували і не одержували лопінавір, за допомогою порівнянь фармакокінетичної (біо-)еквівалентності (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Також була приділена увага мінімізації числа індивідуумів із значеннями впливів, що у край різко відхиляються (високими або низькими). Так, дози 85 мг і 150 мг Сполуки з лопінавіром/р, як
45 думають, забезпечували такі ж системні впливи (ППК), що й дози 150 мг і 300 мг, посилені ритонавіром, без лопінавіру. Впливи LPV і RTV залишалися незмінними при спільному введенні зі Сполукою; мінімальні концентрації LPV підтримувалися вище рекомендованих цільових мінімумів. Відповідно, зменшені на 40 – 60 % дози Сполуки можна вводити з лопінавіром, забезпечуючи еквівалентний вплив.

50 Висновок

Для одержання порівнянного системного впливу можна вводити зменшену дозу Сполуки (наприклад, 85 ± 10 мг), якщо Сполуку вводять разом з лопінавіром. Думають, що лопінавір підсилює фармакокінетичний вплив Сполуки шляхом блокування метаболічного шляху UGT1A1/3 Сполуки.

Подібні дослідження проводили для визначення ефекту п'яти різних інгібіторів протеази на фармакокінетику Сполуки. У зазначених дослідженнях застосовували різні дози ритонавіру (100 мг QD або 200 мг BID). Виявлено, що три з п'яти досліджених інгібіторів протеази не чинили впливу на фармакокінетику Сполуки. Тільки два (включаючи лопінавір) з п'яти, як

Приклад 2. Типовий приклад сполуки з 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоною кислотою

Таблиця 1

Компонент	Дія	Кількість на таблетку
Сполука	Лікарська речовина	125,0 mg
Маніт USP	Розріджувач	67,4 mg
Колоїдний діоксид кремнію NF	Глідант	15,7 mg
Лаурилсульфат натрію NF	ПАВ	6,1 mg
Кросповідон NF	Дезінтегрант	15,6 mg
Гіпромелоза 2910 USP	Сполучне	12,6 mg
Очищена вода ^{*1} USP	Сполучний засіб	-
Кроскармелоза натрію NF	Дезінтегрант	61,7 mg
Стеарат магнію NF	Лубриканти	2,3 mg
Загальна вага таблетки		306,4 mg

^{*1} Очищена вода віддаляється при обробці.

У першу чергу Сполуку мікронізували за допомогою струминного млина. Мікронізовану Сполуку потім змішували з манітом, кросповідоном і колоїдним діоксидом кремнію в поліетиленовому (ПЕ) мішку, а потім тричі пропускали через сито 500 μ m. Гіпромелозу 2910 окремо розчиняли в очищеній воді шляхом перемішування, додавали і розчиняли лаурилсульфат натрію. Суміш маніт/кросповідон/колоїдний діоксид кремнію/Сполука поміщали в гранулятор киплячого шару та гранулювали за допомогою розчину гіпромелози/лаурилсульфату натрію. Після гранулювання вологий гранулят висушували в тому ж самому грануляторі. Висушені гранули пропускали через сито 500 μ m.

Потім просіяні гранули змішували із кроскармелозою натрію в змішувачі, додавали в змішувач стеарат магнію і змішували. Гранули спресовували в таблетки за допомогою ротаційної таблетувальної машини.

Всі посилальні матеріали, включаючи публікації, заявки на патенти і патенти, процитовані в даному документі, повністю включені в його сполуку за допомогою посилань.

Використання термінів в однині і подібних позначеннях у контексті опису даного винаходу (включаючи наступну формулу винаходу) варто розглядати як таке, що включає і єдине, і множина, якщо інше не застережено або не пропонується контекстом у явній формі. Терміни "що включає", "що має", "що включає" і "що містить" варто розглядати як незамкнуті терміни (тобто, що означають "що включає, але не обмежений цим"), якщо не застережено інше. Перерахування діапазонів величин у даному документі призначено тільки служити скороченим способом посилатися окремо на кожну окрему величину, що входить у зазначений діапазон, якщо не застережено інше, і кожна окрема величина включена в даний опис, так якби вона була окремо перерахована в даному документі. Всі описані способи можна здійснити будь-яким придатним чином, якщо не застережено інше, або якщо інше явно не пропонується контекстом. Використання будь-якого і всього прикладів, або мови прикладів (наприклад, "такий як"), представлених у даному описі, призначено тільки для кращого ілюстрування винаходу і не накладає обмежень на об'єм винаходу, якщо у формулі винаходу не зазначено інше. Мову опису не слід розглядати як вказівку на будь-який елемент, що не входить у формулу винаходу, як на істотну частину реалізації винаходу.

Варіанти реалізації в даному описі забезпечують ілюстрацію варіантів реалізації даного винаходу і не повинні розглядатися як обмежуючі об'єм винаходу. Кваліфікованому фахівцеві зрозуміло, що в заявлений винахід входить безліч інших варіантів реалізації, і що передбачається, що опис і приклади розглядають тільки як приклад, тоді як істинний об'єм і сутність винаходу показані в наступній формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у кількості від 75 до 95 мг або від 150 до 200 мг
- 5 або її фармацевтично прийнятної солі, лопінавіру у кількості від 250 до 550 мг або від 750 до 850 мг або його фармацевтично прийнятної солі та ритонавіру у кількості від 50 до 150 мг або його фармацевтично прийнятної солі, для профілактики або терапевтичного лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), причому 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота, лопінавір та ритонавір знаходяться
- 10 в окремих дозованих формах, або лопінавір та ритонавір знаходяться в одній дозованій формі, а 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота знаходиться в іншій дозованій формі.
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що людині вводять від 75 до 95 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-
- 15 карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.
3. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що людині вводять від 150 до 200 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-
- карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.
4. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що людині вводять від 250 до 550 мг лопінавіру
- 20 або його фармацевтично прийнятної солі.
5. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що людині вводять від 750 до 850 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.
6. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично
- 25 прийнятну сіль та лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять спільно.
7. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль та лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять протягом 15
- хвилин одне після одного.
8. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вводять єдину дозовану форму, що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль та лопінавір або його
- 30 фармацевтично прийнятну сіль.
9. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично
- 35 прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять спільно.
10. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично
- 40 прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять протягом 15 хвилин одне після одного.
11. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вводять єдину дозовану форму, що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично
- 45 прийнятну сіль.
12. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять спільно.
13. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять протягом 15 хвилин
- одне після одного.
14. Застосування за п.1, яке **відрізняється** тим, що вводять єдину дозовану форму, що містить лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично
- 50 прийнятну сіль.
15. Застосування за будь-яким з пп. 1-14, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або
- 55 її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.
16. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.
17. Застосування за будь-яким з пп. 1-16, яке **відрізняється** тим, що ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.

18. Застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у дозованій формі, яка містить 85 мг цієї сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, та лопінавіру і ритонавіру у дозованій формі, яка містить 400 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі та 100 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі, для профілактики або терапевтичного лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

19. Застосування за п. 18, яке **відрізняється** тим, що лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять спільно.

20. Композиція для профілактики або терапевтичного лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту у кількості від 75 до 95 мг або від 150 до 200 мг або її фармацевтично прийнятну сіль, лопінавір у кількості від 250 до 550 мг або від 750 до 850 мг або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

21. Композиція за п. 20, що містить від 75 до 95 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.

22. Композиція за п. 20, що містить від 150 до 200 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.

23. Композиція за будь-яким з пп. 20-22, що містить від 250 до 550 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

24. Композиція за будь-яким з пп. 20-22, що містить від 750 до 850 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

25. Композиція за будь-яким з пп. 20-24, що додатково містить ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль.

26. Композиція за п. 25, що містить від 50 до 150 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

27. Композиція для профілактики або терапевтичного лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту у кількості 85 мг або її фармацевтично прийнятну сіль, лопінавір у кількості 400 мг або його фармацевтично прийнятну сіль, ритонавір у кількості 100 мг або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

28. Застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у кількості від 75 до 95 мг або від 150 до 200 мг або її фармацевтично прийнятної солі, лопінавіру у кількості від 250 до 550 мг або від 750 до 850 мг або його фармацевтично прийнятної солі і ритонавіру у кількості від 50 до 150 мг або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва ліків для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

29. Застосування за п. 28, яке **відрізняється** тим, що вводять від 75 до 95 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.

30. Застосування за п. 28, яке **відрізняється** тим, що вводять від 150 до 200 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.

31. Застосування за будь-яким з пп. 28-30, яке **відрізняється** тим, що вводять від 250 до 550 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

32. Застосування за будь-яким з пп. 28-30, яке **відрізняється** тим, що вводять від 775 до 825 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

33. Застосування за будь-яким з пп. 28-32, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять спільно.

34. Застосування за п. 33, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять протягом 15 хвилин одне після іншого.

35. Застосування за будь-яким з пп. 28-32, яке **відрізняється** тим, що вводять єдину дозовану форму, що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль.

36. Застосування за будь-яким з пп. 28-35, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять спільно.
- 5 37. Застосування за п. 36, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять протягом 15 хвилин одне після іншого.
- 10 38. Застосування за будь-яким з пп. 28-32, яке **відрізняється** тим, що вводять єдину дозовану форму, що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль.
- 15 39. Застосування за будь-яким з пп. 28-38, яке **відрізняється** тим, що лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять спільно.
40. Застосування за п. 39, яке **відрізняється** тим, що лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять протягом 15 хвилин одне після іншого.
- 20 41. Застосування за будь-яким з пп. 28-32, яке **відрізняється** тим, що вводять єдину дозовану форму, що містить лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль і ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль.
42. Застосування за будь-яким з пп. 28-41, яке **відрізняється** тим, що 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.
- 25 43. Застосування за будь-яким з пп. 28-42, яке **відрізняється** тим, що лопінавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.
44. Застосування за будь-яким з пп. 28-43, яке **відрізняється** тим, що ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально.
- 30 45. Застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у кількості 85 мг або її фармацевтично прийнятної солі, лопінавіру у кількості 400 мг або його фармацевтично прийнятної солі і ритонавіру у кількості 100 мг або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва ліків для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).
- 35 46. Набір для профілактики або терапевтичного лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що включає: (1) 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту у кількості від 75 до 95 мг або від 150 до 200 мг або її фармацевтично прийнятну сіль; (2) лопінавір у кількості від 250 до 550 мг або від 750 до 850 мг або його фармацевтично прийнятну сіль; (3) один або більше контейнерів; і (4) інструкцію із застосування.
- 40 47. Набір за п. 46, що включає від 75 до 95 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.
- 45 48. Набір за п. 46, що включає від 150 до 200 мг 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі.
49. Набір за будь-яким з пп. 46-48, що включає від 250 до 550 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.
50. Набір за будь-яким з пп. 46-48, що включає від 750 до 850 мг лопінавіру або його фармацевтично прийнятної солі.
- 50 51. Набір за будь-яким з пп. 46-50, що додатково включає ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль.
52. Набір за п. 51, що включає від 50 до 150 мг ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.
- 55 53. Набір для профілактики або терапевтичного лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що включає: дозовану форму (1) 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбут-2-ил]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у кількості 85 мг або її фармацевтично прийнятної солі; дозовану форму (2) лопінавіру у кількості 400 мг або його фармацевтично прийнятної солі; та (3) ритонавіру у кількості 100 мг або його фармацевтично прийнятної солі; (4) один або більше контейнерів; та (5) інструкцію із застосування.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601